



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE AGUASCALIENTES



CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO
CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

“COMPARACIÓN DE MICROBIOLOGIA Y SUSCEPTIBILIDAD
ANTIMICROBIANA DURANTE PERIODO DE 2018-2020 Y
PERIODO 2020-2022 DENTRO DEL CENTENARIO HOSPITAL
MIGUEL HIDALGO”

TESIS PRESENTADA POR:
CARLOS ALBERTO MARTÍNEZ PONCE

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:
MEDICINA INTERNA

ASESORES:
DR. MARIO GONZÁLEZ GÁMEZ
DR. FLAVIO CÉSAR CUÉLLAR ROQUE
JAIME FROYLÁN ROJAS TERÁN

AGUASCALIENTES, AGUASCALIENTES, A NOVIEMBRE DE
2023

APROBACIONES



Aguascalientes
Centro de trabajo y subsección
El Estado de México

Centenario Hospital
Miguel Hidalgo

**COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN**

CEI-CI/108/23

Aguascalientes, Ags., a 26 de Septiembre de 2023

DR. CARLOS ALBERTO MARTÍNEZ PONCE
INVESTIGADOR PRINCIPAL

En cumplimiento con las Buenas Prácticas Clínicas y la Legislación Mexicana vigente en materia de investigación clínica, el Comité de Ética en Investigación y el Comité de Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en su Sesión del día 16 de Febrero, sometió a revisión el protocolo con número de registro 2023-R-45 y decidió Aprobar el proyecto para llevar a cabo en este Hospital, titulado:

“COMPARACIÓN DE MICROBIOLOGIA Y SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA DEL PERIODO DE 2018-2020 Y EL PERIODO 2020-2022 DENTRO DEL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO”

Sin otro particular, se solicita a los investigadores entregar resumen de resultados obtenidos al finalizar la investigación. En caso de existir modificaciones al proyecto es necesario que sean reportadas al Comité.

ATENTAMENTE

DR. JAIME ASAEL LOPEZ VALDEZ
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACIÓN



DR. JOSÉ MANUEL ARREOLA GUERRA
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN



c.c.p.- Dr. Felipe de Jesús Flores Parkman Sevilla.- Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación del CHMH.
JALV/JIMAG/cmva*



449 9 94 67 20

www.isea.gob.mx

Av. Manuel Gómez Marín S/N
Fracc. Alameda, CP 20259





Aguascalientes
Centro de trabajo y soluciones
El gigante del norte
ESTABLECIDO EN EL AÑO 1917

Centenario Hospital
Miguel Hidalgo

CARTA DE IMPRESIÓN



CHMH
CENTENARIO
HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

**DEPARTAMENTO DE
ENSEÑANZA E
INVESTIGACION**

DR. FELIPE DE JESÚS FLORES PARKMAN SEVILLA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

DR. JESHUA ANDRÉ MUÑETON ARELLANO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

DRA. KARLA GUADALUPE BAZÁN IBÁÑEZ
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO DE MEDICINA INTERNA

DR. MARIO GONZÁLEZ GÁMEZ
ASESOR DE TESIS

DR. FLAVIO CUÉLLAR ROQUE
ASESOR DE TESIS

DR JAIME FROYLÁN ROJAS TERÁN
ASESOR DE TESIS



449 9 94 67 20



www.issea.gob.mx



Av. Manuel Gómez Morin S/N
Fracc. Alameda, C.P. 20259



Aguascalientes
Gente de trabajo y soluciones
El gigante de México
GOBIERNO DEL ESTADO 1827-1937

Centenario Hospital
Miguel Hidalgo

Fecha: 31 de noviembre de 2023.

DR. FELIPE DE JESÚS FLORES PARKMAN SEVILLA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

PRESENTE

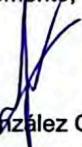
Estimado Dr. Flores Parkman:

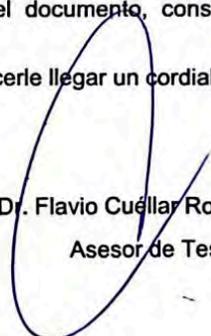
En respuesta a la petición hecha al médico residente Carlos Alberto Martínez Ponce, relacionada a presentar una carta de aceptación de su trabajo de tesis titulado:

“COMPARACIÓN DE MICROBIOLOGÍA Y SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA DURANTE PERIODO DE 2018-2020 Y PERIODO 2020-2022 DENTRO DEL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO”

Me permito informarle que, una vez leído y corregido el documento, considero que cumple los requisitos para ser aceptado e impreso como trabajo final.

Sin más por el momento, aprovecho la oportunidad para hacerle llegar un cordial saludo.


Dr. Mario González Gámez.
Asesor de Tesis


Dr. Flavio Cuéllar Roque
Asesor de Tesis


Dr. Jaime Froylán Rojas Terán
Asesor de Tesis

c.c.p. Coordinación de la Investigación CHMH..
c.c.p. Secretaría de Investigación y postgrado del centro de Ciencias de la Salud, BUA
c.c.p Archivo



 449 9 94 67 20

 www.ssea.gob.mx

 Av. Manuel Gómez Morán S/N
Fracc. Alameda, CP 20259



**CARTA DE VOTO APROBATORIO
INDIVIDUAL**

DR. SERGIO RAMÍREZ GONZÁLEZ.
DECANO (A) DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

PRESENTE

Por medio del presente como **ASESOR CLÍNICO** designado del estudiante **CARLOS ALBERTO MARTÍNEZ PONCE** con ID 164886 quien realizó *la tesis* titulada: **“COMPARACIÓN DE MICROBIOLOGÍA Y SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA DURANTE PERIODO DE 2018-2020 Y PERIODO 2020-2022 DENTRO DEL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO”**, siendo un trabajo propio, innovador, relevante e inédito y con fundamento en el Artículo 175, Apartado II del Reglamento General de Docencia doy mi consentimiento de que la versión final del documento ha sido revisada y las correcciones se han incorporado apropiadamente, por lo que me permito emitir el **VOTO APROBATORIO**, para que *él* pueda proceder a imprimirlo así como continuar con el procedimiento administrativo para la obtención del grado.

Pongo lo anterior a su digna consideración y sin otro particular por el momento, me permito enviarle un cordial saludo.

ATENTAMENTE
“Se Lumen Proferre”

Aguascalientes, Ags., a 24 de noviembre de 2023.

Dr. Mario González Gámez
Medicina Interna / Infectología
Ced. Prof. 7557214 U.G.
Ced. Exp. 10554335 U.N.A.M.
Ced. Esp. 11094904 U.N.A.M.

Dr Mario González Gámez
Tutor de tesis

c.c.p.- Interesado
c.c.p.- Secretaría Técnica del Programa de Posgrado

Elaborado por: Depto. Apoyo al Posgrado.
Revisado por: Depto. Control Escolar/Depto. Gestión de Calidad.
Aprobado por: Depto. Control Escolar/ Depto. Apoyo al Posgrado.

Código: DO-SEE-FO-07
Actualización: 01
Emisión: 17/05/19

**CARTA DE VOTO APROBATORIO
COMITÉ TUTORIAL**

DR. SERGIO RAMÍREZ GONZÁLEZ.
DECANO (A) DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

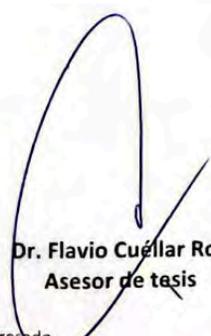
PRESENTE

Por medio del presente como **MIEMBROS DEL COMITÉ TUTORIAL** designado del estudiante **CARLOS ALBERTO MARTÍNEZ PONCE** con ID **164886** quien realizó la tesis titulada: **"COMPARACIÓN DE MICROBIOLOGÍA Y SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA DURANTE PERIODO DE 2018-2020 Y PERIODO 2020-2022 DENTRO DEL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO"**, siendo un trabajo propio, innovador, relevante e inédito y con fundamento en el Artículo 175, Apartado II del Reglamento General de Docencia doy mi consentimiento de que la versión final del documento ha sido revisada y las correcciones se han incorporado apropiadamente, por lo que me permito emitir el **VOTO APROBATORIO**, para que *él* pueda proceder a imprimirlo así como continuar con el procedimiento administrativo para la obtención del grado.

Pongo lo anterior a su digna consideración y sin otro particular por el momento, me permito enviarle un cordial saludo.

ATENTAMENTE
"Se Lumen Proferre"
Aguascalientes, Ags., a 31 de enero de 2024.


Dr. Mario González Gámez
Tutor de tesis


Dr. Flavio Cuéllar Roque
Asesor de tesis


Dr. Jaime Froylán Rojas Terán
Asesor de tesis

c.c.p.- Interesado
c.c.p.- Secretaria Técnica del Programa de Posgrado

Elaborado por: Depto. Apoyo al Posgrado.
Revisado por: Depto. Control Escolar/Depto. Gestión de Calidad.
Aprobado por: Depto. Control Escolar/ Depto. Apoyo al Posgrado

Código: DO-SEE-FO-07
Actualización: 01
Emisión: 17/05/19

EVIDENCIA DE PARTICIPACIÓN EN ARTÍCULOS (RECIBO DE ENVÍO)



Carlos Alberto Martínez Ponce <carlosmtz140794@gmail.com>

[LM] Acuse de recibo del envío

1 mensaje

Nery Guerrero Mojica <luxmedica.editorial@gmail.com>
Para: Carlos Alberto Martínez Ponce <carlosmtz140794@gmail.com>

27 de enero de 2024, 1:02 p.m.

Carlos Alberto Martínez Ponce:

Gracias por enviar el manuscrito "SINDROME DE SECCION VERTEBRAL SECUNDARIO A MICETOMA" a Lux Médica. Con el sistema de gestión de publicaciones en línea que utilizamos podrá seguir el progreso a través del proceso editorial tras iniciar sesión en el sitio web de la publicación:

URL del manuscrito: <https://revistas.uaa.mx/index.php/luxmedica/authorDashboard/submission/5011>
Nombre de usuario/a: carlosmtz16

Si tiene alguna duda puede ponerse en contacto conmigo. Gracias por elegir esta editorial para mostrar su trabajo.

Nery Guerrero Mojica

Lux Médica <https://revistas.uaa.mx/index.php/luxmedica>



Carlos Alberto Martínez Ponce <carlosmtz140794@gmail.com>

Fwd: Your PDF Efectos de la inmunización para SARS-CoV2 en COVID-19 grave en personas hospitalizadas en México. has been built and requires approval

1 mensaje

Jaime Froylán Rojas Terán <froyrojas@gmail.com>
Para: "carlosmtz140794@gmail.com" <carlosmtz140794@gmail.com>

28 de enero de 2024, 3:54 p.m.

----- Forwarded message -----

De: Vacunas <em@editorialmanager.com>

Date: dom, 28 ene 2024 a las 15:27

Subject: Your PDF Efectos de la inmunización para SARS-CoV2 en COVID-19 grave en personas hospitalizadas en México. has been built and requires approval

To: Froylán Rojas <froyrojas@gmail.com>

Dear %title% Rojas,

The PDF for your submission, "Efectos de la inmunización para SARS-CoV2 en COVID-19 grave en personas hospitalizadas en México." has now been built and is ready for your approval. Please view the submission before approving it, to be certain that it is free of any errors. If you have already approved the PDF of your submission, this e-mail can be ignored.

To approve the PDF please login to the Elsevier Editorial System as an Author via this link: <https://www.editorialmanager.com/vacun/>

Then click on the folder 'Submissions Waiting for Author's Approval' to view and approve the PDF of your submission. You may need to click on 'Action Links' to expand your Action Links menu.

You will also need to confirm that you have read and agree with the Elsevier Ethics in Publishing statement before the submission process can be completed. Once all of the above steps are done, you will receive an e-mail confirming receipt of your submission from the Editorial Office. For further information or if you have trouble completing these steps please go to: http://help.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/88/p/7923.

Please note that you are required to ensure everything appears appropriately in PDF and no change can be made after approving a submission. If you have any trouble with the generated PDF or completing these steps please go to: http://help.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/88/p/7923.

Your submission will be given a reference number once an Editor has been assigned to handle it.

Thank you for your time and patience.

Kind regards,

Editorial Office

Vacunas

Have questions or need assistance?

For further assistance, please visit our customer service site: <http://help.elsevier.com/app/answers/list/p/9435/>. Here you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked questions, and learn more about Editorial Manager via interactive tutorials. You can also talk 24/5 to our customer support team by phone and 24/7 by live chat and email.

In compliance with data protection regulations, you may request that we remove your personal registration details at any time. (Use the following URL: <https://www.editorialmanager.com/vacun/login.asp?a=r>). Please contact the publication office if you have any questions.

AGRADECIMIENTOS:

Agradezco a Dios, por permitirme estar en este camino y darme fuerza para continuar en este proceso.

A mis compañeros y amigos que conocí durante la residencia, que han sido mi segunda familia.

A mis maestros y asesores de tesis, que hicieron posible este trabajo de investigación.

A la doctora Moni, que sin su investigación previa, no hubiese sido posible la realización de este estudio.

Al personal de laboratorio, que sin su arduo trabajo, no tendría la posibilidad de haber concluido esta investigación.

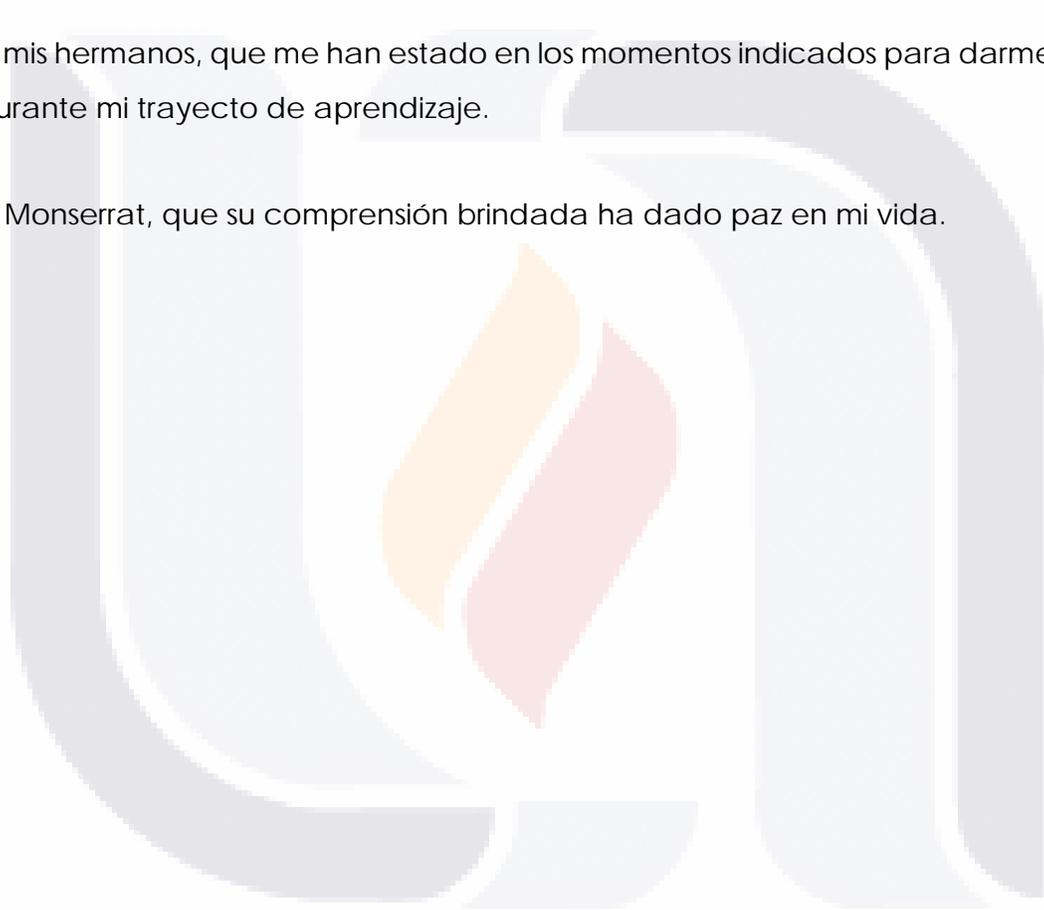
Al Centenario Hospital Miguel Hidalgo y todo su personal, que me dieron grandes enseñanzas durante la carrera de medicina.

DEDICATORIAS

A mis padres, quienes han hecho posible lo que soy ahora, gracias a su amor, trabajo y dedicación y me han acompañado en toda mi formación profesional y personal, esperando que la vida me dé el tiempo suficiente para retribuirles lo que me han dado.

A mis hermanos, que me han estado en los momentos indicados para darme fuerza durante mi trayecto de aprendizaje.

A Monserrat, que su comprensión brindada ha dado paz en mi vida.



DATOS GENERALES:

Título del proyecto: "Comparación de microbiología y susceptibilidad antimicrobiana durante periodo de 2018-2020 y periodo 2020-2022 dentro del Centenario Hospital Miguel Hidalgo"

Programa de Investigación Institucional: Servicio de Medicina Interna

Línea de Investigación Institucional: Epidemiológico.

Fecha de inicio: Septiembre 2020.

Fecha de término de la investigación: Marzo de 2022.

Alcance del proyecto: Nacional

Tipo de investigación: Epidemiológica

Tipo de estudio: Descriptivo.

Instituciones participantes: Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

EQUIPO DE TRABAJO

Investigador responsable:

Nombre: Carlos Alberto Martínez Ponce

Grado académico: Residente de cuarto año.

Especialidad: Medicina interna

Centro: Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

Teléfono: 4493469896

Correo electrónico: carlosmtz14079@gmail.com

Tutores

Nombre: Mario González Gámez.

Grado académico: Especialidad en Medicina Interna / Infectología.

Especialidad: Infectología.

Centro: Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

Teléfono: 5544911865.

Correo electrónico: mariogzg@hotmail.com.

Nombre: Flavio César Cuéllar Roque

Grado académico: Especialidad en Medicina Interna

Centro: Centenario Hospital Miguel Hidalgo

Teléfono: 4491480060

Nombre: Jaime Froylán Rojas Terán.

Grado académico: Especialidad en Medicina Interna

Centro: Centenario Hospital Miguel Hidalgo

Teléfono: 449 195 6670

Asistentes:

Nombre: Victor Sosa Morales.

Grado académico: Medico residente de tercer año

Centro: Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

Nombre: Miguel Ángel Velasco López.

Grado académico: Medico residente de tercer año

Centro: Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

Nombre: Andrea Carolina Velasco Valbuena.

Grado académico: Medico residente de segundo año

Centro: Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

Nombre: Miguel Ángel Florán Bautista

Grado académico: Medico residente de segundo año

Centro: Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

INDICE GENERAL

INDICE DE TABLAS.....3

INDICE DE FIGURAS.....4

ACRÓNIMOS.....7

RESUMEN.....8

ABSTRACT.....9

1. INTRODUCCIÓN.....10

2. MARCO TEÓRICO.....12

2.1 Resistencia antimicrobiana.....12

2.2 Factores de riesgo asociados a resistencias microbiológicas.....12

2.3 Coronavirus.....15

2.3.1 Infección por SARS-CoV-2.....16

2.3.2 Relación de la COVID-19 con aparición de resistencias microbiológicas.....16

3. ANTECEDENTES.....18

4. DEFINICIÓN/PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....27

4.1 Pregunta de investigación.....27

5. JUSTIFICACIÓN.....28

6. MATERIAL Y METODOS.....29

6.1 Objetivos.....29

6.1.1 Objetivo primario.....29

6.1.2 Objetivo secundario.....29

6.2 Hipótesis.....29

6.3 Metodología.....30

6.3.1 Diseño del estudio.....30

6.3.2 Universo de trabajo30

6.3.3 Criterios de inclusión.....30

6.3.4 Criterios de no inclusión.....30

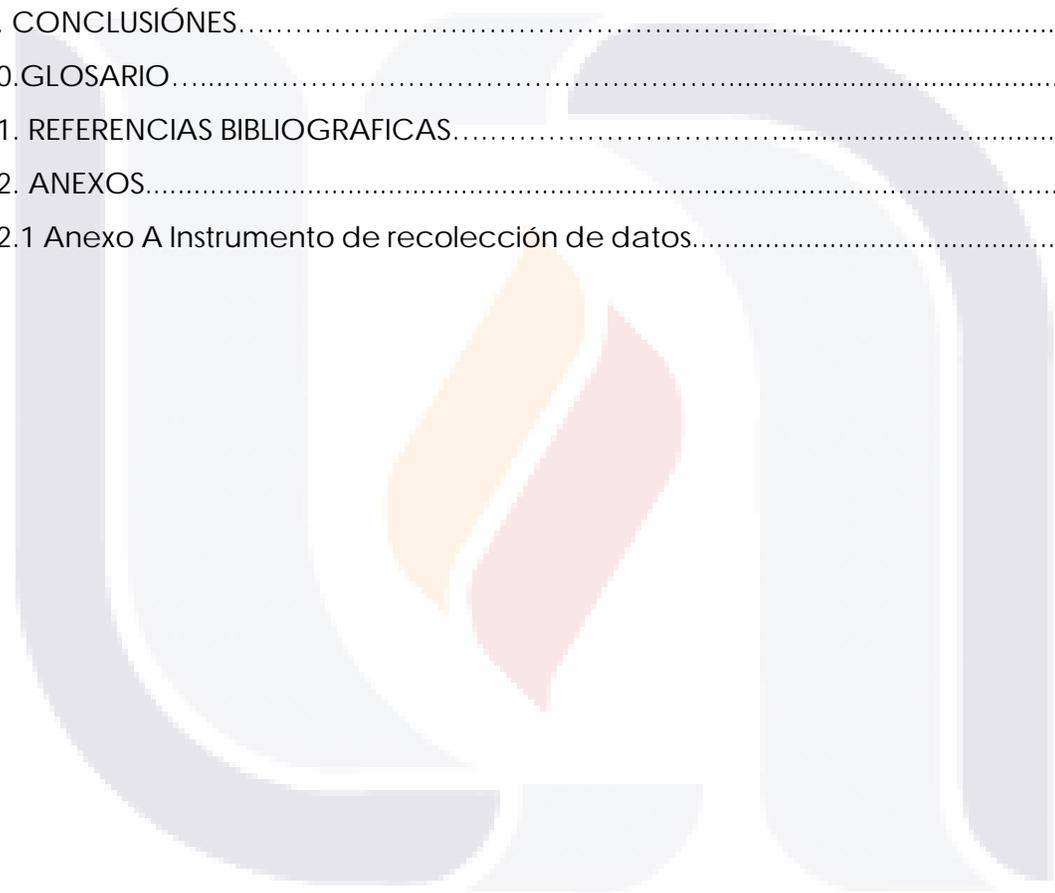
6.3.5 Intervención propuesta31

6.3.6 Implicaciones éticas.....31

6.3.7 Viabilidad31

6.3.8 Recolección de datos31

6.3.9 Cronograma de actividades 2023.....	32
6.4 Análisis estadístico.....	33
6.4.1 Análisis de datos.....	33
6.4.2 Cálculo de la toma de la muestra.....	33
6.4.3 Definición de variables.....	34
7. RESULTADOS.....	35
8. DISCUSIÓN.....	71
9. CONCLUSIONES.....	81
10. GLOSARIO.....	82
11. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	83
12. ANEXOS.....	91
12.1 Anexo A Instrumento de recolección de datos.....	91



INDICE DE TABLAS

Tabla 1: Cronograma de actividades.....32

Tabla 2. Definición de las variables34

Tabla 3: Comparación de tipo de muestra de cultivo por periodos de estudio.....36

Tabla 4: Comparación de servicio de obtención de cultivos en ambos periodos....38

Tabla 5: Comparación de síndromes infecciosos40

Tabla 6: Comparación de microorganismos aislados mas frecuentes.....42

Tabla 7: Comparacion de resistencias antimicrobianas entre ambos periodos.....46

Tabla 8: Comparación de resistencias de Eschericia coli47

Tabla 9: Comparación de resistencias para Klebsiella pneumoniae.....51

Tabla 10: Comparación de resistencias para Enterobacter cloacae.....55

Tabla 11: Comparación de resistencias para Staphylococcus aureus.....56

Tabla 12: Comparación de para Enterococcus faecalis.....59

Tabla 13: Comparación de resistencias para Enterococcus faecium.....60

Tabla 14: Comparación de resistencias para Acinetobacter baumannii.....61

Tabla 15: Comparación de resistencias para Pseudomonas aeruginosa65

Tabla 16: Comparación de resistencias antimicrobianas entre periodos de estudio para Stenotrophomonas maltophilia.....68

Tabla 17: comparación de resistencias antimicrobianas entre periodos de estudio para Candida albicans.....69

Tabla 18: Comparación de resistencias antimicrobianas entre periodos de estudio para Candida no albicans.....70

INDICE DE GRÁFICAS Y FIGURAS

Figura 1: Número de tomas por tipo de cultivo por año.....37

Figura 2: Porcentaje de distribución de tipo de muestra por año.37

Figura 3: Distribución de número de muestras/año por servicio de toma.39

Figura 4: Distribución de porcentaje de muestras/año por servicio de toma.39

Figura 5: Distribución de numero de síndromes infecciosos por año.....41

Figura 6: Distribución de porcentajes de síndromes infecciosos por año.....41

Figura 7: Comparación de número absoluto de patógenos43

Figura 8: Comparación de porcentajes de patógenos entre periodos de estudio...43

Figura 9: distribución de frecuencia de patógenos aislados por año.....44

Figura 10: distribución de porcentajes de patógenos aislados por año.....45

Figura 11: Distribución de resistencias de Escherichia coli a ampicilina por año.....47

Figura 12: Distribución de resistencias por año de Escherichia coli para cefalosporinas.....48

Figura 13: Distribución de resistencias por año de Escherichia coli para meropenem/imipenem.....48

Figura 14: Distribución de resistencias por año de Escherichia coli para ertapenem49

Figura 15: Distribución de resistencias de Escherichia coli para amikacina.....49

Figura 16: Distribución de resistencias por año de Escherichia coli para trimetoprim/sulfametoxazol.50

Figura 17: Distribución de resistencias por año de Escherichia coli para ciprofloxacino.....50

Figura 18: Distribución de resistencias por año de Klebsiella pneumoniae para cefalosporinas.....52

Figura 19: Distribución de resistencias por año de Klebsiella pneumoniae para meropenem/imipenem.....52

Figura 20: Distribución de resistencias por año de Klebsiella pneumoniae para ertapenem.....53

Figura 21: Distribución de resistencias por año de Klebsiella pneumoniae para amikacina.....53

Figura 22: Distribución de resistencias por año de Klebsiella pneumoniae para trimetoprim/sulfametoxazol.....54

Figura 23: Distribución de resistencias por año de Klebsiella pneumoniae para ciprofloxacino.....54

Figura 24: Distribución de resistencias por año de Staphylococcus aureus para oxacilina.....56

Figura 25: Distribución de resistencias por año de Staphylococcus aureus para vancomicina.....57

Figura 26: Distribución de resistencias por año de Staphylococcus aureus para trimetoprim/sulfametoxazol.....57

Figura 27: Distribución de resistencias por año de Staphylococcus aureus para levofloxacino/moxifloxacino.....58

Figura 28: Distribución de resistencias por año de Staphylococcus aureus para doxiciclina/tetraciclina.....58

Figura 29: Distribución de resistencias por año de Acinetobacter baumannii para ceftazidima.....61

Figura 30: Distribución de resistencias por año de Acinetobacter baumannii para cefepime.....62

Figura 31: Distribución de resistencias por año de Acinetobacter baumannii para meropenem/imipenem.....62

Figura 32: Distribución de resistencias por año de Acinetobacter baumannii para piperacilina-tazobactam.....63

Figura 33: Distribución de resistencias por año de Acinetobacter baumannii para ciprofloxacino.....63

Figura 34: Distribución de resistencias por año de Acinetobacter baumannii para colistina.....64

Figura 35: Distribución de resistencias por año de Pseudomonas aeruginosa para ceftazidima.....65

Figura 36: Distribución de resistencias por año de Pseudomonas aeruginosa para cefepime.....66

Figura 37: Distribución de resistencias por año de Pseudomonas aeruginosa para meropenem/imipenem.....66

Figura 38: Distribución de resistencias por año de Pseudomonas aeruginosa para piperacilina/tazobactam.....66

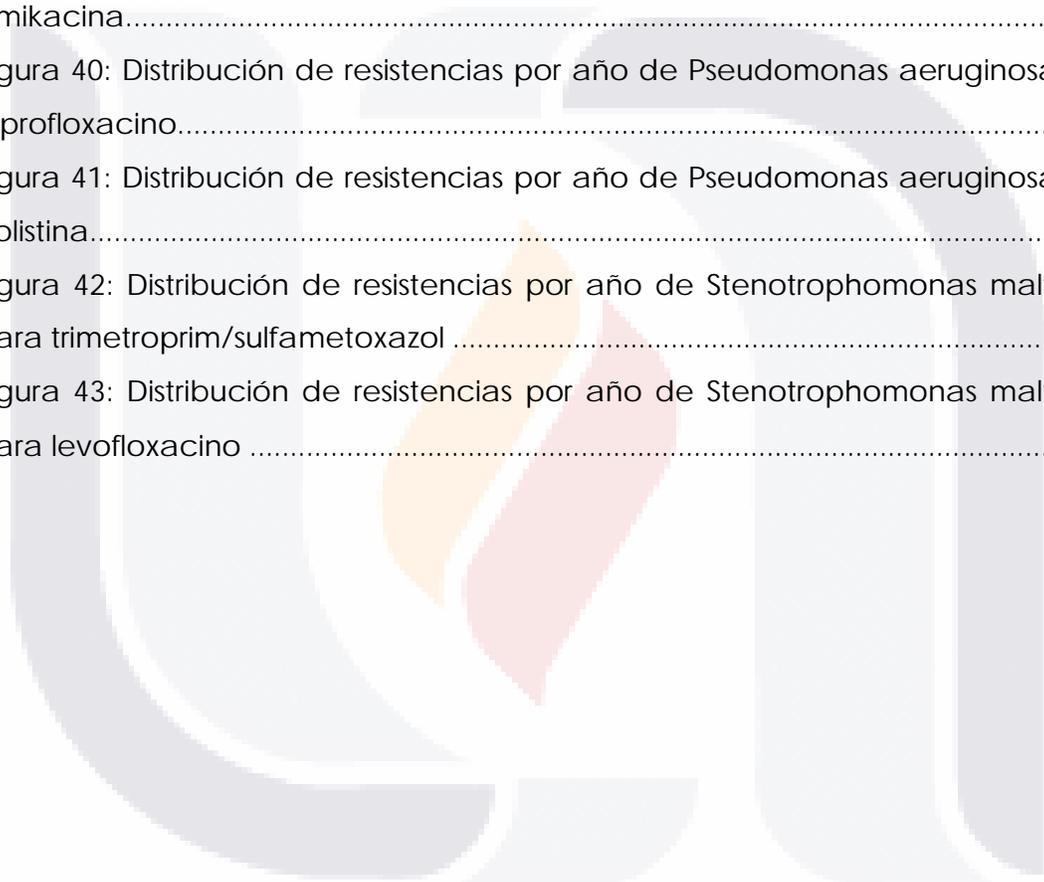
Figura 39: Distribución de resistencias por año de Pseudomonas aeruginosa para amikacina.....67

Figura 40: Distribución de resistencias por año de Pseudomonas aeruginosa para ciprofloxacino.....67

Figura 41: Distribución de resistencias por año de Pseudomonas aeruginosa para colistina.....67

Figura 42: Distribución de resistencias por año de Stenotrophomonas maltophilia para trimetoprim/sulfametoxazol68

Figura 43: Distribución de resistencias por año de Stenotrophomonas maltophilia para levofloxacino69



ACRÓNIMOS:

BLEE/ESBL: Betalactamasas de espectro extendido/extended spectrum betalactamasas.

CDC: Centros para el Control y Prevención de Enfermedades

CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute

COVID-19: Enfermedad por coronavirus 2019

ECA-2: Enzima convertidora de angiotensina tipo II.

ERC: Enterobacteriales resistentes a carbapenémicos

ERV: Enterococcus resistente a vancomicina.

GAM-AMR: Plan de Acción Mundial para la Gestión de la Resistencia a los Antimicrobianos

GLASS: Sistema Global de Vigilancia de Resistencia y Uso de Antibióticos.

GRAM: Proyecto de Investigación Global sobre Resistencia a los Antibióticos.

KPPC: *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas.

MERS: Síndrome Respiratorio de Medio Oriente

MDR: Microorganismos multidrogosresistentes.

NAVM: Neumonía asociada a la ventilación mecánica.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

ONU: Organización de las Naciones Unidas

RAM: resistencia a antimicrobianos

SAMR: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

RT-PCR: Reacción en cadena de polimerasa mediada por transcriptasa reversa en tiempo real

SARS: Síndrome Agudo Respiratorio Severo.

SARS-CoV-2: coronavirus tipo 2 del síndrome agudo respiratorio severo.

UE: Unión Europea.

RESUMEN

Introducción: Las resistencias antimicrobianas ocurren como un fenómeno natural, sin embargo, el uso indiscriminado de antibióticos, que se ha precipitado en los últimos años por la aparición de la epidemia mundial por la COVID-19, ha condicionado un potencial aumento de las resistencias, actualmente desconocido en nuestro hospital. Es imperativo conocer la microbiología actual de cada unidad nosocomial. Objetivos: demostrar cambios en microbiología y susceptibilidad antimicrobiana en Hospital Miguel Hidalgo entre periodos de estudio de 2020-2022 comparado con 2018-2020. Metodología: estudio unicéntrico, retrospectivo, transversal, observacional. Incluyó cultivos de pacientes agrupados en 2 periodos temporales: periodo 1 con 3670 cultivos (2018-2020) y periodo 2 con 4133 cultivos (2020-2022). Se realizó análisis estadístico de la información recabada por medio de Chi cuadrada a través del programa R Studio. Resultados: Existió un incremento en infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* (5.64% vs 10.08%), *Acinetobacter baumannii* (1.44 vs 9.18%), *Klebsiella pneumoniae* (5.2% vs 8.2%), *Stenotrophomonas maltophilia* (2.04 vs 4.04%) y una disminución en frecuencia para *Escherichia coli* (20.05% vs 11.2%) y *Enterococcus faecalis* entre segundo y primer periodo respectivamente, todos siendo estadísticamente significativo ($p < 0.05$). Destacó un aumento en el segundo periodo de *Escherichia coli* BLEE en 69.05%, disminución de aparición de *Klebsiella pneumoniae* BLEE aproximado de 44%, aumento de *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina en 45.83% de los cultivos, se demostró un aumento de *Acinetobacter baumannii* productora de carbapenemasas aproximadamente en el 80% de los aislamientos, *Pseudomonas aeruginosa* tuvo aumento en resistencias en todos los antibióticos analizados. Todos los cambios previamente mencionados entre el periodo 2 con respecto al 1 fueron estadísticamente significativos ($p < 0.05$) Conclusión: existió un aumento evidente en las frecuencias de resistencias antimicrobianas entre ambos periodos, por lo tanto, se requieren estrategias de control de uso y prescripción de antibiótico, estrategias de desescalamiento hospitalario y concientización de los riesgos de uso indiscriminado de antibiótico.

Palabras clave: SARS-CoV2, multidrogorresistencia, resistencia, susceptibilidad

ABSTRACT

Introduction: Antimicrobial resistance occurs as a natural phenomenon, however, the indiscriminate use of antibiotics, which has been precipitated in recent years by the appearance of the global COVID-19 epidemic, has led to a potential increase in resistance, currently unknown in our hospital. It is imperative to know the current microbiology of each nosocomial unit. Objectives: demonstrate changes in microbiology and antimicrobial susceptibility at Hospital Miguel Hidalgo between 2020-2022 compared to 2018-2020. Methodology: single-center, retrospective, cross-sectional, observational study. It included patient cultures grouped into 2 time periods: period 1 with 3,670 cultures (2018-2020) and period 2 with 4,133 cultures (2020-2022). Statistical analysis of the information collected was performed using Chi square through R Studio software. Results: there was an increase in infections by *Pseudomonas aeruginosa* (5.64% vs 10.08%), *Acinetobacter baumannii* (1.44 vs 9.18%), *Klebsiella pneumoniae* (5.2% vs 8.2%), *Stenotrophomonas maltophilia* (2.04 vs 4.04%) and a decrease in frequency for *Escherichia coli* (20.05% vs 11.2%) and *Enterococcus faecalis* between the second and first period respectively, all being statistically significant ($p < 0.05$). An increase in ESBL-producing *Escherichia coli* of 69.05% was highlighted in the second period, a decrease in the appearance of ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* of approximately 44%, an increase in oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* in 45.83% of the cultures, an increase in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in approximately 80% of the isolates, *Pseudomonas aeruginosa* had an increase in resistance in all the antibiotics analyzed. All the previously mentioned changes between period 2 compared to period 1 were statistically significant ($p < 0.05$). Conclusion: there was an evident increase in the frequencies of antimicrobial resistance between both periods, therefore, antibiotic use and prescription control strategies, hospital de-escalation strategies and awareness of the risks of indiscriminate antibiotic use are required.

Keywords: SARS-CoV2, multidrug-resistance, resistance, susceptibility.

1. INTRODUCCIÓN

La resistencia a los antimicrobianos (RAM) se produce cuando microorganismos, incluidas bacterias, hongos, parásitos y virus, evolucionan hasta el punto de volverse resistentes a los medicamentos antimicrobianos, como los antibióticos que se utilizan para tratar dichas afecciones. La RAM se ha convertido ahora en una de las mayores preocupaciones mundiales en el siglo XXI debido al rápido crecimiento de la tasa de infecciones por RAM y a la falta de nuevos medicamentos antimicrobianos para combatir este problema.

Actualmente ésta situación, considerada un problema de salud pública, tiene amplio impacto en las instituciones así como entornos comunitarios, especialmente a nivel hospitalario, aumentando la morbilidad y mortalidad nosocomial.

Una de las principales causas del problema actual es el uso excesivo y/o irresponsable de antibióticos, principalmente en la práctica clínica, sin dejar de lado el uso agrícola en salud animal y en el sistema alimentario. A la resistencia bacteriana a los antimicrobianos se le ha denominado "La Pandemia Silenciosa" y es un problema donde se necesita una acción inmediata y debe gestionarse de manera prioritaria.

Uno de los problemas que ha acelerado la resistencia antimicrobiana a nivel mundial fue la aparición de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). La COVID-19 se ha convertido en un problema de salud en México y el mundo, con más de 612 millones de casos y 6.53 millones de muertes a nivel mundial.

La COVID-19 afectó por diversas maneras la prevalencia de resistencia antimicrobiana. Durante los primeros años de pandemia por COVID-19 existió limitación en información sobre su tratamiento y, al tratarse de una enfermedad nueva, inicialmente se utilizó una amplia variedad de fármacos con objetivo de disminuir la progresión de la enfermedad, y entre éstos, un amplio uso de

antimicrobianos. El alto uso de antibióticos entre pacientes con COVID-19 como tratamiento contribuyó probablemente a la crisis de resistencia antimicrobiana.

Aunque posteriormente se demostró que los antimicrobianos no eran efectivos para el tratamiento de la enfermedad por SARS-CoV2, al menos no de manera directa, han sido comúnmente usados en el contexto de coinfecciones o sobreinfecciones sospechadas o confirmadas, aumentando y acelerando la resistencia antimicrobiana, como se ha demostrado en múltiples centros hospitalarios a nivel mundial.

Se recomienda por la mayoría de las guías internacionales el conocimiento de la microbiología de cada hospital para el manejo del paciente con infección adquirida en el hospital. Se propone la realización de un estudio observacional y retrospectivo, éste con objetivo de identificación y descripción de susceptibilidad antimicrobiana durante la pandemia por COVID-19 dentro del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, con consiguiente comparación de susceptibilidad microbiológica previo a epidemia y como ha impactado en la microbiota intrahospitalaria de nuestra unidad.

2. MARCO TEÓRICO.

La creación de los antimicrobianos es uno de los tratamientos farmacológicos más eficaces de la historia de la medicina moderna. La introducción de antimicrobianos ha ayudado a gestionar y reducir en gran medida las tasas de mortalidad causadas por enfermedades infecciosas, que anteriormente eran la principal causa de muerte en humanos, sin embargo, el mismo sir Alexander Fleming determinó el riesgo de posibilidad de resistencia a la penicilina si se utilizaban de manera inapropiada y, posteriormente, en 1940, se informó la producción de penicilinas por cepas resistentes a antibióticos (1). Desde entonces, se han desarrollado más de 150 nuevos antibióticos que han permitido un mejor tratamiento en los diferentes síndromes clínicos infecciosos, sin embargo, también un uso generalizado e indiscriminado que ha llevado actualmente al desarrollo de mayor resistencias y formas microbiológicas multirresistentes.

2.1 Resistencia antimicrobiana:

La RAM ocurre cuando las bacterias, parásitos, virus y hongos se vuelven resistentes a medicamentos antimicrobianos que se utilizan para tratar las infecciones que éstos causan cuando previamente eran susceptibles. Se define como la capacidad de un microorganismo para resistir los efectos de uno o más antimicrobianos. Cada vez que se utiliza un medicamento antimicrobiano, disminuye su efectividad para todos los usuarios, debido a que su uso aumenta la posibilidad de que las bacterias desarrollen mecanismos de resistencia, resultando en una incapacidad del fármaco para inhibir el crecimiento microbiano de manera efectiva a dosis adecuadas, requiriendo mayores dosis para tener efectos sobre el microorganismo (2) .

2.2 Factores de riesgo asociados a resistencias microbiológicas:

La RAM es un fenómeno natural que es independiente a la exposición de antibióticos y se encuentra universalmente dentro del genoma de un grupo de bacterias o dentro de una especie bacteriana, típicamente mediada

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

cromosómicamente. Sin embargo, las resistencias antimicrobianas pueden ser adquiridas, ya sea por mecanismos de transferencia genética o por resistencia selectiva, y esta resistencia adquirida es la forma que preocupa en la práctica clínica (3).

La resistencia a los antimicrobianos en sí misma representa un microcosmos de factores que incluyen la antropología social, los disturbios civiles y la guerra, las diásporas, los desplazamientos étnicos, los sistemas políticos, la atención sanitaria, la economía, el comportamiento social poblacional e individual, los eventos geoclimáticos, los viajes globales y la innovación farmacéutica, por lo que es complicado encontrar una solución aislada que aborde adecuadamente la resistencia a los antimicrobianos y que ayude a frenar su aparición, sin embargo, la identificación de estos factores auxiliará a mantener un armamento suficiente de antimicrobianos eficaces que sostengan la salud humana y animal, tanto ahora como en el futuro (4).

Existen varios factores que contribuyen a la RAM en países en desarrollo (incluyendo México), como lo son un control deficiente de la regulación de los medicamentos antimicrobianos, un seguimiento insuficiente de la aparición de RAM, un control de calidad inadecuado de los antibióticos suministrados y el más importante, el uso inadecuado de antibióticos en entornos clínicos o industriales. A continuación, se enumeran los principales factores de riesgo encontrados en la literatura.

- 1) Agricultura y ganadería: según estimaciones en los Estados Unidos de América, 70% de los antibióticos utilizados para tratar a los seres humanos están disponibles para su uso en la medicina veterinaria. Tanto la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Organización de las Naciones Unidas (ONU) y la Unión Europea (UE) han tomado medidas para reducir el riesgo y restringir el uso de antimicrobianos en animales. Éstos controles pueden ser difíciles de implementar, especialmente en los países en desarrollo (incluyendo nuestro país) donde la demanda de animales para

consumo continúa aumentando anualmente, aunado a las zoonosis que también plantean un factor de transmisión grave para el desarrollo de RAM (5).

- 2) Condiciones culturales: la falta de conocimiento sobre los antimicrobianos también es un factor importante que contribuye a la resistencia. En Reino Unido, en 2017 se realizó una encuesta donde se demostró que el 35% de las personas consideraba que los antibióticos podrían usarse para manejo de infecciones virales; en comparación con una encuesta en India donde el 49% tenían la misma idea. Como consecuencia, se informó que en India existe una de las tasas más altas de enfermedades infecciosas, entre las cuales, gran parte son causadas por patógenos multiresistentes. Éstos estudios indican que existe una relación directa entre la resistencia a los antimicrobianos y la conciencia pública (6).
- 3) Accesibilidad a antibióticos: estudios recientes en países en vías de desarrollo encontraron que dichas regiones del mundo tienen la mayor proporción de lugares sin licencia donde se administran antibióticos, con amplia disponibilidad sin y sin restricción, favoreciendo el uso indiscriminado de antimicrobianos (7).
- 4) Consumo global de antibióticos: el Proyecto de Investigación Global sobre la Resistencia a los Antibióticos (GRAM, por sus siglas en inglés) demostró que hubo un incremento significativo de 46% de la tasa global de consumo de antibióticos en 2018 con respecto al año anterior. El aumento del uso indebido sigue siendo el principal factor que ha provocado esta tendencia y aparición de RAM. El uso indebido incluye el uso de fármacos durante un periodo de tiempo insuficiente del especificado, el tratamiento de afecciones distintas a infección bacteriana, así como el método y/ vía de administración y dosis incorrectas (8).

Como se ha expuesto previamente, múltiples factores juegan un rol en resistencia adquirida a antibióticos, pero la principal forma es el sobreuso de antibióticos. Uno de los contribuyentes agregados a las RAM en los últimos años son las epidemias, entre las cuales destacan las infecciones de etiología viral, como se ha demostrado históricamente desde el siglo pasado, hasta recientemente en 2019, donde comenzó la epidemia por enfermedad por Coronavirus (COVID-19).

2.3 Coronavirus

El coronavirus se ha asociado con brotes de enfermedades en el este de Asia y Medio Oriente. El síndrome agudo respiratorio severo (SARS) y el Síndrome Respiratorio de Medio Oeste (MERS) empezaron a emerger en 2002 y 2012, respectivamente (9). A finales del año 2019, un nuevo coronavirus se propagó por todo el mundo resultando en una pandemia global con alto impacto en salud. El virus fue designado como como "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2" (SARS-CoV-2) y la enfermedad que causó es la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) (10). Después de la emergencia local en Wuhan, Hubei, China, éste nuevo coronavirus fue incluido dentro de emergencia internacional de salud pública el 30 de enero de 2020 debido a su propagación por el mundo (11).

El SARS-CoV-2 es un virus de ARN de cadena positiva sencilla envueltos en forma esférica, siendo un miembro de los betacoronavirus. Éste virus tiene la capacidad de infectar a los seres humanos a través de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2) uniéndose por medio del dominio de unión a los receptores de su proteína de espiga (12). Se transmite principalmente de persona a persona por contacto cercano (2 metros de distancia) por partículas respiratorias transmitidas por exhalación del huésped con posterior contacto de las membranas mucosas de las personas. (13)

Hasta el 25 de febrero de 2023 a nivel mundial, se han reportado 758,140,521 casos confirmados y 6,867,879 defunciones, teniendo una letalidad global de 0.9%. Actualmente se han reportado casos en 237 países, territorios y áreas. En México,

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

hasta el 7 de marzo de 2023 se han confirmado 7,471,065 casos totales y 331, 102 defunciones totales por COVID-19, siendo la tasa de incidencia de casos acumulados de 5,693 por cada 100 000 habitantes. La distribución por sexo muestra un predominio en mujeres (53.5%) con una mediana de edad en general de 38 años (14). Dentro del estado de Aguascalientes, con información actualizada hasta el 17 de enero de 2023, se confirmaron 77,835 casos, reportando 3,062 defunciones asociadas a la infección (15).

2.3.1 Infección por SARS-CoV-2

Las formas clínicas pueden ir desde formas asintomáticas hasta formas críticas con desarrollo de insuficiencia respiratoria aguda y/o falla orgánica y muerte. El espectro de la infección de la severidad incluyen enfermedad leve, moderada, grave y crítica (16). La forma clásica de sintomatología incluye tos, mialgias, cefalea, siendo los síntomas mas comunmente reportados. Otros incluyen diarrea, faringodinia, anosmia y disosmia. La neumonía atípica es la forma grave más frecuente, caracterizada por fiebre, tos, disnea e infiltrados en estudios radiológicos. Se reporta una letalidad del 2 al 4% de los casos, variando por zona geográfica (17).

Para el diagnóstico y detección de SARS-CoV-2, las herramientas moleculares son las preferidas, considerando la reacción en cadena de polimerasa mediada por transcriptasa reversa en tiempo real (RT-PCR) tomada por hisopado nasofaríngeo u otro espécimen respiratorio como el estándar de oro. En pacientes con infección grave, la tomografía computarizada y los rayos X pueden ser de ayuda para observar patrones característicos de lesión pulmonar (16).

2.3.2 Relación de la COVID-19 con aparición de resistencias microbiológicas:

Cabe destacar, dentro de los últimos años, la aparición de la pandemia por enfermedad por coronavirus iniciada en 2019 creó un escenario sin precedentes para el tratamiento con antibióticos de infecciones bacterianas sospechadas (mayormente) o confirmadas. La dinámica variable en el movimiento de pacientes

dentro de la atención médica y el colapso del sistema de salud frente al SARS-CoV-2, contribuyeron a un aumento en el uso de antimicrobianos, como por ejemplo, ensayos recientes durante el periodo de 2020-2022 han demostrado un aumento en la venta en 0.3% de cefalosporinas, 0.2% en penicilinas y 1.5% en aumento en macrólidos, dependiendo de la zona geográfica (18). La agencia federal norteamericana de Centros Para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en su idioma original) ha estimado que la resistencia a los antibióticos en Estados Unidos aumentó un 15% durante 2019-2020 en relación a la COVID-19, provocando cerca de 30 000 muertes adicionales.

Varios estudios han mostrado e identificado a los pacientes con COVID-19 con riesgo de desarrollar resistencia antimicrobiana, incluso se consideran como un importante reservorio de microorganismos multidrogosresistentes (MDR). Mas del 60% de los pacientes con COVID-19 que tuvieron una infección bacteriana agregada, se relacionaron a organismos altamente resistentes (19), por lo que la infección por SARS-CoV2 es un factor de riesgo adicional al periodo previo y actual para el desarrollo de RAM.

Las consecuencias de no abordar adecuadamente la resistencia a los antimicrobianos son profundas , y se estima que se regresara a la era anterior previa a la aparición de antibióticos, donde las infecciones cotidianas con el parto, la cirugía y las fracturas expuestas de extremidades podían poner en riesgo la vida.

ANTECEDENTES:

Históricamente, mucho antes de la pandemia de COVID-19, las resistencias antimicrobianas han sido reconocidas como una emergencia global mayor, causando aproximadamente 700,000 muertes cada año, aunque análisis sistemáticos del 2022 sugirieron que hasta 4.95 millones de muertes fueron atribuibles a la resistencia antimicrobiana en 2019, colocándola a las infecciones por microorganismos multiresistentes como una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial (20).

Reforzar la vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos es fundamental para identificar oportunidades de mitigar las RAM. En el año 2015, la Organización Mundial de la Salud emitió el Sistema Global de Vigilancia de Resistencia y Uso de Antibióticos (GLASS, por sus siglas en inglés), siendo el primer sistema que ha permitido la presentación de informes mundiales armonizados sobre la RAM nacional e internacional y datos sobre consumo de antibióticos, con objetivo de cerrar las lagunas de conocimiento existentes a las resistencias microbiológicas, con el fin de lograr los objetivos del Plan de Acción Mundial para la Gestión de la Resistencia de los Antimicrobianos (GAM-AMR)

Se proyecta que en 2050, las RAM causarían aproximadamente 10 millones de muertes en el mundo (21). Este problema ha estado acelerado secundario al sobreuso y mal uso de antimicrobianos como antibióticos, antivirales y antifúngicos. En el mundo, el 50% de las prescripciones de antibióticos son distribuidas y/o vendidas inapropiadamente y en América Latina, el 80% son conseguidos sin prescripción médica (22, 23).

Además del impacto en la salud de los pacientes asociada a infección por microorganismos MDR, 6 de los 18 microorganismos resistentes alarmantes generan altos costos de tratamiento. Estos organismos son *Enterococcus* resistente a vancomicina (ERV), *Acinetobacter spp* resistente a carbapenémicos,

Staphylococcus aureus resistente a meticilina (SAMR), Enterobacterales resistentes a carbapenémicos (ERC) y productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y Pseudomonas aeruginosa multidrogorresistente (MDR), generando costos aproximados de 4.8 billones de dólares anualmente en Estados Unidos (24).

Antes de la COVID-19, previas epidemias aceleraron el desarrollo de resistencias microbiológicas en el contexto de coinfecciones. En 1918, durante la epidemia por influenza, existieron múltiples coinfecciones secundarias a Streptococcus pneumoniae. Durante la epidemia por virus de influenza H1N1 en 2009, 29-55% de la mortalidad mundial fue asociada a coinfecciones bacterianas, contribuyendo los patógenos MDR a un porcentaje considerable. La mortalidad en este periodo por Streptococcus pneumoniae resistente a penicilina fue del 1.8% y resistente a eritromicina de 2.2%. Análisis proyectaron un aumento en la mortalidad de 3 a 4 veces como un resultado de coinfecciones por neumococo en pandemias por influenza (25).

En la pandemia de 2003 generada por el coronavirus del Síndrome Agudo Respiratorio Severo (SARS) existieron reportes de incremento de prevalencia de Staphylococcus aureus resistente a meticilina, Stenotrophomonas spp y Acinetobacter baumannii resistentes tratados en éstos pacientes, mayormente en neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM) en unidades de cuidados intensivos. Además, durante el brote del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS) en Arabia Saudí, la bacteria más comúnmente reportada en coinfecciones fue SAMR, y entre otras como Acinetobacter baumannii productora de carbapenemasas, Enterococcus resistente a vancomicina y Streptococcus pneumoniae (25). Todos éstos episodios en condiciones de pandemia han demostrado un cambio en patrones de infección inducidos por una infección extensa en la población en determinado tiempo, como lo ha sido en el periodo de infección por COVID-19.

Aunado a esto, con el advenimiento de la pandemia por infección por SARS-CoV-2, el uso frecuente de uso de antibióticos en pacientes con COVID-19 ha tenido el potencial de empeorar la resistencia antimicrobiana, esto secundario a la incertidumbre de co-infecciones y dificultad para diferenciar entre COVID-19 e infecciones bacterianas (sobre todo en la etapa temprana de la pandemia), sobrepoblación de pacientes hospitalizados e interrupciones a las prácticas de prevención de control de infecciones en el sistema de salud. La pandemia ha contribuido a a incrementos en infecciones causadas por patógenos multirresistentes que directamente se asocian con con peores escenarios clínicos, mayor estancia intrahospitalaria, exceso de mortalidad con un aumento en carga y costos intrahospitalarios (26).

Previamente, entre 2012 a 2017, la CDC en Estados Unidos demostró una disminución en las muertes relacionadas a la resistencia microbiológica por 18% en la población general. Sin embargo, a medida que la pandemia por SARS-CoV-2 empujó hacia mayor asistencia sanitaria con un punto de quiebre en las unidades de salud, se observó un aumento significativo del uso de antibióticos secundario a una dificultad para la prevención y control de infecciones con consiguientes enfermedades asociadas microorganismos MDR, con un aumento de muertes del 15% durante el primer año de la pandemia.

Reportes publicados sugieren que la prevalencia de co-infecciones bacterianas (infección diagnosticada dentro de las primeras 48 horas dentro de la hospitalización) entre pacientes con COVID-19 generalmente es baja (de 3 a 8%), sin embargo, las infecciones secundarias (48 horas posterior al ingreso hospitalario) es alta, sobre todo en terapias intensivas (10 a 15%) y el uso de antimicrobianos es alto en éstos pacientes hospitalizados (de 50 a 75%) (27) aunque la información es variable

Cuando los casos de COVID-19 aumentaron en los hospitales, también aumentó el uso de antibióticos, siendo su uso cerca del 80% de los pacientes hospitalizados,

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

surgiendo una prescripción excesiva e inadecuada de antibióticos (28). El meta-análisis más reciente, publicado en Enero de 2023 que incluyó una muestra de 362,976 pacientes en 40 países (incluyendo México) en un periodo de 2 años, dentro de la pandemia por COVID-19 (2019-2021) reportó coinfecciones bacterianas de 5.3%, mientras que la prevalencia de infecciones secundarias fue de 18.4%. La proporción de infecciones que fueron resistentes a antimicrobianos fue de 60.8%. Los aislamientos de infecciones secundarias más frecuentes fueron *Klebsiella spp* (16%), *Pseudomonas spp* (12%) y *S. aureus* (12%) (19).

A nivel mundial con información mas reciente, dentro de el meta-análisis previamente mencionado, se demostraron los aislamientos de SAMR en el 41%, *Pseudomonas spp* multidrogorresistente de 26.2%, *Klebsiella spp* BLEE del 47%, *Escherichia coli* BLEE de 21.1%, ERV de 18.8%, *Acinetobacter spp* multidrogorresistente de 96%, Enterobacterias productoras de BLEE/resistentes a cefalosporinas de tercera generacion de 51%, *Stenotrophomonas maltophilia* MDR de 10% y *Serratia spp* productoras de BLEE/resistentes a cefalosporinas de tercera generacion de 51% (19).

Un meta-análisis de 2021 dentro de los primeros 18 meses de la pandemia en el cual se cuantificó prevalencia de organismos resistentes en coinfeccion por SARS-CoV-2, identificó 29% de casos de coinfeccion causada por MDR. Entre los microorganismos multidrogorresistentes aislados, fueron SAMR (cerca del 50%), *Acinetobacter baumannii* (68% de los casos), *Klebsiella pneumoniae* (62%), *Escherichia coli* (36%) *Pseudomonas aeruginosa* (25%) y *Candida auris* MDR los mas comunmente reportados.

Como se mencionó previamente, los patrones de resistencia y la aparición de patógenos varia ampliamente por la zona geográfica estudiada. Múltiples estudios han descrito un incremento en el desarrollo de organismos MDR durante el periodo de pandemia por COVID-19. Estudios retrospectivos encontraron un aumento de la colonización de pacientes con Enterobacterias resistente a carbapenémicos de

6.7% en 2019 a 50% en 2020. En regiones de Asia, se ha demostrado que la resistencia de carbapenémicos por *Acinetobacter baumannii* y *Klebsiella pneumoniae* fue de 91.2% y 75.5%, respectivamente. (29). En Taiwán, un ensayo mostró un aumento en las resistencias de ampicilina/sulbactam, imipenem y levofloxacino para *A. baumannii* con un promedio de 9, 7 y 8%, respectivamente, (30).

En Norteamérica, específicamente en Estados Unidos, evidencia reciente sugiere que el surgimiento de las hospitalizaciones relacionadas a COVID-19 están relacionadas con un incremento en las infecciones resistentes a antibióticos, incluyendo *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y *Enterococcus* resistente a vancomicina (31), sin embargo la información es variable. Un meta-análisis de 2022 no encontró asociación con cambios en la incidencia o proporción de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina o *Enterococcus spp* resistente a vancomicina (la CDC menciona que fue secundario a cambio de patrón de prescripción de medicamentos, con aumento en uso de beta-lactámicos/inhibidores de la betalactamasa y cefalosporinas de tercera generación y disminución de uso de vancomicina o meticilina, explicando dicho fenómeno microbiológico), aunque si un incremento no estadísticamente significativo de resistencias para microorganismos Gram negativos (aumento de patógenos productores de betalactamasa de espectro extendido, enterobacterias resistentes a carbapenémicos, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* resistentes a carbapenémicos multidrogoresistentes), mostrando alta heterogenicidad de los estudios al analizar la metodología de patrón de MDR (27).

Los centros de atención médica en Estados Unidos han informado de brotes de *Acinetobacter spp* resistente a carbapenémicos en 2020, mayormente en unidad de cuidados intensivos, asociados a estadías prolongadas por infecciones graves por SARS-CoV-2, con un aumento en índices de infección de 78% con respecto previo a pandemia.

De la misma manera, *Candida spp* representó un aumento en las resistencias de 26% a antifúngicos y entre ellas, destacó *Candida auris*, con un aumento progresivo en sus resistencias desde 2015 a 2020, siendo mayor en la transición de 2019 a 2020, con un aumento de 60% entre este último periodo.

Así mismo, la CDC reporta a las enterobacterias resistentes a carbapenémicos con un aumento significativo secundario a la pandemia, a pesar de haber mostrado previamente una disminución de resistencias dentro de 2017 a 2018, con posterior aumento de las mismas iniciando de 2019 a 2020, representando un incremento del 35%. Relacionado, las enterobacterias productoras de BLEE tuvieron un crecimiento de incidencia estimada del 10% en la transición de la pandemia por COVID-19. Todo este incremento en la frecuencia de microorganismos de alerta sanitaria fue evidenciado en infecciones intrahospitalarias. (11).

Por último, en el mismo boletín de la CDC del 2021, el *Enterococcus* resistente a vancomicina, generó mayor número de pacientes infectados, condicionando aumento de la estancia hospitalaria, representando un aumento de frecuencia del 14% con respecto al periodo previo a 2019. El patógeno *Pseudomonas aeruginosa* si bien había mostrado una disminución en el número de casos, en la mitad del año 2020 nuevamente presentó un nuevo crecimiento de aparición de resistencias, aumentando un 32%. SAMR no fue la excepción, mostrando un aumento en la frecuencia de infecciones de más del 13% (32).

En Oriente Medio, específicamente en la Franja de Gaza, se realizó un estudio unicéntrico donde tuvo como objetivo determinar las variaciones en patrones de resistencia microbiológica en periodo de pre y postpandemia por COVID-19, resultando un aumento en la tasa de infecciones por *Escherichia coli*. Se mostró una tasa general de resistencias alta, con un aumento estadísticamente significativo en resistencias a cloxacilina, eritromicina, cefalexina, clotrimoxazol y amoxicilina/ácido clavulánico en el periodo post-COVID-19, sin embargo con una disminución en resistencias a cefuroxima, cefotaxima, gentamicina, doxiciclina, rifampicina,

vancomicina y meropenem en el periodo postpandemia, demostrando un aumento en resistencias en farmacos utilizados en primer nivel, con una disminuci3n en resistencias en antimicrobianos restringidos a nivel comunitario (33).

En la region de Sudam3rica, en Brasil en el a1o 2021, un ensayo retrospectivo unic3ntrico en una unidad de cuidados intensivos en un hospital de tercer nivel con informaci3n microbiol3gica pre y postpandemia por COVID-19 destac3 el aumento en las resistencias de *Klebsiella pneumoniae* a polimixina B en un 15% con respecto al periodo previo de pandemia, asi como un aumento no significativo de *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenemicos y *Klebsiella pneumoniae* productoras de BLEE (34).

En M3xico, existe poca evidencia acerca de la susceptibilidad microbiologica previo y durante la pandemia por la COVID-19. En el a1o 2020 se realiz3 un estudio retrospectivo de 47 centros hospitalarios, incluyendo 22,943 aislamientos, reportando cepas resistentes; mayormente *E. Coli* en el 3%, *Klebsiella spp* y *Enterobacter spp* en el 12.5% y *Pseudomonas aeruginosa* en el 40% de los casos. La resistencia de *Acinetobacter spp* para cefepime, ciprofloxacino, meropenem y piperacilina-tazobactam fue mayor del 50%. *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina fue de 21% y *Enterococcus faecalis* alcanzo resistencia a vancomicina del 21% (35).

En el mismo a1o, se realiz3 un estudio multic3ntrico (46 centros en M3xico) posterior a la primera ola de COVID-19 con comparaci3n de cambios en resistencias antibi3ticos, en la cual resalt3 un aumento en resistencias por *S. aureus* a oxacilina (15.2% a 36.9%) y un incremento de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas de 11% a 21.4%. En todas las muestras se detect3 un aumento de resistencia a ampicilina y tetraciclina para *Enterococcus faecium*, asi como en forma general un aumento en resistencias por *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*, concluyendo un aumento en la resistencia microbiol3gica en M3xico con respecto al previo periodo de pandemia (36).

Por último, un ensayo retrospectivo de Martínez-Guerra y col. durante la conversión a COVID-19 de un hospital de la Ciudad de México demostró que las infecciones intrahospitalarias multidrogorresistentes fueron mayormente por microorganismos productores de AmpC en el 37%, productoras de BLEE en el 7%, *Pseudomonas spp* MDR en el 1% y Enterobacterias resistentes a carbapenemasas del 4% (37).

En Aguascalientes, dentro del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, se realizó un estudio observacional y retrospectivo durante 2018 a 2020 donde se analizaron 3670 cultivos positivos, demostrando que *E. coli* fue el microorganismo más común, con 63% de los casos productora de betalactamasas, *S. aureus* fue el Gram positivo más común, del cual 24% fueron resistentes a oxacilina, concluyendo una elevada frecuencia de microorganismos resistentes (38), sin embargo, posterior a este periodo es muy probable el cambio de patrones de susceptibilidad con aumento en las resistencias, sin tener nueva información a cerca de la situación actual de esta unidad hospitalaria.

Cabe destacar, que el impacto de la pandemia retrasó el conocimiento de susceptibilidad de 9 de los 18 casos de las amenazas de las resistencias a los antimicrobianos (*Clostridioides difficile*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Campylobacter*, *Salmonella enterica non-typhi y typhi*, *Shigella*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* del grupo A y grupo B, por lo que la información acerca de estos patógenos no se encuentra actualizada.

El efecto de COVID-19 y otros factores de riesgo asociados a RAM varían significativamente acorde a cada sistema y políticas de salud pública de cada país y región en el mundo. La incidencia de bacterias MDR y las variaciones de uso de antimicrobianos durante y después de la pandemia por COVID-19 han sido objeto de investigación. Existe variación sustancial debido a la diferencia en población en estudio, situaciones clínicas y patrones de prescripción de medicamentos, por lo que consecuentemente, el desarrollo de estrategias para combatir RAM, estudios

de uso de antibióticos y cambios en resistencia a antimicrobianos en varios países durante los últimos años son necesarios.

El conocimiento y entendimiento de la prevalencia de infecciones bacterianas entre pacientes diagnosticados con COVID-19 permitirá un mejor y apropiado manejo clínico en el presente.



4. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA:

A nivel mundial, incluyendo México, a partir del periodo de inicio de pandemia en 2020 el sistema de salud presentó gran demanda en la atención en salud secundario a la pandemia por COVID-19, junto con ello vino incertidumbre en cuanto al conocimiento del manejo al tratarse de una enfermedad relativamente nueva, usando amplia gama de manejos farmacológicos, con ello, el amplio uso de antimicrobianos, acelerando el proceso de aparición de bacterias resistentes a antimicrobianos que ya se conoce previamente.

Los múltiples factores de riesgo de resistencias microbiológicas en los últimos años y la epidemia por COVID-19 aumentó las resistencias antimicrobianas, demostrado en distintas partes del mundo con la evidencia previamente expuesta, sin embargo, existe poca información acerca de microbiología actual en México, generando dificultades en el proceso diagnóstico y terapéutico en pacientes que se presentan con algún síndrome infeccioso dentro de nuestra región y/o dentro de nuestro Hospital.

Pregunta de investigación:

¿Existió un cambio en la susceptibilidad antimicrobiana y en la microbiología durante el periodo de 2020-2022 comparado con el periodo de 2018 a 2020 dentro del Centenario Hospital Miguel Hidalgo?

5. JUSTIFICACIÓN:

Con base en evidencia reciente, además de los factores históricos de riesgo de aparición de resistencia microbiológica previamente descritos, se agrega la aparición de la infección por SARS-CoV-2 que, al aumentar el uso de antibióticos de manera inadecuada o secundario a coinfecciones, ha condicionado un aumento aparente en las resistencias antimicrobianas en la comunidad y en el ambiente hospitalario, sin embargo en nuestro país al no contar con datos suficientes de los cambios de susceptibilidad microbiológica posterior al periodo de pandemia por la COVID-19 y múltiples factores asociados a mecanismos de RAM, ha conllevado a un manejo involuntario erróneo del manejo de múltiples síndromes infecciosos debido al desconocimiento del estado actual de la microbiología en México y en nuestro centro hospitalario, acompañado a una amplia variabilidad de aislamientos dependiendo de la zona geográfica estudiada.

Al realizar una comparación de los patrones de susceptibilidad previo y durante la pandemia por infección por SARS-CoV-2 en pacientes dentro de este hospital (y del estado) permitirá conocer la posibilidad de cambios en la microbiota hospitalaria actual con respecto a la previa y decidir un manejo antibiótico empírico inicial más adecuado fundamentado en pacientes con infecciones dentro del Hospital Miguel Hidalgo y permita mejores desenlaces clínicos.

6. MATERIAL Y METODOS

6.1 OBJETIVOS:

6.1.1 Primario:

1.-Demostrar si existieron cambios en la susceptibilidad antimicrobiana y microbiología dentro de áreas de hospitalización de adultos del Centenario Hospital Miguel Hidalgo durante el periodo de 25 de septiembre de 2020 a 29 de marzo de 2022 con respecto al periodo de 2 de marzo 2018 al 29 de febrero de 2020.

6.1.2 Secundario

1.-Descripción de la microbiología y perfil de susceptibilidad antimicrobiana de las áreas de hospitalización de adultos del Centenario Hospital Miguel Hidalgo del periodo de septiembre de 2020 a marzo de 2022

2.-Descripción de los diagnósticos infecciosos mas prevalentes en el área de hospitalización de adultos del Centenario Hospital Miguel Hidalgo dentro del periodo de septiembre de 2020 a de marzo de 2022

6.2 HIPÓTESIS

Hipótesis de trabajo (H1): Existe una diferencia en la susceptibilidad antimicrobiana dentro del Centenario Hospital Miguel Hidalgo durante el periodo de pandemia por COVID-19 con respecto al periodo previo comprendido entre 2018-2020.

Hipotesis nula (H0): No existe una diferencia en la susceptibilidad antimicrobiana dentro del Centenario Hospital Miguel Hidalgo durante el periodo de pandemia por COVID-19 con respecto al periodo previo comprendido entre 2018-2020.

6.3 METODOLOGIA

6.3.1 Diseño del estudio:

Estudio unicéntrico, descriptivo, observacional retrospectivo no experimental y transversal.

6.3.2 Universo de trabajo:

Todas las personas mayores de 18 años ingresadas en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo con un síndrome infeccioso y cultivo microbiológico positivo durante el periodo de 2 de marzo de 2018 a 29 de febrero de 2020

Todas las personas mayores de 18 años ingresadas en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo con un síndrome infeccioso y cultivo microbiológico positivo durante el periodo de 25 de septiembre de 2020 a 30 marzo de 2022.

6.3.3 Criterios de inclusión:

Las siguientes características fueron necesarias para ser consideradas dentro de la población de estudio:

- Mayores de 18 años de edad
- Hospitalización en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo del periodo de 1 de marzo de 2020 al 29 de febrero de 2020 (periodo 1) y del periodo de 25 septiembre de 2020 a 07 de marzo de 2022 (periodo 2)
- Estudio de cultivo microbiológico y susceptibilidad durante estancia intrahospitalaria.

6.3.4 Criterios de no inclusión:

- Pacientes que no cuenten con expediente clínico completo para la recolección de datos.

6.3.5 Intervención propuesta:

No aplica.

6.3.6 Consentimiento bajo información e implicaciones éticas

De acuerdo a la Ley General de Salud de México por tratarse de un estudio basado en información obtenida de manera prospectiva (expediente clínico) se consideró un estudio con riesgo menor al mínimo, por lo que no se requirió consentimiento bajo información verbal o escrito. Se mantuvo la confidencialidad de los individuos incluidos en el estudio con apego a la declaración de Helsinki Finlandia en 1964, de las modificaciones en asamblea de Tokio, Japón en 1975 y a las Buenas Prácticas

6.3.7 Viabilidad

Aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

6.3.8 Recolección de datos:

Se obtuvo la muestra de recolección de datos de microbiología del Centenario Hospital Miguel Hidalgo del periodo de 2018 – 2020 previamente reportada en marzo de 2020 para el análisis comparativo.

Para la recopilación de nueva información, se realizó una revisión de expedientes y libretas de cultivos microbiológicos dentro de áreas de hospitalización de adultos (incluyendo urgencias adultos, piso de medicina interna, cirugía general, traumatología y ortopedia y sector privado) dentro del periodo de tiempo de 25 septiembre de 2020 hasta 30 de marzo de 2022, incluyendo la siguiente información: número de expediente, género, edad, diagnóstico de ingreso, fecha de ingreso, fecha de egreso, días de estancia intrahospitalaria, síndrome infeccioso, diagnóstico infeccioso, comorbilidades, servicio de toma de muestra, tipo de toma de muestra, tipo de cultivo, aislamiento microbiológico y susceptibilidad microbiológica.

Los cultivos se procesaron de acuerdo con el tipo de muestra y por la metodología expuesta en el manual de procedimientos del hospital. La susceptibilidad antimicrobiana se realizó con los métodos VITEK®2 (bioMérieux) y método de Kirby-Bauer (susceptibilidad de difusión en asa por discos) acorde a las recomendaciones de la Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) de acuerdo al año donde fueron realizados cada uno de los cultivos.

Para la comparación de susceptibilidades se tomaron en cuenta los patógenos de importancia clínica-epidemiológica del grupo ESKAPE (Enterococcus spp, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacteriaceae) y agregando Stenotrophomonas maltophilia. Se clasificaron los microorganismos como susceptibles, intermedios o resistentes de acuerdo a los criterios de Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), previamente recopilados en el periodo de 2018-2020, así como la realización de porcentajes de susceptibilidad del periodo de pandemia de 2020-2022.

Instrumento de recolección de datos:

Se recopilaron los datos en una base de datos de Excel Microsoft Office en el cual consistió en capturar las variables a estudiar y analizar (definidas en el apartado 6.4 de la definición de las variables) en los periodos de estudios entre 2018-2020 y 2020-2022, obtenidos del expediente clínico electrónico del Hospital Hidalgo y las libretas de reporte de cultivos de dicho hospital.

6.3.9 Cronograma de actividades 2023:

Tabla 1: Cronograma de actividades

ACTIVIDAD	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre
Planteamiento del protocolo y lluvia de ideas											
Revisión bibliográfica											
Redacción de protocolo											
Recolección de datos/llenado de base de datos											
Resultados											
Análisis de resultados											
Discusión											
Conclusion											
Recolección e informe final de tesis											

6.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

6.4.1 Análisis de datos:

Se calculó la frecuencia y porcentaje de las variables cualitativas. Para las variables cuantitativas se evaluó la normalidad con la medición de la simetría, curtosis y prueba de normalidad de Shapiro-Wilk. Si la distribución resultó normal, se estimó la media y la desviación estándar, de lo contrario, se estimó la mediana y los rangos intercuartílicos.

La descripción de los variables se presenció en cada uno de los periodos y para comparar las frecuencias se usó la prueba exacta de Fisher o chi cuadrada. El test de Chi-cuadrada será usado para examinar las diferencias entre los valores de resistencia antimicrobinana en periodos comprendidos entre 2018-2020 y 2020-2022.

Los datos se analizarán a través del programa R Studio. La información categórica sera resumida como frecuencia y porcentajes. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

6.4.2. Cálculo del tamaño de la muestra

No se realizó cálculo del tamaño de la muestra.

6.4.3 Definición de las variables

Tabla 2: Definición de las variables.

Variable	Definición conceptual	Significado	Tipo de variable	Unidad de medición	Valores posibles.
Edad	Edad	Años vividos al momento del ingreso	Cuantitativa	Años	18-99
Sexo	Sexo	Característica fisiológica y sexual con la que se nace	Cualitativa Dicotómica	N/A	Mujeres -0 Hombres-1
DEIH	Días de estancia intrahospitalaria	Duración en días de la hospitalización desde el ingreso hasta el egreso.	Cuantitativa Continua	Días	1-300
SI	Síndrome infeccioso	Síndrome clínico asociado al sitio de infección adquirida durante previo o durante la hospitalización	Cualitativa Politómica	N/A	Respiratorias, genitourinarias, piel y tejidos blandos, gastrointestinal, osteoarticular, cardiovascular, neutropenia grave y fiebre, infecciones profundas de cuello, sistema nervioso central, ojos, oído nariz y garganta
DI	Diagnóstico infeccioso	Diagnóstico específico integrado con base a hallazgos clínicos y bioquímicos	Cualitativa Politómica	N/A	Dependerá del síndrome infeccioso obtenido.
SH	Sitio de hospitalización	Servicio donde se obtuvo la muestra de cultivo	Cualitativa Politómica	N/A	Urgencias adultos, medicina interna, cirugía general, traumatología y ortopedia, terapia intensiva, sector privado
TDM	Tipo de muestra	Sitio de obtención de muestra para análisis de cultivo.	Cualitativa Politómica	N/A	
AisM	Aislamiento microbiológico	Microorganismo obtenido en aislamiento en análisis de cultivo	Cualitativa Politómica	N/A	
MetSusc	Método de susceptibilidad	Tipo de metodología técnica utilizada para obtención de aislamiento microbiológico	Cualitativa Dicotómica	N/A	Discos/ VITEK2
ATB	Antibiograma	Susceptibilidad microbiológica a distintos grupos de antibióticos	Politómica	N/A	Resistente, intermedio, sensible.

7. RESULTADOS

Descripción general de la población y microbiología general

Se recolectaron en total 7803 cultivos positivos, los cuales se dividieron en 2 periodos de estudio, incluyendo el primer periodo (03/03/2018-29/02/2020), obteniendo 3670 cultivos, comparado con el segundo periodo (25/09/2020-30/03/2022) en el cual se obtuvieron 4133 cultivos. La edad promedio de los pacientes al momento de la toma de cultivo fue de 47.95 años dentro del primer periodo, mientras que en el segundo periodo la edad promedio fue de 56.06 años y un promedio general entre ambos periodos de 52.17 años.

En el primer periodo se obtuvieron muestras con cultivos positivos de 1407 mujeres (38.33% del total) y 2263 hombres (61.66% del total), mientras que en el segundo periodo de estudio se obtuvieron cultivos positivos de 1659 mujeres (40.14% del total) y 2474 hombres (59.85% del total). En el total de ambos periodos, se estudiaron 3066 mujeres (39.29%) y 4737 hombres (60.70%).

Comparación de tipos de muestra entre ambos periodos.

Los cultivos fueron obtenidos de distintos tipos de muestra, las cuales se reportaron por sitio de muestra (tabla 2).

En la comparación entre ambos periodos, se observa un aumento en la frecuencia de toma de muestras del periodo 2 con respecto al periodo 1 del tipo respiratorio (38.89% vs 14.88%, valor de $p < 0.001$), hemocultivo central y periférico (25.4% vs 17.25%, valor de $p < 0.001$), urocultivo (20.2% vs 16.29%, valor de $p = 0.007$); así como una disminución de frecuencia en toma de muestras del periodo 2 con respecto al periodo 1 de biopsias de tejido (6.9% vs 23.76%, valor de $p < 0.002$), secreciones purulentas (3.4% vs 11.61%, valor de $p < 0.002$), aspirado de absceso (1.3% vs 3.61%, valor de $p = 0.0015$), líquido pleural (1.1% vs 2.56%, valor de $p = 0.003$), líquido de ascitis (0.7% vs 1.17%, valor de $p = 0.052$), líquido sinovial (0.1% vs 0.87%, valor de $p =$

0.0003) y coprocultivo (0.04% vs 4.11%, valor de p = 0.002). Igualmente, se observó una disminución de frecuencia de toma de muestra de líquido biliar, exudado uretral/vaginal, punta de catéter, líquido pericárdico y mielocultivo del periodo 2 con respecto al periodo 1, sin embargo sin ser estadísticamente significativo.

Tabla 3: Comparación de tipo de muestra de cultivo por periodos de estudio

	Periodo 1	Periodo 2	Valor de p
Tipo de muestra	N=3670 (%)	N=4133 (%)	-
Respiratorias (todas)	546 (14.88)	1656(39.9)	< 0.0002
Hemocultivo (central y periférico)	633 (17.25)	1053 (25.4)	< 0.0002
Urocultivo	598 (16.29)	836 (20.2)	0.007
Biopsia (todas)	872 (23.76)	288 (6.9)	<0.0002
Secrecion purulenta (todas)	426 (11.61)	143 (3.4)	0.002
Aspirado absceso	116 (3.61)	57 (1.3)	0.0015
Líquido pleural	94 (2.56)	47 (1.1)	0.003
Líquido cefalorraquídeo	48 (1.31)	9 (0.21)	-
Líquido de ascitis/peritoneal	50 (1.17)	29 (0.7)	0.0052
Líquido sinovial	32 (0.87)	5 (0.1)	0.0003
Líquido biliar	10 (0.27)	4 (0.09)	0.1189
Coprocultivo	151 (4.11)	2 (0.04)	0.0002
Exudado uretral/vaginal	6 (0.16)	2 (0.04)	0.2191
Punta de catéter	3 (0.08)	2 (0.04)	0.8957
Líquido pericárdico	2 (0.05)	1 (0.02)	0.9172
Mielocultivo	2 (0.05)	1 (0.02)	0.9172

En las gráficas de distribución por años, destacó el aumento progresivo de toma de muestras por año de secrecion bronquial desde el 2019 hasta el 2022, siendo el tipo de muestra mas frecuente en los últimos 3 años de estudio. Las muestras de

urocultivo y hemocultivo central/periférico mostraron una distribución similar de frecuencia entre 2018 y 2019, con un aumento importante en el 2020 (14.9% a 24.6%, 8.2% a 17% y 7.8 a 11.6% respectivamente) con disminución progresiva en los años consiguientes. Secreciones purulentas y biopsias óseas tuvieron un comportamiento similar entre ellas mostrando picos bimodales en 2019 (13.7% y 5.7%) y 2021 (4.3% y 3.04%). Las biopsias de tejidos blandos y líquido pleural tuvieron un aumento en la frecuencia en 2019 (7% y 1.01%), con disminución en 2020, con posterior aumento progresivo desde ese año hasta 2022. Coprocultivo y liquido cefalorraquídeo tuvieron su punto máximo de frecuencias en 2018, con disminución progresiva hasta el término del estudio (Figura 1 y Figura 2).

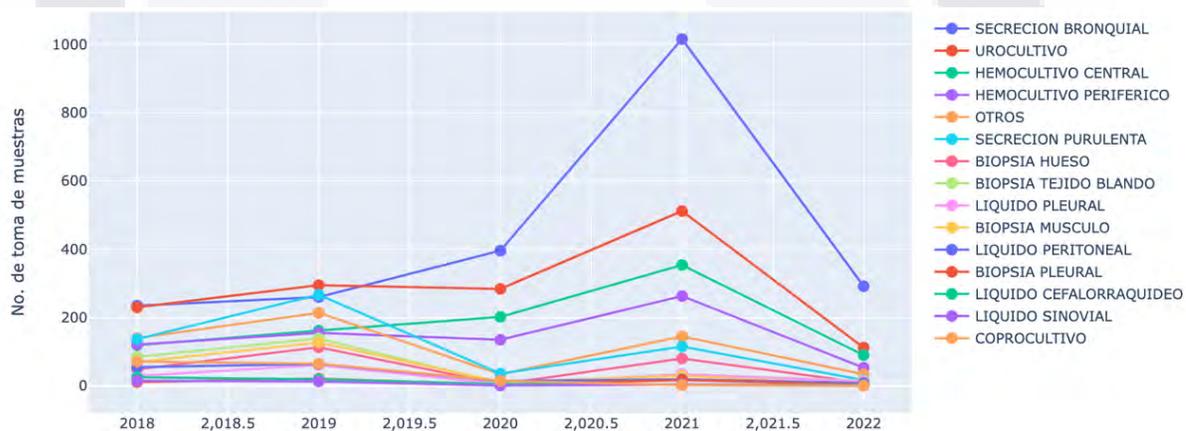


Figura 1: Número de tomas por tipo de cultivo por año.



Figura 2: Porcentaje de distribución de tipo de muestra por año.

Comparación de servicio de toma de muestra entre ambos periodos.

Por servicio de toma de muestra, se observó un aumento estadísticamente significativo de frecuencia de obtención de cultivos en medicina interna (56.68% vs 25.07%, valor de $p < 0.0001$) y unidad de cuidados intensivos (24.88% vs 13.27%, valor de $p < 0.0001$). Hubo además una disminución igualmente significativa de servicio de obtención de cultivos entre el periodo 2 con respecto al periodo 1, en cirugía general (7.06% vs 19.89%, valor de $p < 0.0001$), urgencias (3.99% vs 11.09%, valor de $p < 0.0001$), traumatología y ortopedia (3.4% vs 22.42%, valor de $p < 0.0001$), sector privado ((3.14% vs 7.49%, valor de $p = 0.02$) y unidad de cuidados coronarios (0.8% vs 1.77%, valor de $p = 0.002$) (Tabla 3).

Tabla 4: Comparación de servicio de obtención de cultivos en ambos periodos

Servicio de toma de muestra	Periodo 1	Periodo 2	Valor de p
	N= 3670 (%)	N=4133 (%)	
Medicina Interna	920 (25.07)	2344 (56.68)	0.0001
Unidad de cuidados intensivos	487 (13.27)	1029 (24.88)	0.0001
Cirugía	730 (19.89)	292 (7.06)	0.0001
Urgencias	407 (11.09)	165 (3.99)	0.0001
Traumatología y ortopedia	786 (22.42)	141 (3.4)	0.0001
Sector privado	275 (7.49)	130 (3.14)	0.002
Unidad de cuidados coronarios	65 (1.77)	34 (0.8)	0.002

En la gráfica de distribución por años (Figura 3 y Figura 4), se observó un aumento evidente de obtención de cultivos positivos en medicina interna entre 2019 y 2020 (24% a 60%) con una disminución en los próximos años, sin embargo, manteniéndose como el primer servicio de realización de cultivos durante el periodo de estudio. Unidad de cuidados intensivos tuvo un comportamiento similar que medicina interna, con una disminución entre 2018 y 2019 (14% a 12%) con un aumento progresivo de proporción de toma de muestras de 2019 a 2022. Resalta la disminución de realización de cultivos de cirugía general y traumatología y

ortopedia de 2019 con respecto a 2020 (19% a 4% y 23% a 2%), con aumento progresivo en los años posteriores. Unidad de cuidados coronarios y sector privado mostraron una distribución lineal sin cambios durante el periodo de estudio.



Figura 3: Distribución de número de muestras/año por servicio de toma.

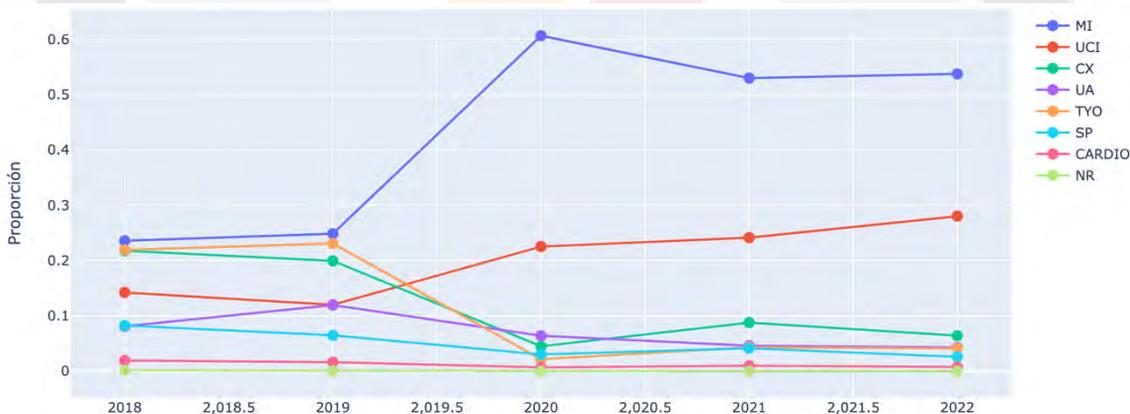


Figura 4: Distribución de porcentaje de muestras/año por servicio de toma

Comparación de síndromes infecciosos entre ambos periodos.

De los síndromes infecciosos, hubo un aumento en la frecuencia de infecciones pleuropulmonares en el periodo 2 con respecto al periodo 1 (42.24% vs 17.1%, valor de $p < 0.0001$) y cardiovasculares (8.51% vs 7%). Del resto de los síndromes, hubo una disminución de frecuencia en infecciones genitourinarias (14.17% vs 15.74%, valor de $p = 0.058$), piel y tejidos blandos (4.57% vs 14%, valor de $p < 0.0001$),

osteoarticulares (3.6% vs 10%, valor de $p < 0.0001$), gastrointestinales (2.58% vs 12%, valor de $p < 0.0001$) y de sistema nervioso central (0.31% vs 1%, valor de $p < 0.001$) (Tabla 4).

Tabla 5: Comparación de síndromes infecciosos

Síndrome infeccioso	N= 3670 (%)		N=4133 (%)
	Periodo 1	Periodo 2	Valor de p
Infección pleuropulmonar	624 (17.1)	1746 (42.24)	0.0001
Sepsis	623 (17)	931 (22.54)	0.0001
Infección genitourinaria	578 (15.74)	586 (14.17)	0.0558
Infección cardiovascular	257 (7)	351 (8.51)	0.0002
Infección de piel/tejidos blandos	514 (14)	189 (4.57)	0.0001
Infección osteoarticular	367 (10)	149 (3.6)	0.0001
Infección gastrointestinal/hepatobiliar	12 (440)	107 (2.58)	0.0001
Infección de sistema nervioso central	37 (1)	13 (0.31)	0.0001

En las gráficas de distribución por años (Figura 5 y Figura 6), se demostró que el síndrome infeccioso más frecuente en todos los años del estudio fue la infección pleuropulmonar, mostrando un aumento progresivo en la proporción desde 2019 hasta el término del estudio. La infección genitourinaria tuvo un significativa de 2019 a 2020 (14.98% a 5%) con aumento posterior progresivo en los años consiguientes hasta 2022. La infección cardiovascular tuvo un aumento lineal desde el inicio hasta el término de estudio. Las infecciones de piel y tejidos blandos en conjunto con osteoarticulares tuvieron una distribución con picos bimodales en 2019 y 2021. Las infecciones gastrointestinales/hepatobiliares, infecciones del sistema nervioso central y la neutropenia febril tuvieron comportamientos similares durante el periodo de estudio, con disminución progresiva de 2018 a 2021, con ligera elevación de proporción en 2022.

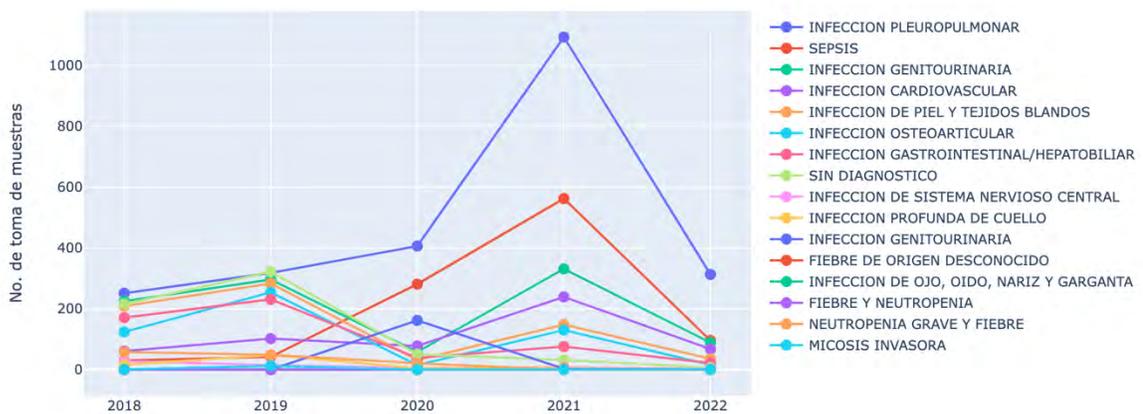


Figura 5: Distribución de numero de síndromes infecciosos por año

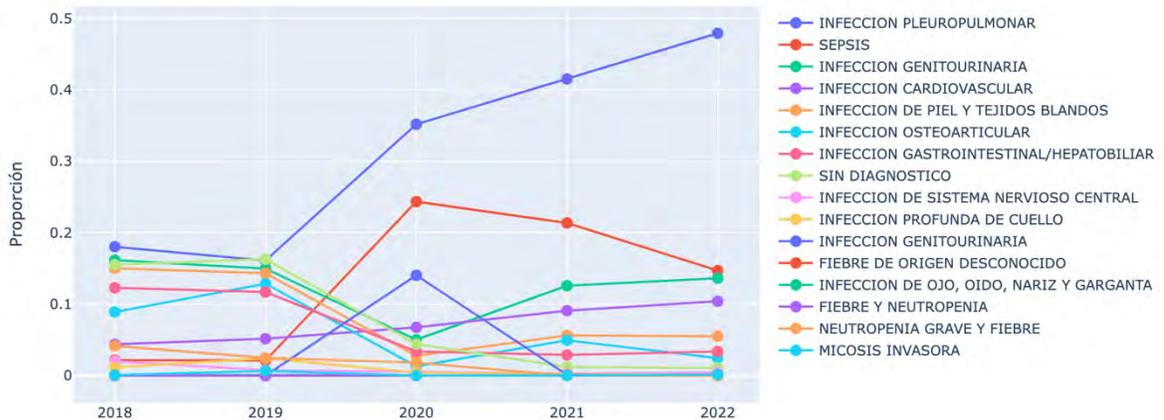


Figura 6: Distribución de porcentajes de síndromes infecciosos por año

Comparación de patógenos más comúnmente aislados

Se observó un aumento en la frecuencia de aislamientos de patógenos del periodo 2 con respecto al periodo 1 (Tabla 5)(Figura 7 y Figura 8) (destacando *Pseudomonas aeruginosa* (10.08% vs 5.64%, valor de $p < 0.001$), *Acinetobacter baumannii* (9.18% vs 1.44%, valor de $p < 0.0001$), *Klebsiella pneumoniae* (8.2% vs 5.2%, valor de $p = 0.009$), *Staphylococcus hominis* (5.6 vs 3.24%, valor de $p = 0.004$), *Candida albicans* (4.8 vs 2.78%, valor de $p = 0.0003$), *Canida tropicalis* y (1.7% vs 0.95%, valor de $p = 0.037$) *Stenotrophomonas maltophilia* (4.4% vs 2.04%, valor de $p = 0.0015$).

Así como existieron aumentos, también se mostró disminución comparando periodo 2 con el periodo 1 en frecuencia de aislamientos de bacterias como *Escherichia coli* (11.2% vs 20.05%, valor de $p < 0.0001$) y *Enterococcus faecalis* (3.3% vs 6.08%, valor de $p = 0.001$). También hubo disminución en frecuencia de aislamientos de patógenos relevantes como *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Proteus mirabilis*, *Candida glabrata* y *Enterobacter aerogenes*, sin embargo sin ser estadísticamente significativos.

Tabla 6: Comparación entre periodos de microorganismos aislados mas frecuentes

Microorganismos	Periodo 1 N=3670 (%)	Periodo 2 N=4133 (%)	Valor de p
<i>Escherichia coli</i>	736 (20.05)	466 (11.2)	< 0.0001
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	207 (5.64)	417 (10.08)	< 0.0001
<i>Staphylococcus aureus</i>	347 (9.46)	386 (9.3)	0.9104
<i>Acinetobacter baumannii</i>	53 (1.44)	381 (9.18)	< 0.0001
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	191 (5.2)	341 (8.2)	0.009
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	269 (7.33)	287 (6.9)	0.5507
<i>Staphylococcus hominis</i>	119 (3.24)	233 (5.6)	0.004
<i>Candida albicans</i>	102 (2.78)	200 (4.8)	0.0003
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	75(2.04)	184 (4.4)	0.0015
<i>Enterobacter cloacae</i>	112 (3.05)	118 (2.8)	0.6649
<i>Enterococcus faecalis</i>	223 (6.08)	138 (3.3)	0.001
<i>Enterococcus faecium</i>	119 (3.24)	105 (2.51)	0.07621
<i>Candida tropicalis</i>	35 (0.95)	72 (1.7)	0.037
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	70 (1.91)	63 (1.49)	0.2272
<i>Proteus mirabilis</i>	45 (1.23)	41 (0.96)	0.3829
<i>Candida glabrata</i>	36 (0.98)	32 (0.74)	0.3945
<i>Enterobacter aerogenes</i>	35 (0.95)	29 (0.67)	0.2715

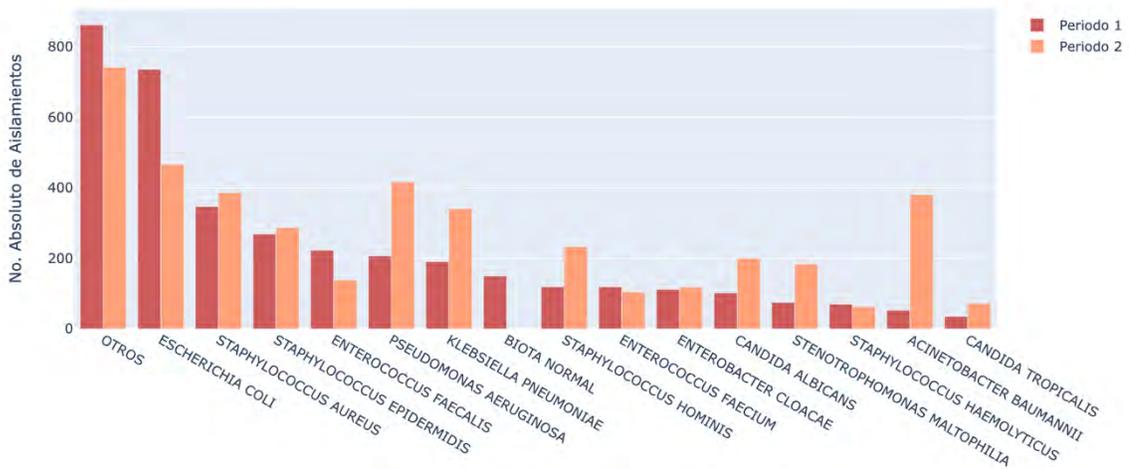


Figura 7: Comparación de número absoluto de patógenos entre periodos de estudio

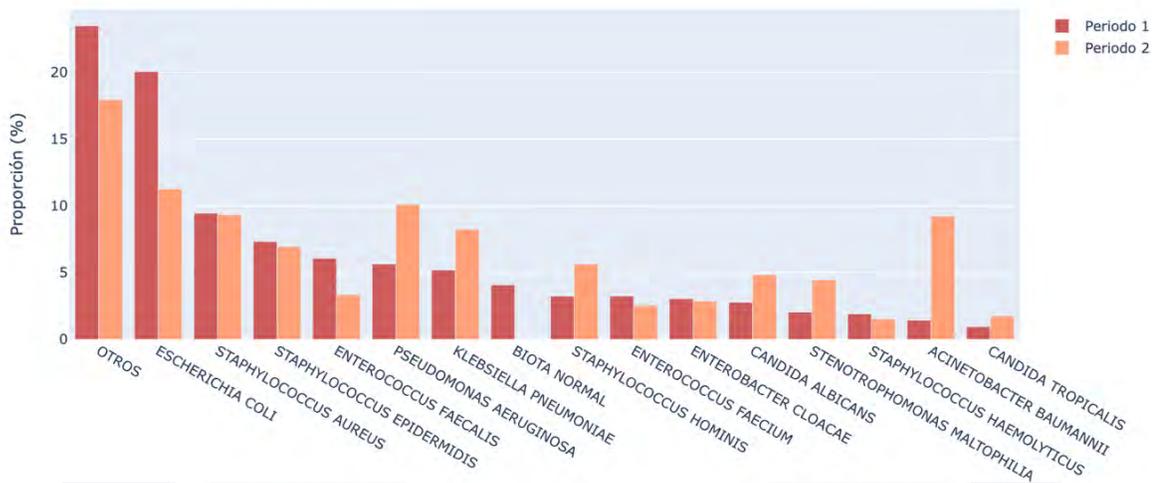


Figura 8: Comparación de porcentajes de patógenos entre periodos de estudio

Dentro de las gráficas de distribución de proporción y número de patógenos por año (Figura 9 y Figura 10), se observó una disminución lineal y progresiva de *Escherichia coli*, siendo la más frecuente aislada hasta en un 22% de todos los patógenos en 2018, hasta disminuir su porcentaje en un 9.1% en 2022. *Klebsiella pneumoniae* tuvo una disminución con respecto del 2018 al 2019 (5.6% a 4.8%), con un aumento progresivo desde 2019 hasta 2022, con un 8.57% al término del estudio.

Pseudomonas aeruginosa mostró un aumento desde el inicio del estudio con un pico de proporción en 2020 en 12.65% de los casos, con disminución a 9% al final del estudio en 2022. *Acinetobacter baumannii* fue uno de los patógenos que mostró mayor crecimiento en porcentaje de presentación de aislamientos, siendo mas evidente entre los años 2019 y 2020 (1.1 a 8.57%), manteniendo su crecimiento hasta 2022 con un 11.17%.

Candida albicans y *Staphylococcus hominis* mostraron una distribución de proporciones de crecimiento similares, con aumento progresivo de 2018 a 2020 (2.1 a 4.2% y 2.2 a 5.6%, respectivamente), sin embargo con una disminución posterior a 2022 a 4.4% ambos patógenos. *Staphylococcus aureus* mostró un pico de crecimiento en 2019 con un 10.98% de todos los casos, con una disminución a 5.9% en 2020, con un aumento progresivo y lineal hasta 2022 con un 15% de todos los aislamientos. *Stenotrophomonas maltophilia* tuvo una disminución de 2018 a 2019 de 2.58 a 1.5%, con un aumento llegando a representar el 4.90% de todos los cultivos en 2021, con disminución al final de periodo de estudio de 3.8%.

Staphylococcus epidermidis tuvo un crecimiento de 2018 a 2019 (6.1% a 7.5%) sin embargo con una disminución progresiva desde 2019 hasta 2022 llegando a un 6.58% al final del estudio. *Enterococcus faecalis* tuvo disminución de la proporción de aislamientos desde 2018, bajando de un 6.25% hasta un 3%, aumentando su frecuencia de aislamiento en un 3.6%, manteniéndose con una distribución estacionaria en 2022.

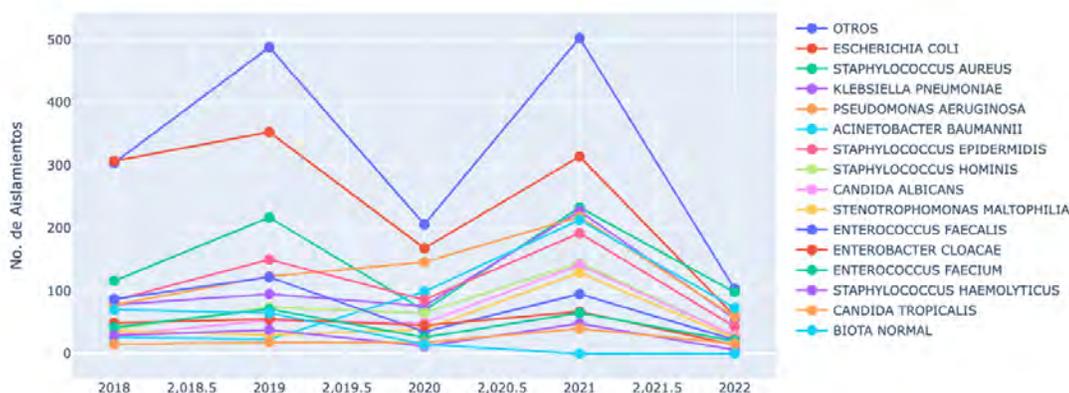


Figura 9: distribución de frecuencia de patogenos aislados por año

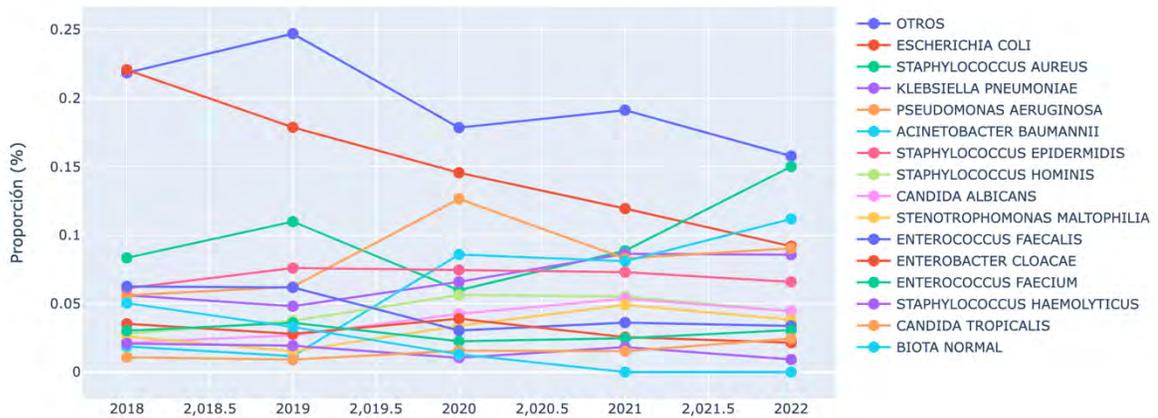


Figura 10: distribución de porcentajes de patógenos aislados por año

Comparación de resistencias generales de antimicrobianas entre ambos periodos de estudio:

Entre los 46 antimicrobianos que se analizaron durante el estudio, se eligieron los de mayor relevancia en la práctica clínica, en los cuales destacan cambios en susceptibilidades, con aumento en las resistencias para ceftazidima, ceftriaxona, cefepime, ertapenem, imipenem, meropenem, oxacilina, amikacina, ciprofloxacino y levofloxacino todos siendo estadísticamente significativos (valor de $p < 0.05$). Se evidenció de igual manera una disminución para piperacilina/tazobactam, ampicilina, doxiciclina y tetraciclina, todos estos últimos con un valor de $p < 0.05$.

Tabla 7: comparación de resistencias antimicrobianas entre ambos periodos

Antimicrobiano	Periodo 1 (n=3670)		Periodo 2 (n=4133)		Valor de p
	Resistencias demostradas (n)	Porcentaje de resistencias (%)	Resistencias demostradas (n)	Porcentaje de resistencias (%)	
Piperacilina / tazobactam	183	5	14	0.3	0.00
Ampicilina	1015	27.7	864	20.9	0.00
Cefotaxima	483	13.2	595	14.4	0.11
Cefalotina	722	19.7	792	19.2	0.59
Cefuroxima	623	17	645	15.6	0.10
Ceftazidima	704	19.2	1122	27.1	0.00
Ceftriaxona	807	22	1415	34.2	0.00
Cefepime	663	18.1	1097	26.5	0.00
Ertapenem	12	0.3	31	0.8	0.01
Imipenem	123	3.4	578	14	0.00
Meropenem	140	3.8	699	16.9	0.00
Oxacilina	537	14.6	744	18	0.00
Amikacina	134	3.7	329	8.0	0.00
Ciprofloxacino	1356	36.9	1940	46.9	0.00
Levofloxacino	603	16.4	792	19.2	0.00
Vancomicina	102	2.8	115	2.8	1
Doxiciclina	245	6.7	232	5.6	0.05
Tetraciclina	442	12	365	8.8	0.00
Nitrofurantoina	404	11	441	10.7	0.64
Trimetroprim / sulfametoxazol	1095	29.8	891	21.6	0.00

Escherichia coli.

El patógeno gramnegativo *Escherichia coli* mostró un aumento en las resistencias en el periodo 2 con respecto al periodo 1 estadísticamente significativa a ceftazidima (69.05% vs 63.07%, valor de p = 0.0486) trimetroprim/sulfametoxazol (69.94% vs 63.23%, valor de p = 0.0322) y colistina (94.62% vs 1.08%, valor de p < 0.0001). Mismo patrón de resistencias entre ambos periodos se evidenció con ampicilina, ceftriaxona, cefepime, ertapenem, meropenem, amikacina y ciprofloxacino, sin embargo, sin ser estadísticamente significativo en ninguna de ellas. Imipenem se mantuvo con mismo porcentaje de resistencias entre ambos periodos.

Tabla 8: comparación de resistencias antimicrobianas de *Escherichia coli* entre ambos periodos

Antimicrobiano	Periodo 1 (n=736)			Periodo 2 (n= 466)			Valor de p
	Pruebas de susceptibilidad realizadas (n)	Resistencias demostradas (n)	Porcentaje de resistencias (%)	Pruebas de susceptibilidad realizadas	Resistencias demostradas (n)	Porcentaje de resistencias (%)	
Ampicilina	628	546	86.94	412	366	88.83	0.4168
Ceftazidima	669	422	63.07	433	297	69.05	0.0486
Ceftriaxona	717	483	67.36	461	320	69.19	0.4289
Cefepime	636	426	66.98	447	308	68.90	0.5482
Ertanepem	643	1	0.16	439	3	0.68	0.7391
Meropenem	648	9	1.38	452	12	2.65	0.1322
Imipenem	319	5	1.5	66	1	1.5	1
Amikacina	606	26	4.29	461	24	5.2	0.579
Ciprofloxacino	708	496	70.05	463	342	73.86	0.1782
Trimetoprim / sulfametoxazol	631	399	63.23	396	277	69.94	0.0322
Colistina	92	1	1.08	56	54	96.42	0.0001

Dentro de las gráficas de perfiles de resistencia para *Escherichia coli* para ampicilina (Figura 11), se observó un aumento desde el año 2018 (68%), presentando un pico a 2020 (hasta 88.7%) con una posterior disminución al término del estudio del 70%. El promedio de resistencia a la ampicilina en los últimos 5 años fue de $77\% \pm 6.2\%$.

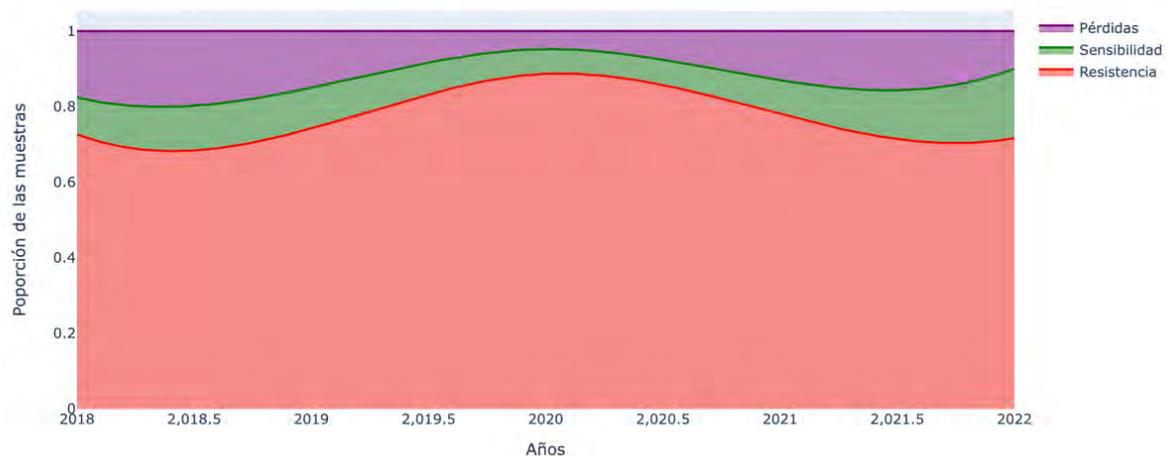


Figura 11: Distribucion de resistencias de *Escherichia coli* a ampicilina por año.

En cuanto a las cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona, cefotaxima, ceftazidima) (Figura 12), se observó un aumento progresivo desde mediados de 2018, alcanzando su punto máximo en mitades de 2020, con un crecimiento de 64% a 73%, respectivamente, con una disminución posterior en 2022, mostrando un promedio de resistencia en el periodo de estudio de $66\% \pm 6.7\%$.

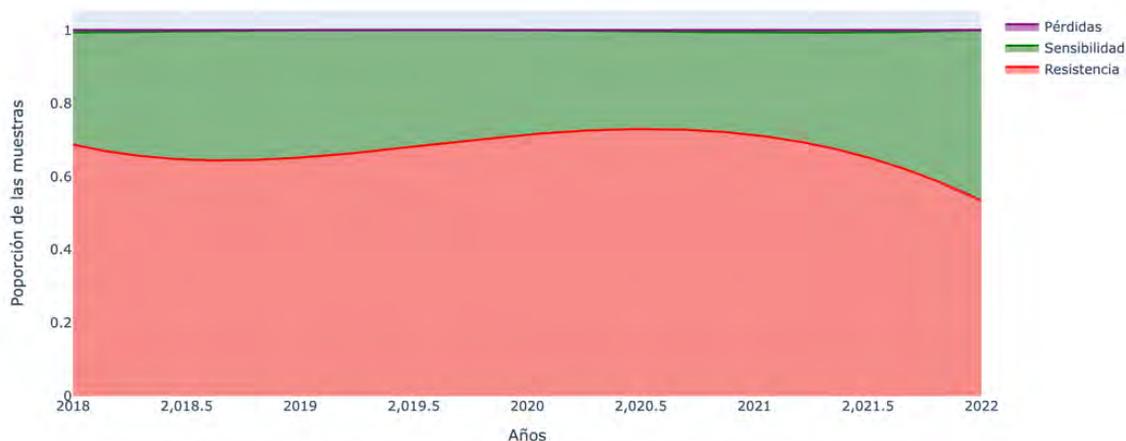


Figura 12: Distribución de resistencias por año de *Escherichia coli* para cefalosporinas de tercera generación

El perfil de resistencias de *Escherichia coli* para carbapenémicos (meropenem, imipenem y ertapenem) (Figura 13 y 14) tuvieron un comportamiento similar, con un aumento progresivo del porcentaje de resistencias desde 2018 hasta 2022. El promedio de resistencias para meropenem e imipenem en los 5 años de estudio fue de $2.8\% \pm 2$ y para ertapenem fue mas bajo, con un $0.5\% \pm 0.7\%$.

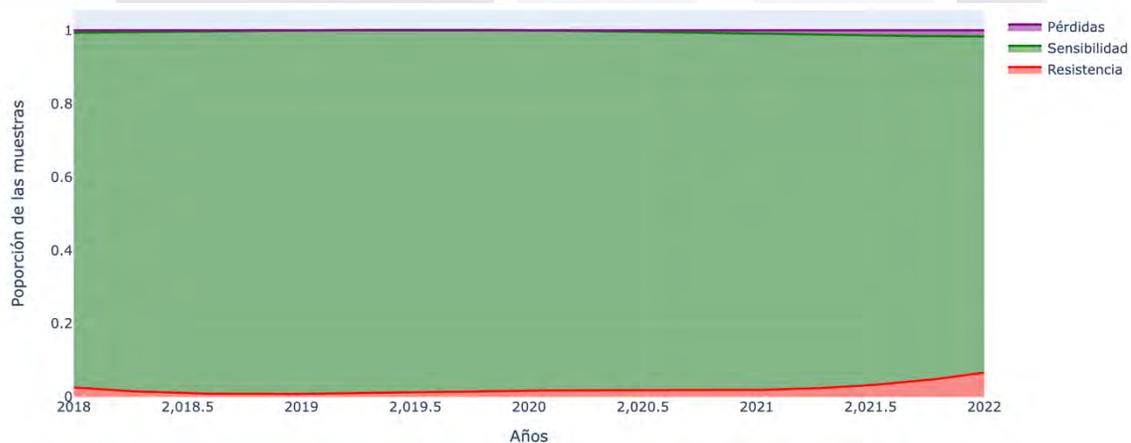


Figura 13: Distribución de resistencias por año de *Escherichia coli* para meropenem/imipenem

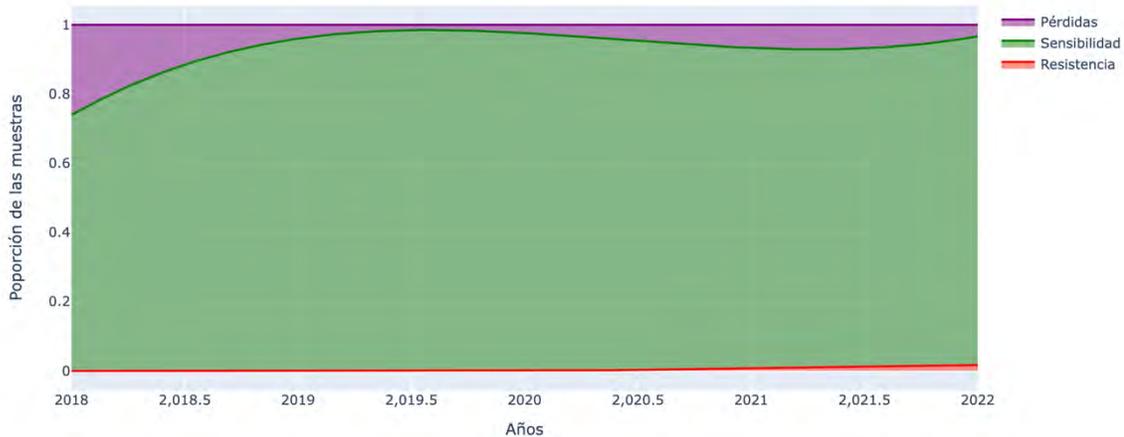


Figura 14: Distribución de resistencias por año de Escherichia coli para ertapenem

En la distribución de frecuencias de resistencias de Escherichia coli para amikacina (Figura 15), se observó un discreto pico bimodal en la proporción de resistencias, correspondientes dentro del periodo 2018-2019 (5.6%), con una disminución en 2020 (2.9%) y nuevamente un aumento en mitad del año 2021 (6.3%), concluyendo un promedio de resistencia a amikacina en el periodo de estudio de $4.1\% \pm 1.4\%$.

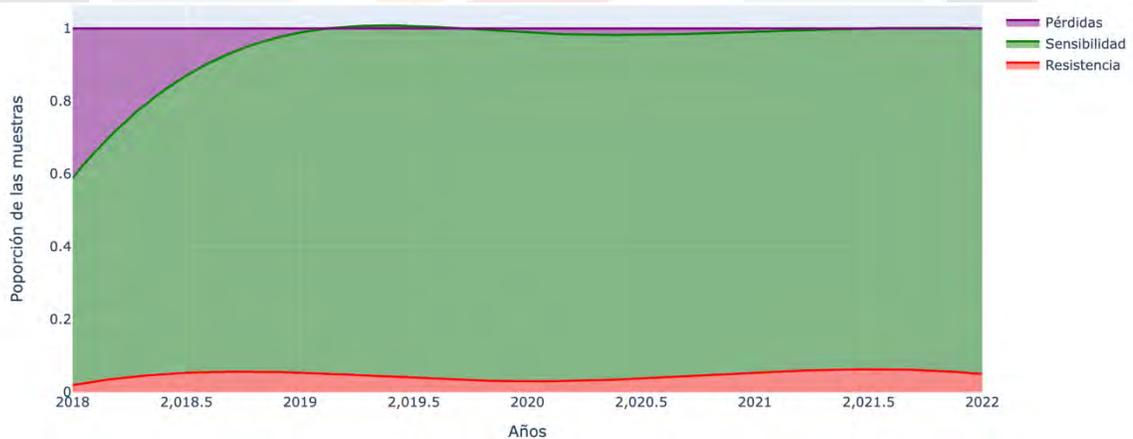


Figura 15: Distribución de resistencias por año de Escherichia coli para amikacina

Trimetoprim/sulfametoxazol mostró una variabilidad entre cada año de estudio (Figura 16), con una disminución en porcentajes de resistencia a mitades de 2018 (46%), con un aumento progresivo hasta alcanzar el punto maximo en 2020 (67.27%)

y una nueva disminución a mediados de 2021 (52.35%) con un promedio de resistencia en los 5 años de duración del estudio de $57.2\% \pm 5.5\%$.

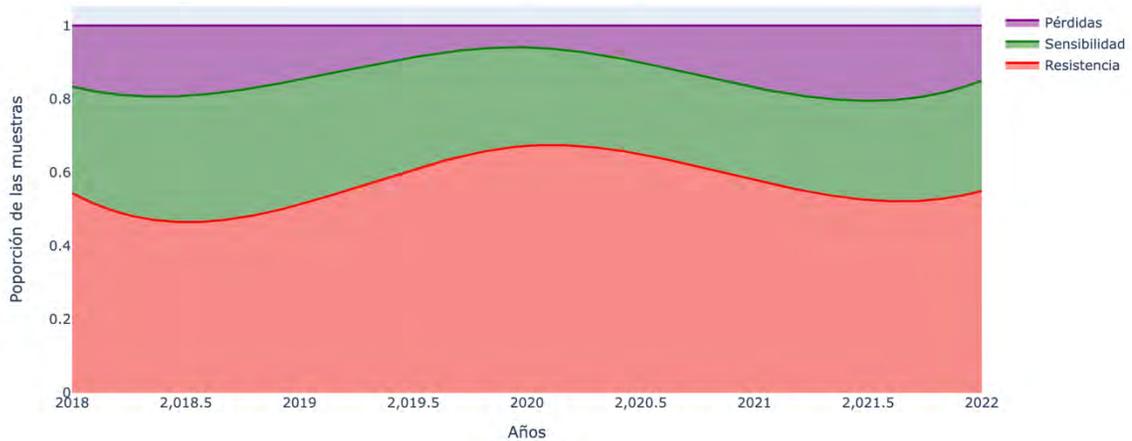


Figura 16: Distribución de resistencias por año de *Escherichia coli* para trimetoprim/sulfametoxazol.

Por último, las resistencias de ciprofloxacino (Figura 17), mostraron su proporción mas baja al inicio del estudio (56.02%) con un aumento progresivo hasta llegar a su maximo porcentaje de resistencias en 2020 (80.95%), con posterior disminución hasta llegar a 60% a finales del estudio, con un promedio de resistencia anual de $69\% \pm 9.4\%$.

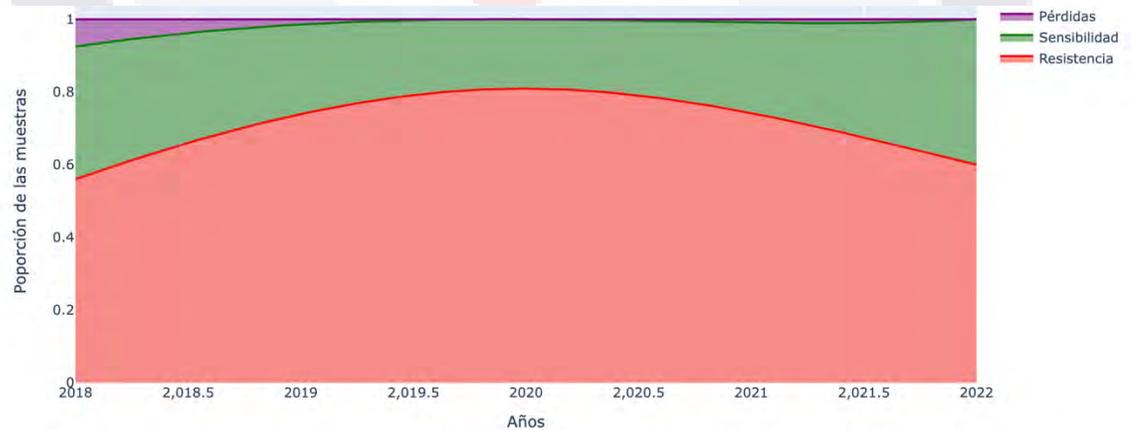


Figura 17: Distribución de resistencias por año de *Escherichia coli* para ciprofloxacino

Klebsiella pneumoniae

Klebsiella pneumoniae mostró cambios en el perfil de susceptibilidades entre ambos periodos (Tabla 7). Se demostró una disminución en el porcentaje de resistencias del periodo 2 con respecto al periodo 1 de cefalosporinas como lo fue ceftriaxona (44.37% vs 54.49%, valor de p = 0.0407), cefotaxima (43.24% vs 54.94%, valor de p = 0.0141), ceftazidima, (43.42% vs 54.49%, valor de p = 0.0253) y trimetoprim/sulfametoxazol (37.87% vs 50.58%, valor de p 0.0117), todas siendo estadísticamente significativas; ertapenem y amikacina también mostraron esta disminución de resistencias, sin embargo sin llegar a tener significancia estadística. Se evidenció además, un aumento en la proporción de resistencias de antibióticos para éste mismo patógeno del periodo de estudio número 2 con respecto al periodo 1 con los carbapenémicos meropenem e imipenem, así como ciprofloxacino, sin embargo sin ser estadísticamente significativos ninguno de ellos.

Tabla 9: comparación de resistencias antimicrobianas entre periodos de estudio para *Klebsiella pneumoniae*

Antimicrobiano	Periodo 1 (n = 191)			Periodo 2 (n= 342)			
	Pruebas de susceptibilidad realizadas (n)	Resistencias demostradas (n)	Porcentaje de resistencias (%)	Pruebas de susceptibilidad realizadas	Resistencias demostradas (n)	Porcentaje de resistencias (%)	Valor de p
Ceftriaxona	167	91	54.49	338	150	44.37	0.0407
Cefotaxima	91	50	54.94	259	112	43.24	0.0141
Ceftazidima	167	91	54.49	327	142	43.42	0.0253
Meropenem	162	8	4.93	332	30	9.03	0.1542
Imipenem	77	7	9.09	75	7	9.3	1
Ertapenem	158	7	4.43	313	10	3.19	0.6766
Amikacina	153	4	2.6	335	6	1.79	0.8016
Trimetoprim / sulfametoxazol	172	87	50.58	264	100	37.87	0.0117
Ciprofloxacino	183	77	42.07	339	149	43.95	0.7488

En cuanto a los perfiles de resistencia de antibióticos por años, *Klebsiella pneumoniae* mostró un pico bimodal para las cefalosporinas en los años 2018 (Figura 18) (65%) y 2021 (55%), teniendo su proporción mas baja de resistencias a éstos en el año 2020 (34%), teniendo un promedio de aparición de *Klebsiella*

pneumoniae productora de betalactamasas de espectro extendido aproximado de 49.8% \pm 8.8%.

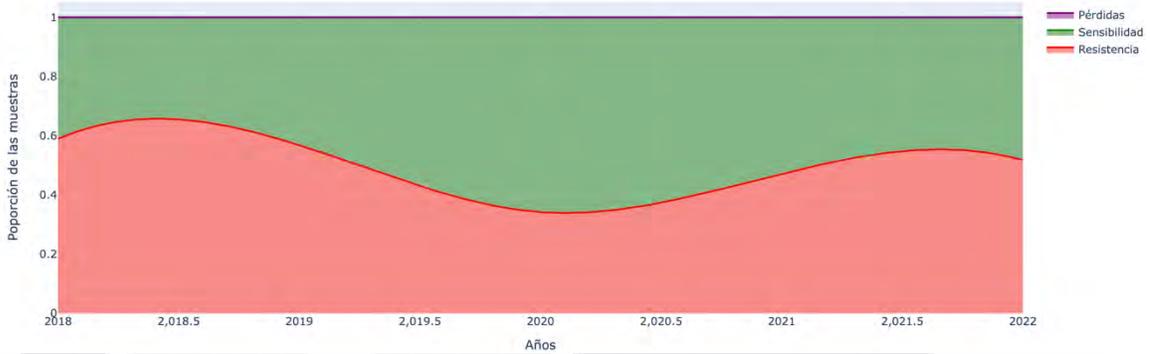


Figura 18: Distribución de resistencias por año de *Klebsiella pneumoniae* para cefalosporinas

Con respecto a la aparición de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas (KPPC) (Figura 19 y Figura 20), se demostró una disminución de 2018 a 2019 en resistencias para meropenem e imipenem (de 10% a 3%) con un aumento lineal progresivo hasta llegar a 16% al final del estudio, con un promedio general durante los 5 años de 9% \pm 4.3. Ertapenem tuvo un comportamiento similar con una disminución en la proporción de resistencias a llegar a 2019 (2%), con un aumento progresivo hasta llegar a 3.5% en el año 2022, con un promedio general de resistencias de 3.5% durante el periodo de estudio.

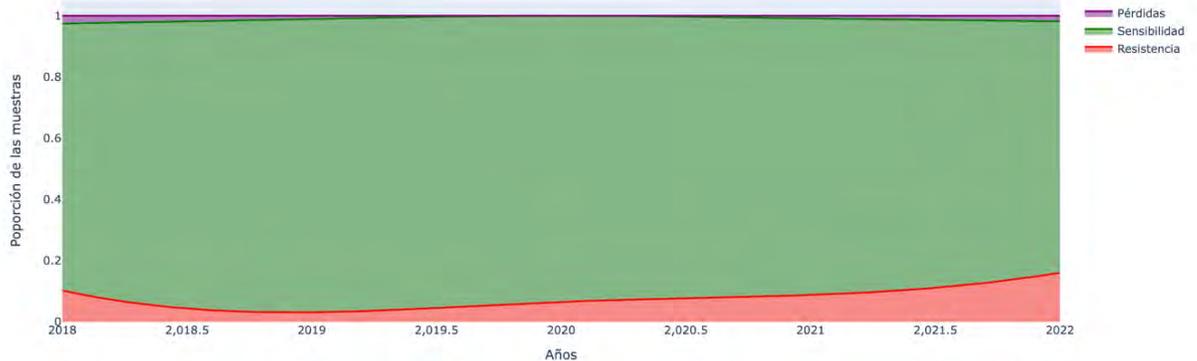


Figura 19: Distribución de resistencias por año de *Klebsiella pneumoniae* para meropenem/imipenem

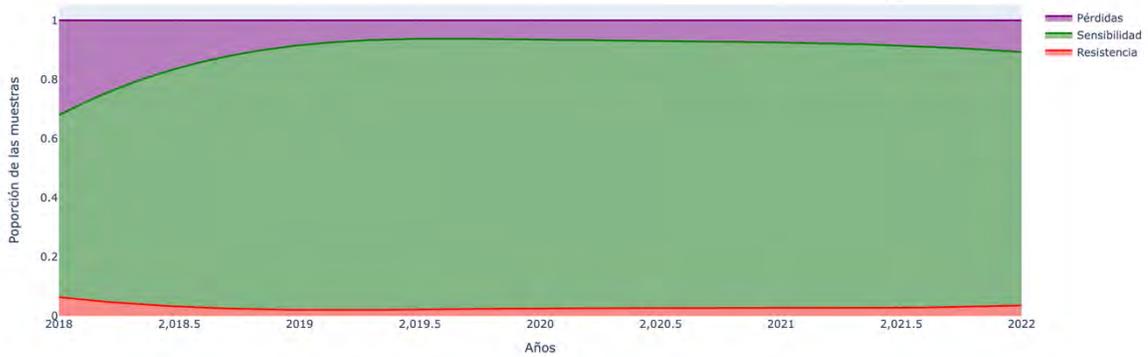


Figura 20: Distribución de resistencias por año de *Klebsiella pneumoniae* para ertapenem

La distribución de resistencias a amikacina (Figura 21) durante el periodo de estudio mostró también una disminución de 0.5% en 2018 a 0.1% en 2019, con un aumento hasta llegar a mediados de 2021 con un porcentaje de 2.5%. El promedio de resistencia anual de amikacina fue de $1.8\% \pm 1.9\%$.

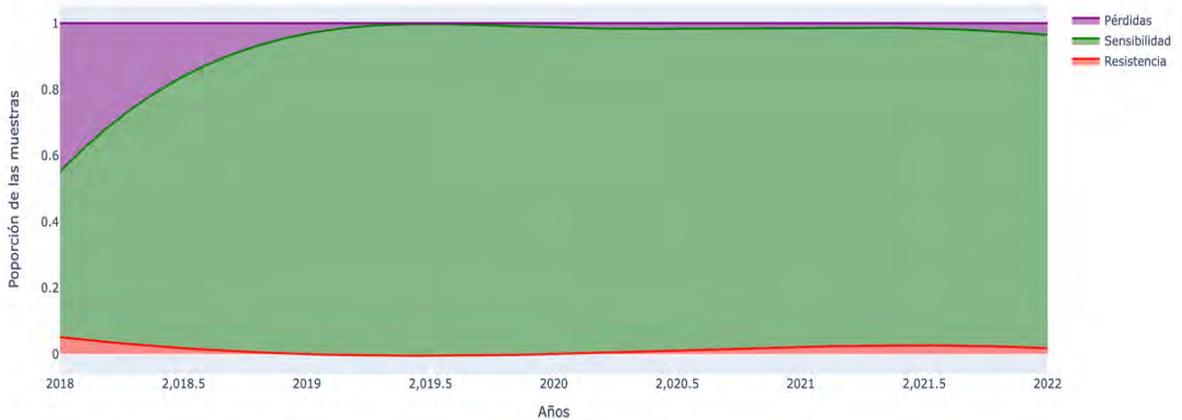


Figura 21: Distribución de resistencias por año de *Klebsiella pneumoniae* para amikacina

Trimetoprim/sulfametoxazol y ciprofloxacino (Figura 22 y Figura 23) mostraron una distribución de pico bimodal de aumentos de resistencias durante el estudio, teniendo a mediados de 2018 un porcentaje de resistencias de 55.8% y 54%, con una disminución en el año 2020 hasta 18.35% y 18.4% , con un segundo pico en inicio de 2021 en 40.5% y 64%, respectivamente. Se evidenció un promedio de resistencia durante los últimos 5 años de $33.2\% \pm 12\%$ para trimetoprim/sulfametoxazol y $41.6\% \pm 14\%$.

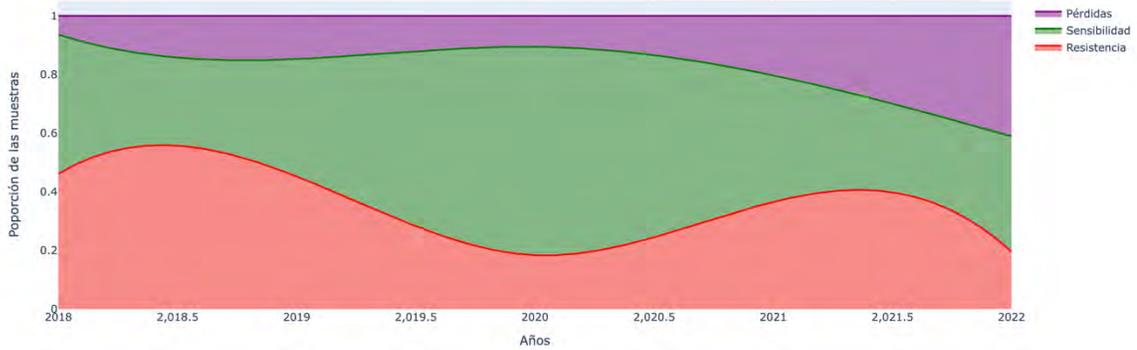


Figura 22: Distribución de resistencias por año de *Klebsiella pneumoniae* para trimetropim/sulfametoxazol

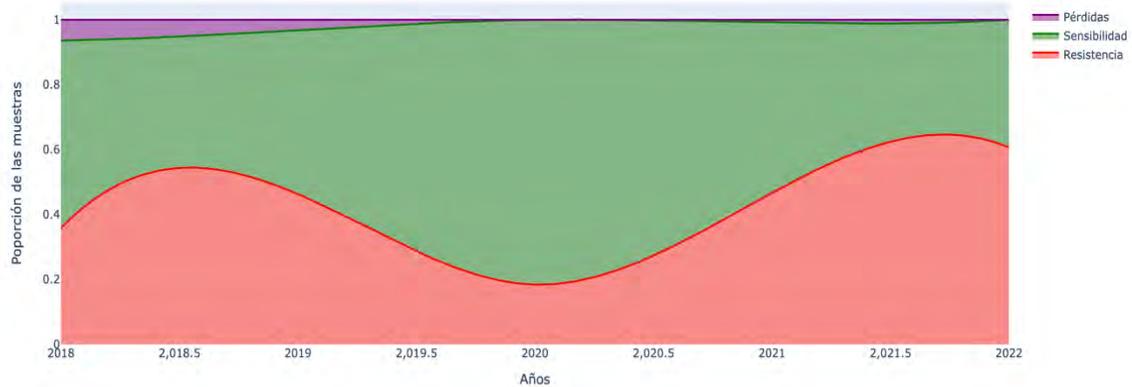


Figura 23: Distribución de resistencias por año de *Klebsiella pneumoniae* para ciprofloxacino

Enterobacter cloacae

Enterobacter cloacae mostró cambios al comparar ambos periodos de estudio, con un aumento en porcentaje de resistencias del segundo periodo con respecto al primero para cefotaxima, meropenem, ertapenem, amikacina, ciprofloxacino y trimetropim/sulfametoxazol, sin embargo ninguna de estas diferencias fue estadísticamente significativa. Ceftriaxona mostró una disminución de porcentaje de resistencias del segundo periodo comparado con el primero, pero igual que los cambios anteriores, no se logró una significancia estadística.

Tabla 10: comparación de resistencias antimicrobianas entre periodos de estudio para *Enterobacter cloacae*

Antimicrobiano	Periodo 1 (n=112)			Periodo 2 (n= 118)			
	Pruebas de susceptibilidad realizadas (n)	Resistencias demostradas (n)	Porcentaje de resistencias (%)	Pruebas de susceptibilidad realizadas	Resistencias demostradas (n)	Porcentaje de resistencias (%)	Valor de p
Ceftriaxona	109	38	34.86	113	34	30.08	0.537
Cefotaxima	44	9	20.45	68	22	32.35	0.76
Meropenem	106	1	0.94	111	4	3.60	0.3937
Ertapenem	103	1	0.97	94	2	2.12	0.9364
Amikacina	87	0	0	116	1	0.86	1
Ciprofloxacino	109	19	17.43	113	28	24.77	0.2398
Trimetoprim / sulfametoxazol	102	20	19.60	76	17	22.36	0.79

Staphylococcus aureus

S. aureus tuvo cambios significativos (tabla 9), mostrando un aumento en las resistencias con oxacilina del periodo 2 con respecto al periodo 1 (45.83% vs 24.48%, valor de $p = 0.002$), levofloxacino (48.42% vs 26.16%, valor de $p = 0.002$), moxifloxacino (45.5% vs 23.7%, valor de $p = 0.0001$) y vancomicina (9.3% vs 3.5%, , todos estos ultimos siendo estadisticamente significativos. Linezolid, trimetoprim/sulfametoxazol, rifampicina y tetraciclina tambien tuvieron aumentos en las proporciones de resistencias, sin embargo sin llegar a la significancia estadistica.

Tabla 11: comparación de resistencias antimicrobianas entre periodos de estudio para *Staphylococcus aureus*

Antimicrobiano	Período 1 (n=347)			Período 2 (n= 386)			Valor de p
	Pruebas de susceptibilidad realizadas (n)	Resistencias demostradas (n)	Porcentaje de resistencias (%)	Pruebas de susceptibilidad realizadas	Resistencias demostradas (n)	Porcentaje de resistencias (%)	
Oxacilina	343	84	24.48	384	176	45.83	0.002
Linezolid	317	0	0	367	3	0.81	0.3016
Trimetoprim / sulfametoxazol	345	15	4.34	384	22	5.72	0.7525
Levofloxacino	344	90	26.16	380	184	48.42	0.0002
Moxifloxacino	320	76	23.7	367	169	45.50	0.0001
Rifampicina	317	2	0.63	367	9	2.45	1
Vancomicina	342	12	3.5	383	36	9.3	0.0031
Tetraciclina	102	20	19.60	76	17	22.36	0.79

El perfil de resistencia de *S. aureus* para oxacilina (Figura 24) mostró un evidente pico de resistencias en el año de 2020, teniendo un porcentaje de resistencias hasta 66.74%, con respecto al año 2018 que había mostrado una proporción de resistencias de 7.8%. Después del pico previamente descrito, se evidenció una disminución de cepas de *S. aureus* resistente a oxacilina, apareciendo en un 28.88% de los aislamientos. Se mostró un promedio de resistencia a oxacilina en los últimos 5 años de $39\% \pm 17.3\%$.

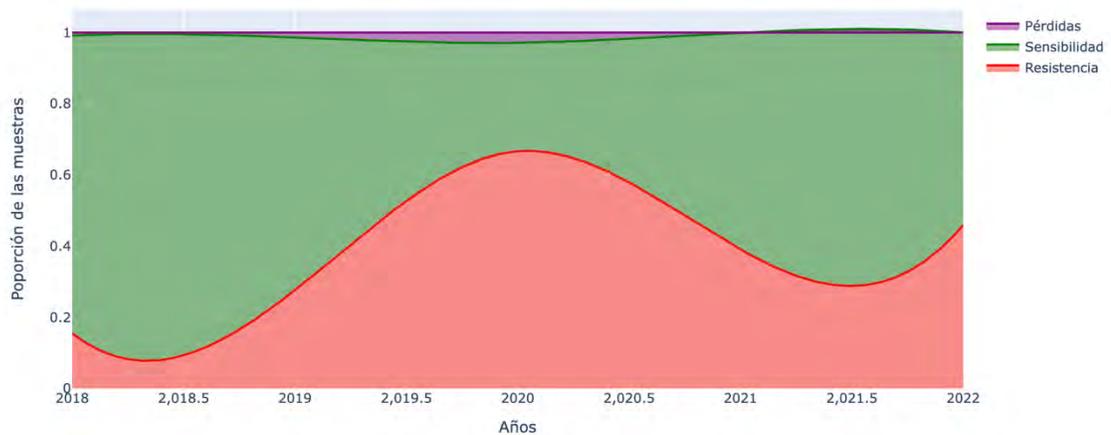


Figura 24: Distribución de resistencias por año de *Staphylococcus aureus* para oxacilina

En cuanto a la distribución anual de resistencia de *S. aureus* a vancomicina (Figura 25), se mostró un aumento en las resistencias en inicios del año 2020, llegando a ser hasta 16.3%, con una disminución progresiva hasta el término del estudio a 1.06%. Se observó un promedio de resistencia a vancomicina en los últimos 5 años de 6.9% \pm 5.7%.

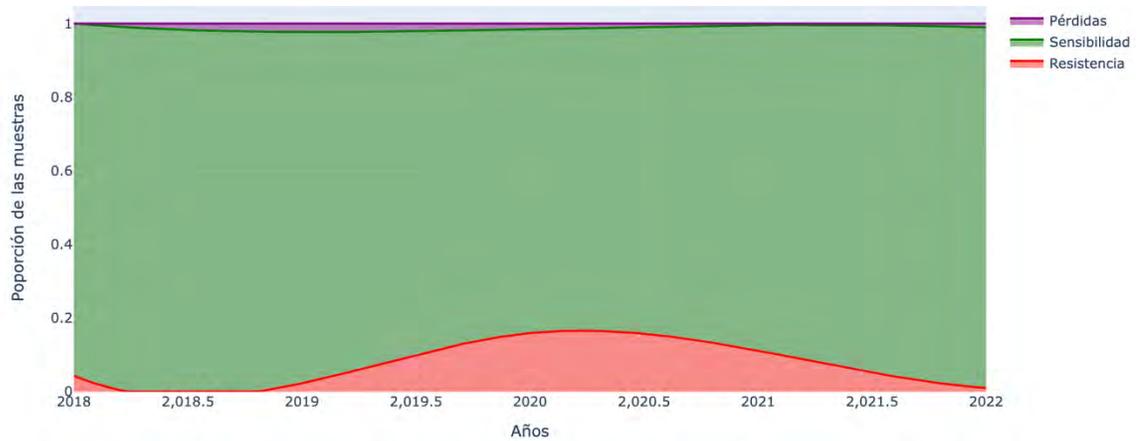


Figura 25: Distribución de resistencias por año de *Staphylococcus aureus* para vancomicina

La resistencia a trimetoprim/sulfametoxazol mostró un inicio de porcentajes de resistencias en 2018 de 6.8%, con una disminución en 2020 de 1.4%, con un nuevo aumento progresivo hasta 2022, representando un 9.2%. Presentó un promedio de resistencia durante el periodo de estudio de 5.4% con desviación estándar de \pm 2.7%.

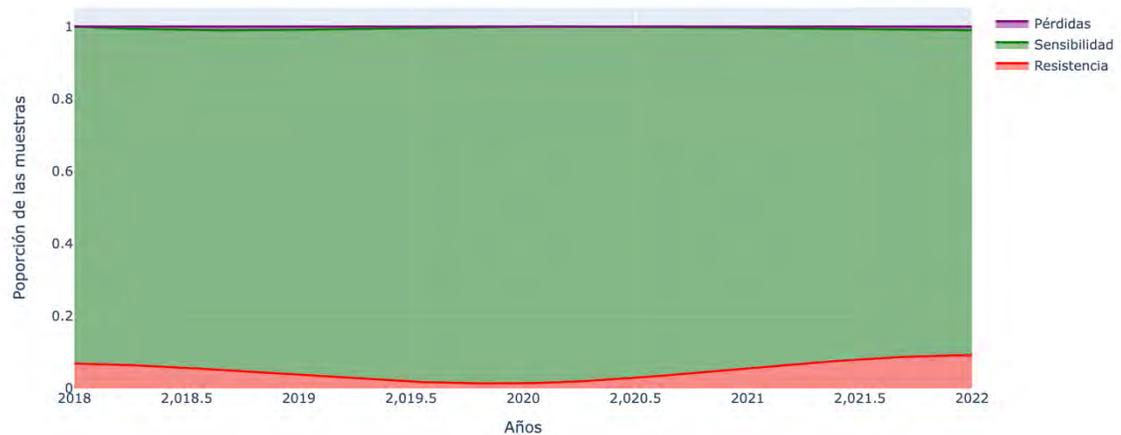


Figura 26: Distribución de resistencias por año de *Staphylococcus aureus* para trimetoprim/sulfametoxazol

Levofloxacino y moxifloxacino tuvieron un comportamiento similar de distribución por años (Figura 27) comparado a oxacilina, con un aumento de las resistencias, con un porcentaje inicial a mitad del 2018 de 8.84%, llegando hasta un 69% en el año de 2020, con una disminución progresiva hasta llegar a 30% en el año 2021. Existió un promedio de resistencia a levofloxacino y moxifloxacino en los últimos 5 años de $41.6\% \pm 17.1\%$.

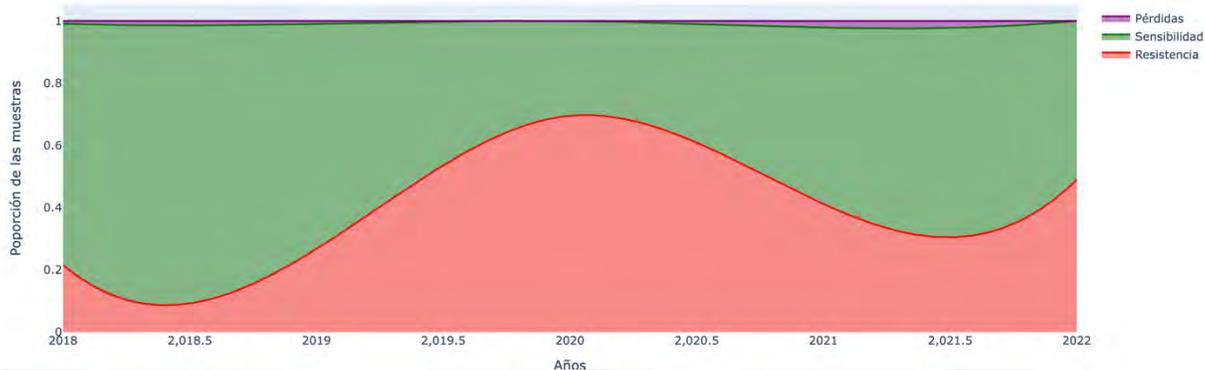


Figura 27: Distribución de resistencias por año de *Staphylococcus aureus* para levofloxacino/moxifloxacino

Tetraciclina y doxiciclina también mostraron una distribución similar a levofloxacino/moxifloxacino y trimetoprim/sulfametoxazol, aunque sin ser tan evidente como éstas últimas, iniciando con un bajo porcentaje de mediados de 2018 con un 1%, teniendo su punto máximo de porcentaje de resistencias en 2020 con un 8.06%, con una disminución progresiva con 1.17% en 2021. El promedio de resistencia durante el periodo de estudio fue de $5.1\% \pm 2.3\%$.

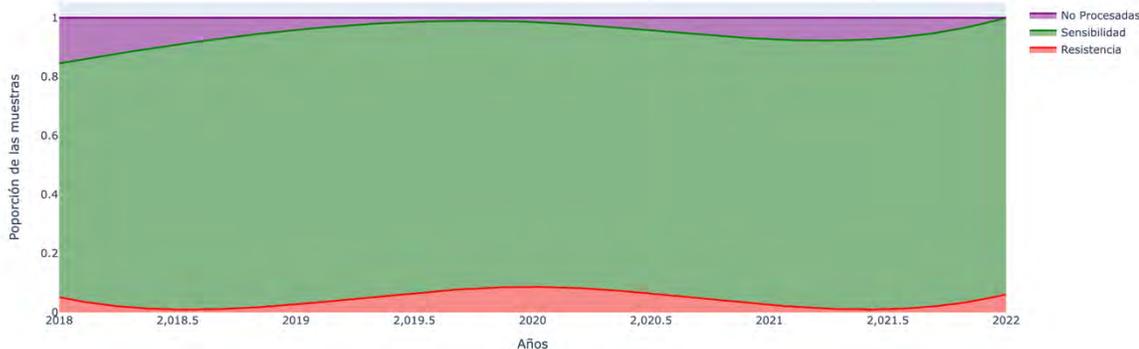


Figura 28: Distribución de resistencias por año de *Staphylococcus aureus* para doxiciclina/tetraciclina

Enterococcus faecalis

La comparación de *Enterococcus faecalis* entre los 2 periodos de estudio (Tabla 10) mostró un aumento en las resistencias de gentamicina, con un crecimiento de 21.71% en el periodo 1 hasta 50.76% en el segundo periodo, siendo estadísticamente significativo (valor de p = 0.001). Se mostró también un aumento de las resistencias a ampicilina entre ambos periodos, aunque sin lograr la significancia estadística. Se observó además una disminución de la aparición de ERV con respecto al periodo 2 comparado con el 1, de igual manera con ciprofloxacino, sin embargo ninguno de los 2 antibioticos tampoco alcanzó a ser estadísticamente significativo.

Tabla 12: comparación de resistencias antimicrobianas entre periodos de estudio para *Enterococcus faecalis*

Antimicrobiano	Periodo 1 (n= 223)			Periodo 2 (n= 138)			Valor de p
	Pruebas de susceptibilidad realizadas (n)	Resistencias demostradas (n)	Porcentaje de resistencias (%)	Pruebas de susceptibilidad realizadas	Resistencias demostradas (n)	Porcentaje de resistencias (%)	
Ampicilina	215	9	4.18	125	7	5.6	0.7429
Gentamicina	204	66	32.35	130	66	50.76	0.001
Ciprofloxacino	64	49	76.56	64	47	73.43	0.8382
Vancomicina	65	2	3.07	137	3	2.18	1

Enterococcus faecium

Enterococcus faecium mostró cambios durante el periodo de estudio (Tabla 11), con un aumento en la proporción de resistencias en el intervalo del periodo 2 con respecto al 1 para ampicilina, gentamicina, ciprofloxacino y vancomicina, sin embargo sin ser estadísticamente significativa ninguno de ellas.

Tabla 13: comparación de resistencias antimicrobianas entre periodos de estudio para *Enterococcus faecium*

Antimicrobiano	Período 1 (n=119)			Período 2 (n= 105)			Valor de p
	Pruebas de susceptibilidad realizadas (n)	Resistencias demostradas (n)	Porcentaje de resistencias (%)	Pruebas de susceptibilidad realizadas	Resistencias demostradas (n)	Porcentaje de resistencias (%)	
Ampicilina	114	66	57.89	103	70	67.96	0.1614
Gentamicina	114	34	29.82	105	33	31.42	0.912
Ciprofloxacino	117	81	69.23	103	78	75.72	0.3558
Vancomicina	115	21	18.26	101	28	27.72	0.13

Acinetobacter baumannii

Acinetobacter baumannii fue uno de los patógenos que evidenció mayores cambios durante la realización del protocolo (Tabla 12) , con un aumento en resistencias de todos los antibioticos estudiados, destacando ceftazidima (80.42% vs 50%, valor de p = 0.0001), cefepime (40.42% vs 76.12%, valor de p = 0.0001), meropenem (23.4% vs 78.25%, valor de p = 0.0003), imipenem (22.2% vs 83.55% , valor de p = 0.0003), piperacilina/tazobactam (43.75% vs 84%, valor de p = 0.0001), gentamicina (31.91% vs 76.59%, valor de p = 0.0001), ciprofloxacino (34% vs 77.47%, valor de p = 0.0001) y colistina (0% vs 98.46%, valor de p = 0.0001), todos éstos siendo estadísticamente significativos. Amikacina tambien mostró aumento en las resistencias como todos los previos, sin embargo sin ser estadísticamente significativa.

Tabla 14: comparación de resistencias antimicrobianas entre periodos de estudio para *Acinetobacter baumannii*

Antimicrobiano	Periodo 1 (n=53)			Periodo 2 (n= 381)			Valor de p
	Pruebas de susceptibilidad realizadas (n)	Resistencias demostradas (n)	Porcentaje de resistencias (%)	Pruebas de susceptibilidad realizadas	Resistencias demostradas (n)	Porcentaje de resistencias (%)	
Ceftazidima	48	24	50	378	304	80.42	0.0001
Cefepime	47	19	40.42	377	287	76.12	0.0001
Meropenem	47	11	23.40	373	294	78.82	0.0003
Imipenem	27	6	22.22	302	252	83.55	0.0003
Piperacilina / tazobactam	32	14	43.75	300	252	84	0.0001
Amikacina	7	2	28.57	15	9	60	1
Gentamicina	47	15	31.91	376	288	76.59	0.0001
Ciprofloxacino	50	17	34	373	289	77.47	0.0001
Tigeciclina	26	0	0	302	146	48.34	0.0001
Colistina	9	0	0	260	256	98.46	0.0001

En la distribución de porcentajes de resistencia/años para *Acinetobacter baumannii*, cefepime y ceftazidima tuvieron un comportamiento similar a lo largo del estudio (Figura 29 y Figura 30), teniendo un índice de resistencias mas iniciales al protocolo mas bajos (42% para ceftazidima y 26.92% para cefepime), con un aumento progresivo para ambos antibióticos, hasta alcanzar su punto máximo de cociente de resistencias en el año 2022 (89.04% para ceftazidima y 86.23% para cefepime). El promedio de resistencia a ceftazidima/ cefepime en los ultimos 5 años fue de 67.6% ± 16.5% y 60.9% ± 20.5%, respectivamente.

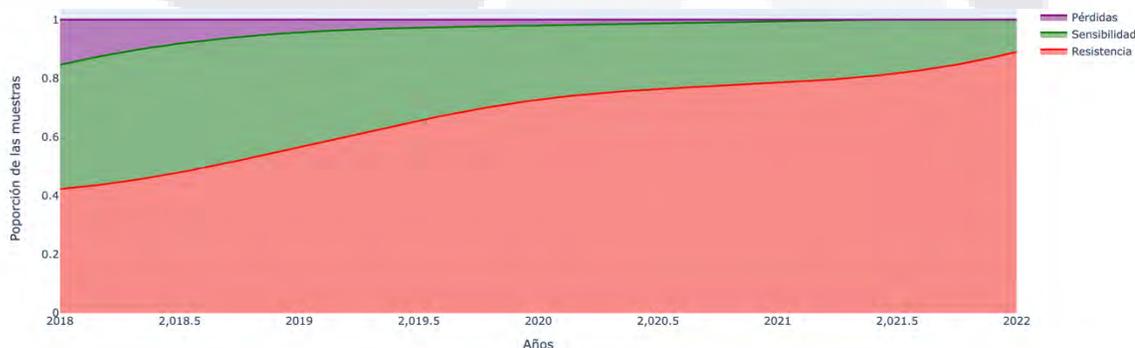


Figura 29: Distribución de resistencias por año de *Acinetobacter baumannii* para ceftazidima

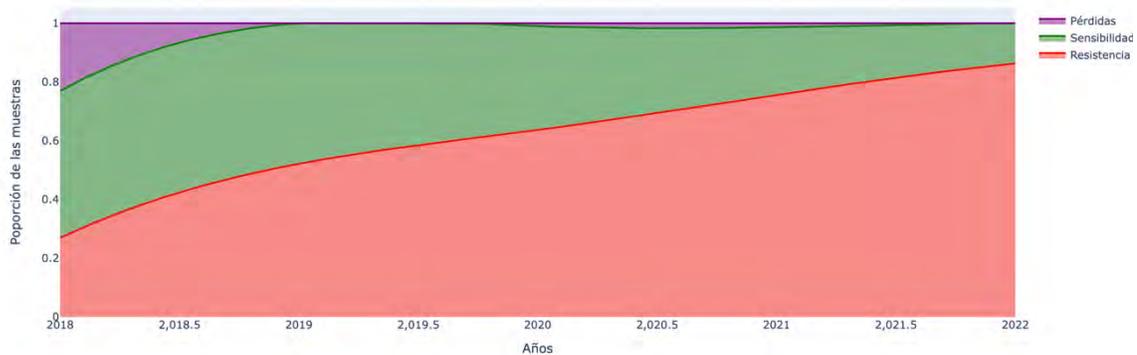


Figura 30: Distribución de resistencias por año de *Acinetobacter baumannii* para cefepime

El gráfico de porcentajes de resistencia para meropenem e imipenem (Figura 31) mostró que el índice de resistencias a carbapenémicos por *Acinetobacter baumannii* fue mas bajo en el año de 2018 durante el estudio, teniendo una frecuencia de 15.12% de los casos, sin embargo, conforme avanzaron los años tambien lo hizo el porcentaje de resistencias, de una distribucion progresiva y acumulativa, teniendo al final del periodo de investigación un porcentaje de resistencias de hasta el 89.04% a estos fármacos. Se calculó un promedio de resistencia en los ultimos 5 años de $56.3\% \pm 27.1\%$.

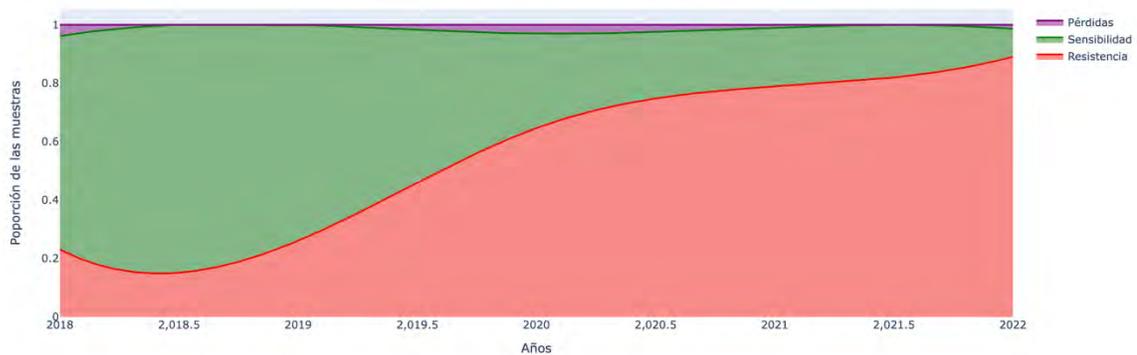


Figura 31: Distribución de resistencias por año de *Acinetobacter baumannii* para meropenem/imipenem

La ureidopenicilina piperacilina/tazobactam comenzó con un cociente de resistencias al inicio del estudio (Figura 30) de 34.61%, con posterior disminución a finales del año 2018 con 18.33%, con un aumento progresivo hasta el año 2021,

representando un 74.17% de resistencias a este antibiótico y por último, con una disminución a 59.17% al final del intervalo de tiempo de investigación. Se vió un promedio de resistencia durante los ultimos 5 años de $48.3\% \pm 18.3\%$.

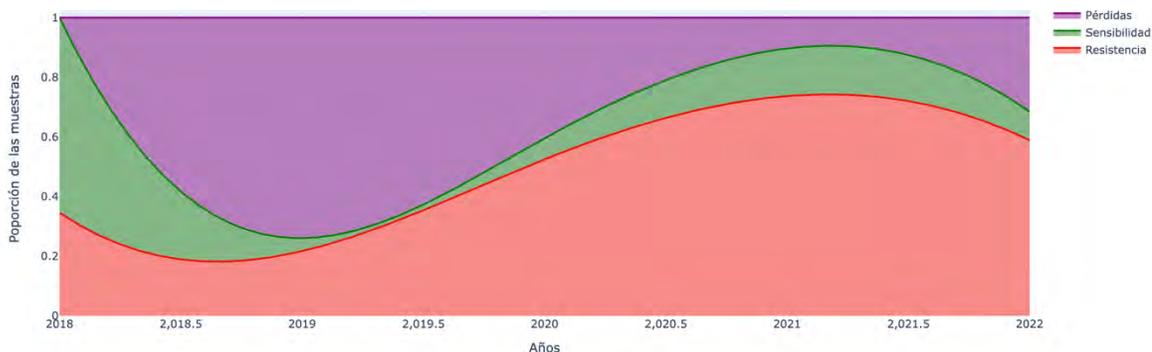


Figura 32: Distribución de resistencias por año de *Acinetobacter baumannii* para piperacilina-tazobactam

Ciprofloxacino también mostró un patrón de resistencias (Figura 31) similar a ceftazidima y cefepime, con un inicio de porcentaje de resistencias de 23.30%, con un aumento lineal y progresivo a través de los años hasta el final del estudio, presentando un cociente de resistencias de 80.82%. Presentó un promedio de resistencias en los ultimos 5 años de $59\% \pm 21.3\%$.

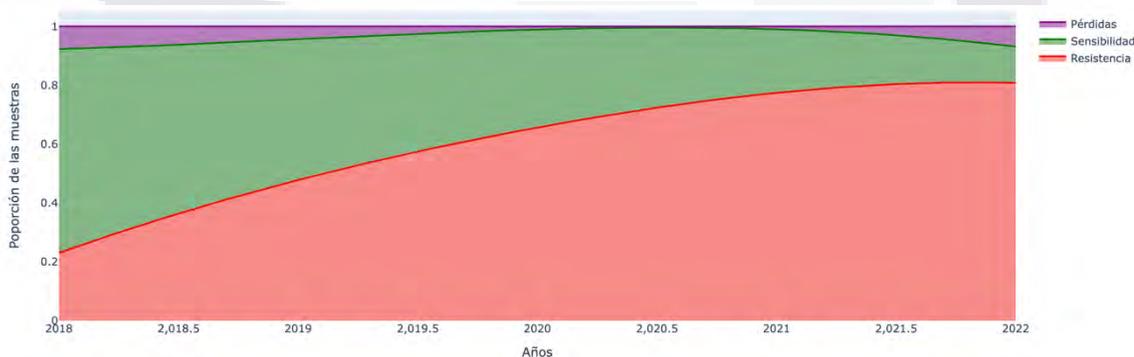


Figura 33: Distribución de resistencias por año de *Acinetobacter baumannii* para ciprofloxacino

Las resistencias para colistina comenzaron a registrarse en inicio del año 2019 (sin embargo se mostro poca información en 2018), con un aumento progresivo en resistencias hasta finales de 2021 a 83.72%, con posterior disminución al término del estudio. Se evidenció un promedio de resistencia a colistina en los ultimos 5 años de 33.9% \pm 32.9%.

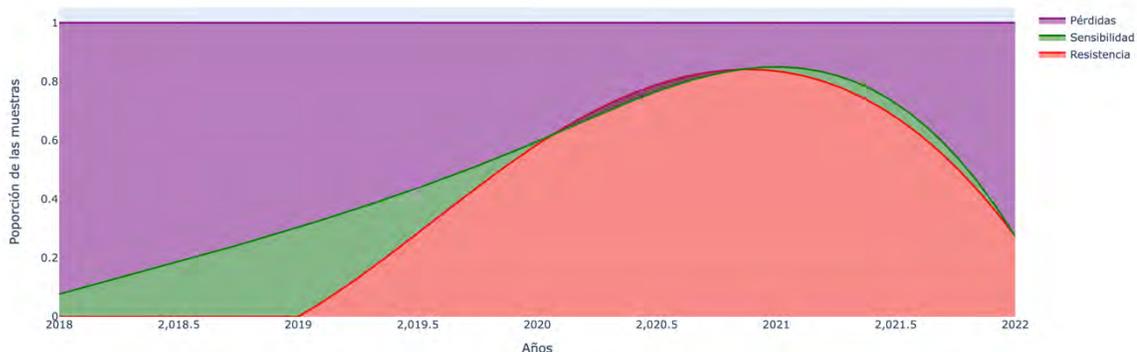


Figura 34: Distribución de resistencias por año de *Acinetobacter baumannii* para colistina

Pseudomonas aeruginosa

Al igual que *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* tuvo cambios estadísticamente significativos con aumento en el patrón de resistencia en todos los antibióticos en los que se analizaron (Tabla 13) , con mayor porcentaje en el segundo periodo a comparación del primero para cefepime (53.15% vs 32.16%, valor de p = 0.0001), meropenem (63.68% vs 48.12%, valor de p = 0.004), imipenem (64.34% vs 43.06%, valor de p = 0.0003), piperacilina/tazobactam (54.23% vs 30.82%, valor de p = 0.0003), amikacina (43% vs 22.67%, valor de p = 0.0006), ciprofloxacino (55.82% vs 32.32%, valor de p = 0.0006) y colistina (25.89 vs 0%, valor de p 0.0001).

Tabla 15: comparación de resistencias antimicrobianas entre periodos de estudio para *Pseudomonas aeruginosa*

	Periodo 1 (n=207)			Periodo 2 (n= 418)			Valor de p
	Pruebas de susceptibilidad realizadas (n)	Resistencias demostradas (n)	Porcentaje de resistencias (%)	Pruebas de susceptibilidad realizadas	Resistencias demostradas (n)	Porcentaje de resistencias (%)	
Cefepime	199	64	32.16	412	219	53.15	0.0001
Meropenem	187	90	48.12	413	263	63.68	0.004
Imipenem	137	59	43.06	345	222	64.34	0.0003
Piperacilina / tazobactam	133	41	30.82	295	160	54.23	0.0003
Amikacina	172	39	22.67	400	172	43	0.0006
Ciprofloxacino	198	64	32.32	412	230	55.82	0.0006
Colistina	80	0	0	278	72	25.89	0.0001

Dentro del análisis de distribución de resistencias por año durante el estudio, ceftazidima, cefepime, meropenem/imipenem, piperacilina/tazobactam, amikacina y ciprofloxacino (Figuras 33-38) mostraron un aumento del cociente de resistencias desde 2018 hasta alcanzar un pico en 2020 con una disminución posterior al término del estudio, de 19.68% a 73.28%, 14.86% a 74.65%, 36.03% a 78.76%, 11.24% a 46.19%, 3.8% a 58.22% y 15.49% a 73.98%, respectivamente.

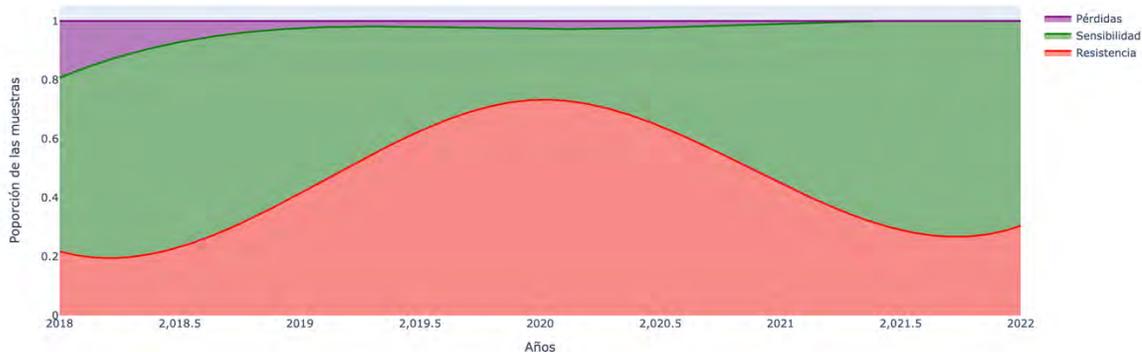


Figura 35: Distribución de resistencias por año de *Pseudomonas aeruginosa* para ceftazidima

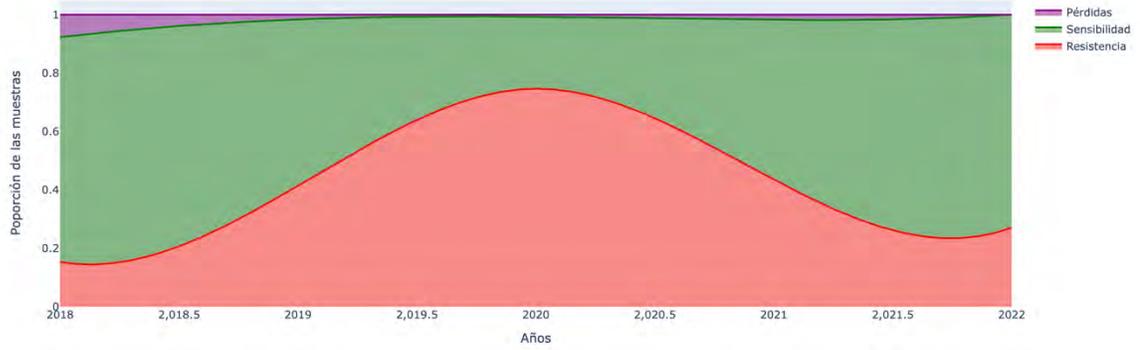


Figura 36: Distribución de resistencias por año de *Pseudomonas aeruginosa* para cefepime

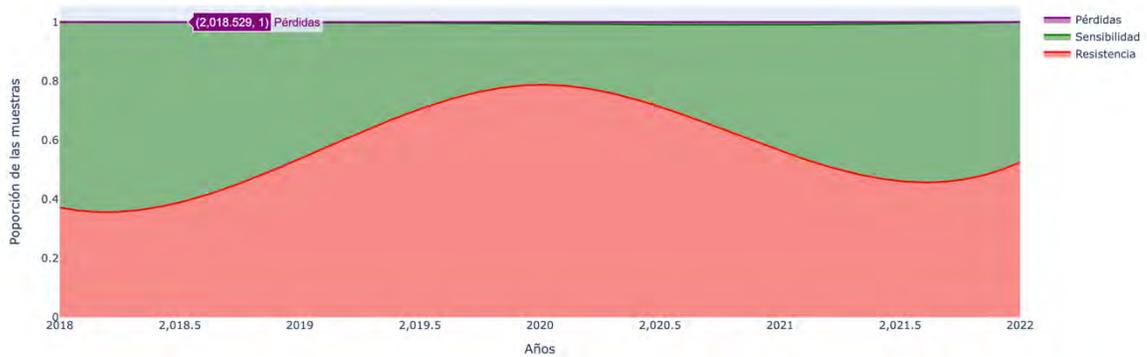


Figura 37: Distribución de resistencias por año de *Pseudomonas aeruginosa* para meropenem/imipenem

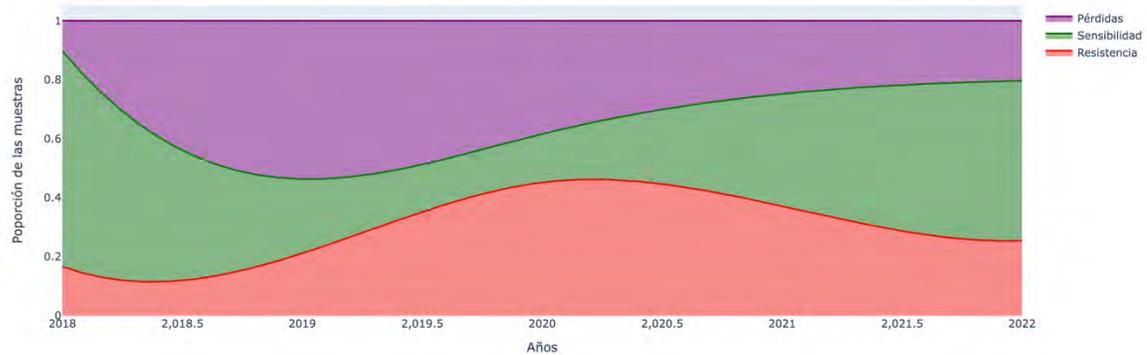


Figura 38: Distribución de resistencias por año de *Pseudomonas aeruginosa* para piperacilina/tazobactam

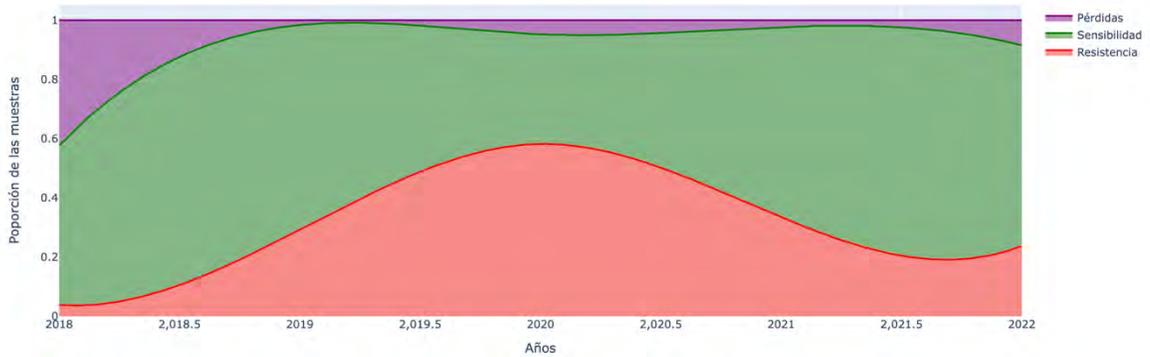


Figura 39: Distribución de resistencias por año de *Pseudomonas aeruginosa* para amikacina

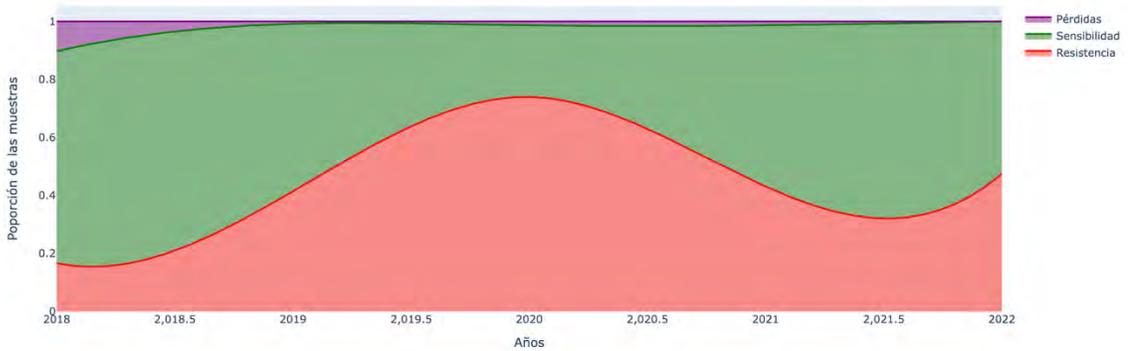


Figura 40: Distribución de resistencias por año de *Pseudomonas aeruginosa* para ciprofloxacino

Similar a *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* comenzó a mostrar resistencias a colistina en el año de 2019 (Figura 39), con aumento lineal y progresivo hasta el termino del estudio con un crecimiento de 0% hasta 44.06% al final del estudio, con un promedio de resistencia en los ultimos 5 años de $13.5\% \pm 16.5\%$.

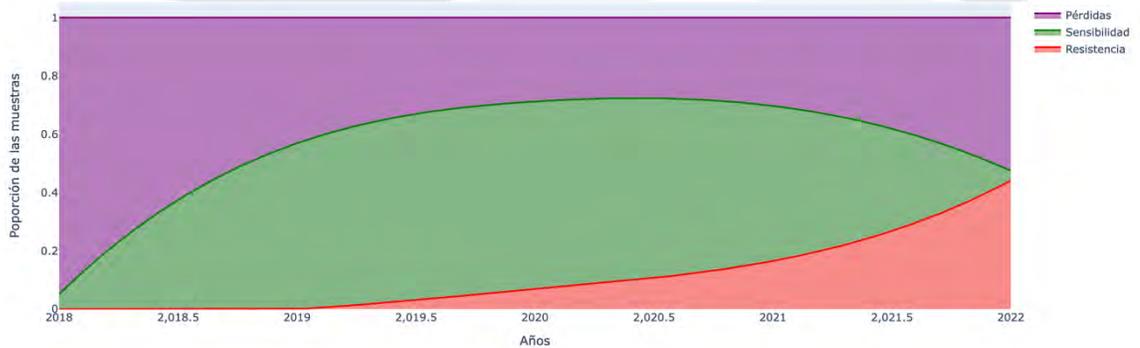


Figura 41: Distribución de resistencias por año de *Pseudomonas aeruginosa* para colistina

Stenotrophomonas maltophilia

Se evidenció que *Stenotrophomonas maltophilia* tuvo un aumento en el porcentaje de las resistencias del periodo 2 comparado con el periodo 1 (Tabla 14) para trimetoprim/sulfametoxazol sin mostrar significancia estadística (18.75% vs 17.33%, valor de $p = 0.528$) y una disminución en resistencias entre ambos periodos para levofloxacino, de igual manera sin lograr significancia estadística (12.05 vs 15.78%, valor de $p = 0.92$).

Tabla 16: comparación de resistencias antimicrobianas entre periodos de estudio para *Stenotrophomonas maltophilia*

Antimicrobiano	Periodo 1 (n=75)			Periodo 2 (n= 184)			
	Pruebas de susceptibilidad realizadas (n)	Resistencias demostradas (n)	Porcentaje de resistencias (%)	Pruebas de susceptibilidad realizadas	Resistencias demostradas (n)	Porcentaje de resistencias (%)	Valor de p
Trimetoprim / sulfametoxazol	75	13	17.33	176	33	18.75	0.528
Levofloxacino	19	3	15.78	141	17	12.05	0.92

En las gráficas de distribución de resistencias por año, las resistencias a trimetoprim/sulfametoxazol (Figura 40) mostraron una disminución de 6 meses en 2018 de 25% a 6.9% a mediados del mismo año, con posterior aumento progresivo a 2020 de 28.34%, con nueva disminución a 8.05% a término del estudio. El promedio de resistencia durante el periodo de estudio fue de $18.1\% \pm 7.2\%$.

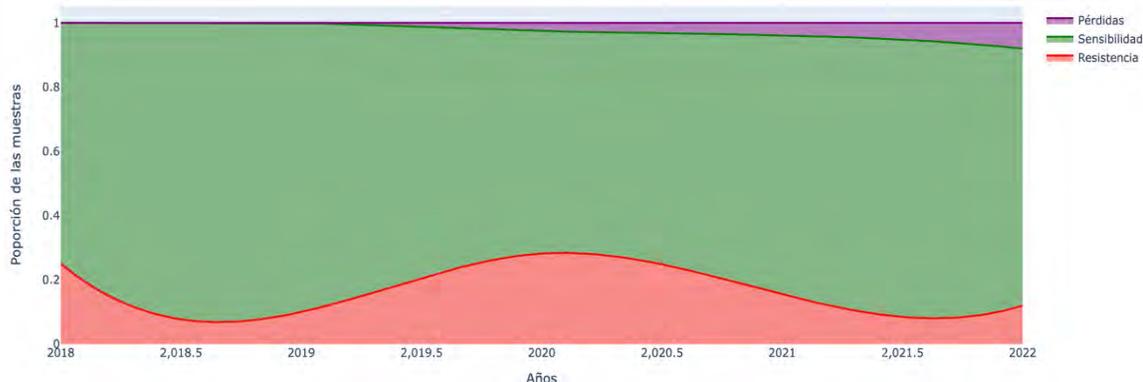


Figura 42: Distribución de resistencias por año de *Stenotrophomonas maltophilia* para trimetoprim/sulfametoxazol

A diferencia de trimetoprim/sulfametoxazol, levofloxacin no mostró cambios en las resistencias en los años de estudio, manteniendo una meseta, teniendo su periodo máximo de resistencias a mediados del año de 2021 un con una proporción de 10% durante el estudio. El promedio de resistencias en los últimos 5 años fue de $6.2\% \pm 2.6\%$.

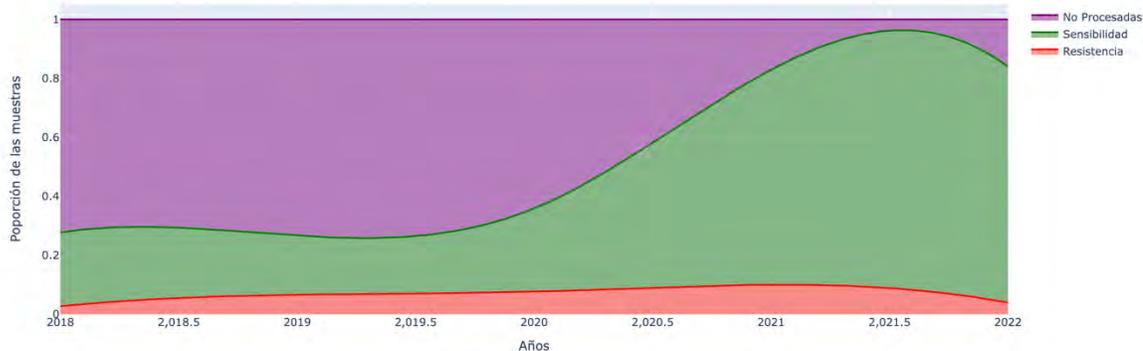


Figura 43: Distribución de resistencias por año de *Stenotrophomonas maltophilia* para levofloxacin

Candida albicans

Candida albicans no mostró cambios importantes entre los periodos de estudio (Tabla 15) , si bien hubo una disminución de resistencias a fluconazol entre el periodo 2 y el periodo 1 (1.04% vs 1.98%, valor de $p = 0.8979$) y un aumento de anfotericina (3.04% vs 2.97, valor de $p = 1$) y caspofungina (2.04% vs 0.99%, valor de $p = 0.8457$), no fueron estadísticamente significativos.

Tabla 17: comparación de resistencias antimicrobianas entre periodos de estudio para *Candida albicans*

Antifúngico	Periodo 1 (102)			Periodo 2 (n= 200)			
	Pruebas de susceptibilidad realizadas (n)	Resistencias demostradas (n)	Porcentaje de resistencias (%)	Pruebas de susceptibilidad realizadas	Resistencias demostradas (n)	Porcentaje de resistencias (%)	Valor de p
Fluconazol	101	2	1.98	192	2	1.04	0.8979
Anfotericina B	101	3	2.97	197	6	3.04	1
Caspofungina	101	1	0.99	196	4	2.04	0.8457

Candida spp no albicans

Las especies de *Candida spp no albicans* que se analizaron durante el periodo de estudio (*krusei, glabrata, tropicalis, dubliniensis, lusitania, parapsilosis, famata, guilliermondi, rugosa* y *ciferri*) mostraron un aumento en el porcentaje de resistencias para caspofungina (25% vs 13.2%, valor de $p = 0.0418$) y una disminución de resistencias a fluconazol (1.29% vs 15.55%, valor de $p = 0.0032$), ambos cambios siendo estadísticamente significativos. Anfotericina también mostró una disminución en resistencias entre ambos periodos (1.66% vs 5.5%) pero sin llegar a ser estadísticamente significativo (valor de $p = 0.227$)

Tabla 18: comparación de resistencias antimicrobianas entre periodos de estudio para *Candida spp no albicans*

Antifúngico	Periodo 1 (n=109)			Periodo 2 (n= 123)			Valor de p
	Pruebas de susceptibilidad realizadas (n)	Resistencias demostradas (n)	Porcentaje de resistencias (%)	Pruebas de susceptibilidad realizadas	Resistencias demostradas (n)	Porcentaje de resistencias (%)	
Fluconazol	90	14	15.55	77	1	1.29	0.0032
Anfotericina B	109	6	5.5	120	2	1.66	0.2227
Caspofungina	106	14	13.2	112	28	25	0.0418

8. DISCUSIÓN:

Las resistencias antimicrobianas son una causa importante de mortalidad a nivel mundial, con un riesgo de generar en un futuro cercano, hasta 10 millones de muertes por año, con el riesgo potencial de poder ser incluso mayor, con base en las nuevas tendencias microbiológicas que se han mostrado en múltiples estudios.

Previo y durante a la pandemia por COVID-19, el uso de antimicrobianos ha incrementado a nivel mundial, teniendo un impacto negativo en las resistencias antimicrobianas, especialmente en países en vías de desarrollo que previamente han mostrado la aparición de microorganismos MDR incluso antes de la epidemia por SARS-CoV-2 a nivel mundial (entre ellos, México), motivo principal de la realización de esta investigación, teniendo como objetivo primario, la búsqueda de cambios en microbiología y susceptibilidad antimicrobiana de nuestro hospital.

Con los resultados previamente discutidos, los hallazgos de este estudio demostraron que existieron cambios importantes y significativos con relación a la microbiología dentro del Hospital Hidalgo, y modificación en los tipos de patógenos clave más comúnmente aislados y la susceptibilidad microbiológica de cada uno de ellos.

En este estudio, las muestras respiratorias fueron los tipos de especimen con mayor número y porcentaje con cultivos positivos, esto probablemente relacionado al reacondicionamiento del Hospital Hidalgo a centro de atención COVID-19 en el segundo periodo de estudio, recibiendo en su mayoría, pacientes con infección por SARS-CoV-2 que desarrollaron cuadros de síndrome de dificultad respiratoria aguda severa (SDRA) que requirieron manejo invasivo de la vía aérea, con posterior desarrollo de neumonía intrahospitalaria y/o asociada a la ventilación mecánica (NAVIM).

Esta información es similar a otras investigaciones. Un análisis publicado por la CDC reveló aumentos de infecciones nosocomiales en hospitales de Estados Unidos en 2021, siendo los eventos asociados a la ventilación los que tuvieron mayores aumentos en todos los tipos de infección, con tasas de crecimiento estandarizadas de un 51% más altas que en 2019 (39). Información en otras regiones han mostrado que en pacientes con SDRA severo secundario a infección por SARS-CoV-2, la neumonía intrahospitalaria es una complicación común, representando un 30-86% de todas las infecciones nosocomiales (40) además, cohortes en Europa, han mostrado un aumento en la incidencia acumulativa de neumonía hospitalaria de un 30% durante el brote por COVID-19 (41). En nuestra investigación, se demostró un incremento de infecciones pleuropulmonares, con un incremento de 25.3 % entre ambos periodos de estudio y, en especial atención, los aumentos de cuadros de neumonías intrahospitalarias con un aumento de 26.94% entre ambas etapas de estudio, similar a la información actual publicada.

Como se describió previamente, existió un cambio de patógenos más comúnmente aislados en el segundo periodo, por orden de frecuencia, *Escherichia coli* (11.2%), *Pseudomonas aeruginosa* (10.08%), *Staphylococcus aureus* (9.3%), *Acinetobacter baumannii* (9.18%), *Klebsiella pneumoniae* (8.2%), *S. epidermidis* (6.9%), *Candida albicans* (4.8%) y *Stenotrophomonas maltophilia*. Un meta-análisis publicado en 2023 que incluyó 148 estudios y 362,976 pacientes de 40 países por Bradley Langford y cols. mostró que los patógenos más comúnmente aislados en coinfecciones fueron *S. aureus* (15%), *Klebsiella spp* (15%) y *Pseudomonas spp* (10%) (19). En México, los reportes de microorganismos más comúnmente aislados durante el año 2020-2022 son pocos, entre ellos se encuentra el de Castañeda-Méndez y col. en los que se identificó a *Pseudomonas aeruginosa* (22%) y *Klebsiella pneumoniae* (20%) como causas de NAVM, *Escherichia coli* como ITU (28%) y *S. aureus* en bacteremias (28.5%) como patógenos más comúnmente aislados (42). Se observó, por lo tanto, que las bacterias más frecuentemente reportados a nivel nacional y mundial coincidieron con la información obtenida en éste trabajo,

mayormente *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp*, *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*.

Actualmente se ha emitido una alarma sanitaria mundial por una importante diseminación de enterobacterias productoras de BLEE, en Europa, Asia, África, América Latina y Norteamérica. Relacionado a ello, en nuestro estudio, *Escherichia coli* evidenció aumentos en las resistencias de la mayoría de los antibióticos, sin embargo, uno de los principales que aumentaron las resistencias con significancia estadística fue ceftazidima, por ende, aumentando las frecuencias de infecciones por *E. coli* BLEE. Comparando con información actual mundial, la evidencia puede llegar a ser contradictoria, puesto que en zonas asiáticas (Indonesia) hubo una disminución en la incidencia de *E. coli* BLEE (disminución del 30% de los casos) (43), la CDC en 2022 publicó un incremento aislamientos de enterobacterias productoras de BLEE en un 10% en el año 2020 comparado con 2019 (32). En México, información otorgada por el COVID-19 INVIFAR mostró incremento en resistencias en casi todos los grupos de antibióticos evaluados: ampicilina/sulbactam, ampicilina, cefoxitina, ceftazidima, cefepime, imipenem, meropenem, ciprofloxacino, gentamicina y trimetoprim/sulfametoxazol (36). Otro cambio significativo entre los 2 periodos a nivel mundial fue el visible aumento de resistencias a colistina, siendo una amenaza emergente para la salud pública mundial debido a aparición de cepas de estas características en humanos y animales. Un reporte de la OPS de 2023 centrado en Ecuador mostró presencia del gen *mcr-1* (relacionado a resistencia a colistina) en un 95.6% de muestras de heces de pacientes sanos (44), similar a nuestra investigación en la que se evidenció resistencia a colistina por *E. coli* en 96.2% durante el segundo periodo de estudio. Con esto, se concluyó que si bien en nuestra investigación mayormente coincide con la información obtenida en América y en México con relación a las resistencias de cefalosporinas de tercera generación y trimetoprim, se debe de considerar factores como la atención de centros de pacientes COVID-19 al momento de la comparación de resultados.

Si bien, *Klebsiella pneumoniae* mostró persistencia de altos índices de resistencia antimicrobiana, hubo una disminución entre ambos periodos, sobre todo en cefalosporinas de tercera generación y trimetoprim/sulfametoxazol, con un decremento aproximado del 10-12%. Esta información puede ser comparable con un ensayo de 2022 en la Franja de Gaza en la cual se mostró igualmente una disminución de resistencias de ceftazidima (72.4% a 65.2%), cefotaxima (78.1% a 72.5%) y cefuroxima (79.3% vs 76%) siendo las 2 primeras estadísticamente significativas (33). En la región de Latinoamérica, un estudio multicéntrico en Colombia también mostró una disminución en la aparición de *Klebsiella pneumoniae* BLEE con disminución de 32 a 24% (45). En el estudio INVIFAR en México se evidenció incrementos en las resistencias de todas las muestras, sobre todo cefoxitina, cefepime (no analizados en nuestro estudio), imipenem, meropenem y levofloxacino; si bien hubo aumento en la frecuencia de aparición de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas y resistentes a fluoroquinolonas, no alcanzaron la significancia estadística. Estos cambios mostrados en la investigación probablemente se haya dado a una disminución en el uso de cefalosporinas de tercera generación con un aumento en el uso de carbapenémicos, resultando en un aumento en las resistencias de este último grupo de antibióticos, por lo que se debe limitar el uso de éstos antimicrobianos, sobre todo por la alerta mundial emitida por la CDC por un aumento de Enterobacterias resistentes a carbapenémicos en pacientes hospitalizados en 2020 en Estados Unidos y en otras regiones del mundo (32).

Si la condición de *Staphylococcus aureus* previo al estudio era preocupante, por el alto índice de resistencia a oxacilina, los resultados mostrados durante el segundo periodo de estudio y comparación con respecto al primero aumentan la consternación, debido a un aumento importante en resistencias a oxacilina y fluoroquinolonas en esta investigación, a pesar de no haber evidenciado un aumento significativo en las frecuencias de infecciones de este patógeno. Esta información es concordante a la mayoría de las publicaciones realizadas de susceptibilidades actuales de este microorganismo grampositivo. Si bien en regiones

de Europa no se mostró impacto en la incidencia de SAMR durante la pandemia (46,47), estudios en Estados Unidos evidenciaron un aumento de bacteremia por SARM 5 veces más en pacientes con infección por COVID-19 (48); en la misma región, la CDC publicó un aumento de infecciones intrahospitalarias por SARM en un 11% de 2019 a 2020 (32). Una revisión sistemática del 2022 que incluyó 22 estudios acerca de los cambios/prevalencia de infección/colonización de SAMR durante la epidemia por COVID-19, 8 de ellos reportaron incremento en la prevalencia de infección por *S. aureus* resistente a meticilina con un rango de 4.6% hasta 200%. (49). De igual manera, en México, López-Jacome y cols. demostraron un aumento en las resistencias de oxacilina, levofloxacino, eritromicina y clindamicina en muestras de sangre y respiratorias, con significancia estadística ($p = 0.001$) (36). El aumento en la aparición de SAMR se puede asociar a la cantidad de pacientes críticos que requirieron accesos venosos centrales y ventilación mecánica que pudieron contribuir al aumento de riesgo de infección, e incluso considerando que los episodios de bacteremia asociados a infección asociada a catéter estén infraestimados en pacientes con infección por SARS-CoV-2 (48).

En cuanto al estudio de *Enterococcus* spp, el único cambio con significancia estadística fue el aumento de resistencias a gentamicina de *Enterococcus faecalis* de 2018-2020 a 2020-2022. Esta información es satisfactoria para futuras generaciones, puesto que en nuestra investigación hubo un aumento de resistencias de *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina, no se objetivó significancia estadística, contrario a la información internacional en la que se ha visto un aumento en frecuencia en aislamientos de este subtipo de bacteria, como por ejemplo, en Rumania hubo un aumento de cepas resistentes a ampicilina y vancomicina en pacientes infectados por SARS-CoV-2 (50). Mismos resultados tuvieron en Turquía, con disminución en susceptibilidad para ampicilina, ciprofloxacino, linezolid, estreptomina y vancomicina (51). De igual manera, en la región de Norteamérica se tiene un mismo patrón, con aumento en aparición de 16% de ERV en 2020 (32). En México, hubo un aumento en especies de *E. faecium* resistente a ampicilina y tetraciclina, pero una disminución de resistencias a

vancomicina, todas siendo estadísticamente significativas, similar a nuestro estudio, con diferencia que en este último no se logró la significancia estadística, esto probablemente a una baja frecuencia de infección de *Enterococcus spp* en el periodo 2 comparado con el periodo 1 (5.8% vs 9.13%).

Probablemente, el grupo de bacterias con gran aumento en la tasa de infecciones y mayores resistencias durante el estudio fueron los gramnegativos no fermentadores. El primero de ellos, *Acinetobacter baumannii* aumentó resistencias en todos los antibióticos analizados en nuestro estudio (excepto amikacina), similar a la información publicada recientemente: un ensayo unicéntrico en Turquía mostró que la infección por COVID-19 aumentó las infecciones por *A. baumannii* 1.9 veces más con respecto a pacientes sin esta infección viral (OR: 1.9, IC: 95%) (52). En Estados Unidos, la CDC mostró un aumento en las infecciones por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos en un 35% en 2020 con respecto a 2019, comparado con nuestro estudio que mostró un incremento aproximado del 58% entre los 2 periodos. En un centro hospitalario en México en 2021 en el brote por COVID-19 se reportó aislamientos de *Acinetobacter baumannii* XDR en el 77.36% de los casos (53), así mismo, mostró aumento en las resistencias a piperacilina/tazobactam, fluoroquinolonas, meropenem, imipenem y gentamicina (36). Una de las principales armas contra *A. baumannii* MDR/XDR son las polimixinas, siendo la colistina la de mayor uso en este tipo de infecciones. En la literatura actual, se reporta que la prevalencia de resistencias a este antibiótico ha incrementado, mayormente en países en zonas del Sureste Asiático y Mediterráneo, con una incidencia de 11.2-17.5%. Un estudio de Irán reportó coinfección con *A. baumannii* MDR en 89% con resistencia a colistina en el 52% (54). Comparando con nuestro estudio, que mostró una resistencia de 98.46% de resistencias a colistina, junto con el aumento de resistencias del resto de antibióticos previamente descritos, se debe alarmar a las autoridades sobre el inicio de estrategias necesarias para disminuir la propagación de este patógeno dentro de nuestra unidad.

Pseudomonas aeruginosa, otro de las bacterias con mas cambios durante el periodo de estudio, aumentó las resistencias de todos los antibióticos analizados. La información mundial muestra un aumento de resistencias durante periodos de estudio postpandemia por COVID-19, como en Italia con aumentos de resistencia en cefepime, ceftazidima e imipenem (55). Asi mismo, en Estados Unidos se observó un crecimiento de un periodo de 1 año de 2019 a 2020 la aparicionde *Pseudomonas aeruginosa* MDR del 32% (32). Previamente mencionado, el estudio INVIFAR en México mostro aumento en resistencias en todas las muestras para piperacilina-tazobactam, cefepime, imipenem, meropenem, ciprofloxacino, levofloxacino y amikacina, con significancia estadística ($p = 0.001$) (36). Esta información previamente mostrada, prueba una coincidencia entre la información actual entre las diferentes zonas y estudios realizados con los resultados mostrados en nuestra investigación.

Stenotrophomonas maltophilia tuvo un aumento en la frecuencia de aislamientos en el periodo 2. Con respecto a las resistencias, se observo un aumento en el porcentaje de resistencias para TMP/SMX, aunque no fueron estadísticamente significativos, asociado a una disminución de las resistencias para levofloxacino. Si bien, solo se analizaron 2 antibióticos en nuestro estudio, los resultados son diferentes a lo que se ha encontrado mundialmente, como en el meta-análisis de Langford y col. en el que se menciona que la prevalencia mas alta de resistencias fue reportada para *Stenotrophomonas spp* MDR (100%, (95%, IC-82.6-100%)(19). En un estudio retrospectivo de 3 años (2019-2021) de 393 aislamientos, se mostró una resistencias para *S. maltophilia* de 4.1% para TMP/SMX y levofloxacino de 14.8%. (56), esta ultima información, mas acorde a nuestra investigación donde solo se mostro resistencia a levofloxacino en el 12.05% de la población.

Recientemente, la CDC emitió una alarma por la rápida aparición de especie de *Candida auris* resistente a antifúngicos y por los riesgos que ha conllevado a la atención médica. Así mismo, la OMS publicó la lista de patogenos fungicos prioritarios, esto debido al caracter invasivo y con aparición de resistencia a

antifúngicos (57) . Información similar adicional ha sido observada previamente, como en un estudio retrospectivo en Grecia en pacientes con candidemia que mostro un aumento en incremento de resistencia a fluconazol en periodo postpandemia (31% vs 37.7%), predominantemente especies de *Candida no albicans*, comparado con el periodo prepandemia (58) . Información similar se determinó en un estudio con misma metodología en Tailandia en la que se mostró aumento en las resistencias a triazoles y equinocandinas (59) . En Estados Unidos, se observó un incremento en especies de *Candida no albicans* (en especial, *Candida auris*) resistente a antifúngicos con aparición desde 2016, con un incremento en 2020 del 60% de los casos. En nuestro estudio, al contrario, se encontró una disminución en las resistencias a fluconazol en especies de *Candida no albicans*, pero con aumento en resistencias a caspofungina, sin hacer distinción en la especie microbiológica durante estudio.

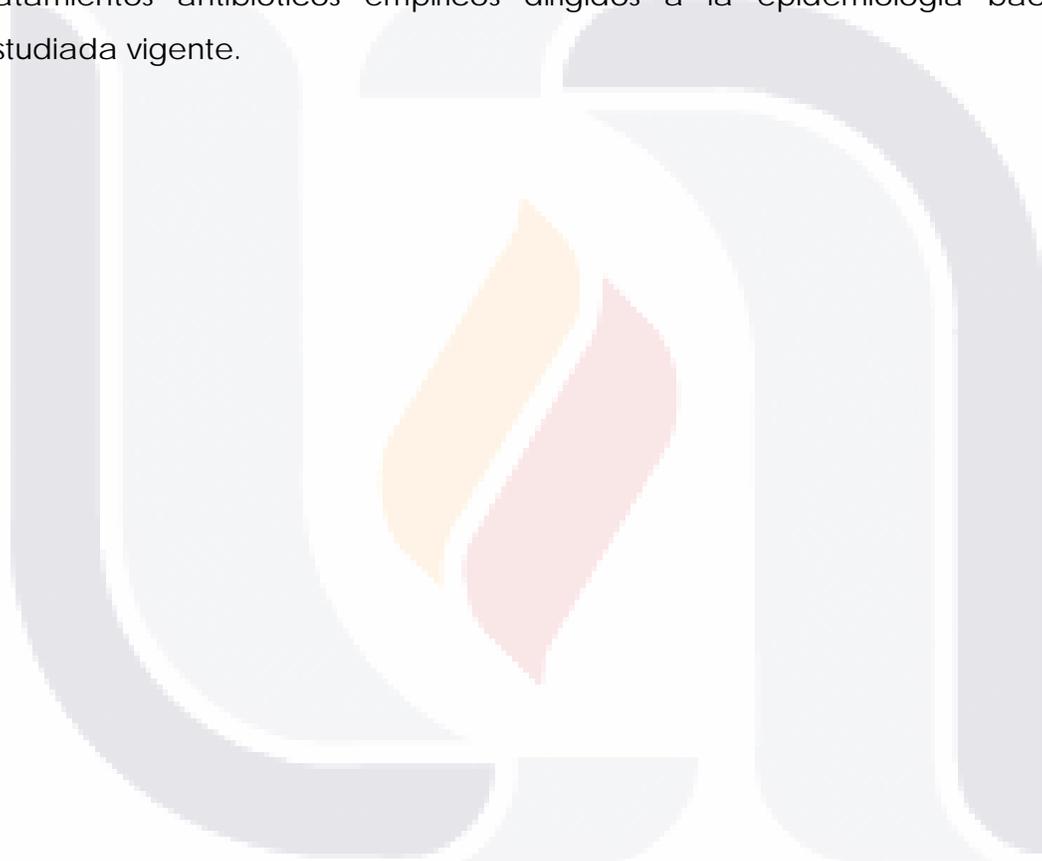
La información encontrada en nuestro reporte mostró un aumento en resistencias en patógenos con distribuciones previamente descritas dentro de este texto. Las asociaciones posibles a estos cambios se deba probablemente a la conversión de nuestra unidad hospitalaria centrada al cuidado de pacientes de infección por COVID-19, que conllevó a mayor número de pacientes críticos, sometidos a mayor cantidad de procedimientos invasivos, condicionando colonización de microorganismos en dispositivos diagnóstico-terapéuticos en pacientes graves, condicionando un mayor tiempo en días de estancia intrahospitalaria y un uso amplio de antibióticos de amplio espectro por infecciones nosocomiales. Este estudio tiene como desventaja, que no tuvo como objetivo la búsqueda de asociación de factores de riesgo causantes de cambio de microbiología previamente descrita, por lo que se deberá de realizar investigación necesaria que contribuya al establecimiento de asociación de este problema clínico, para la identificación temprana de factores condicionantes a resistencias y, por consiguiente, una disminución y/o eliminación de este problema de salud pública nacional y mundial.

Aunque este estudio presentado se destacó por aumento en resistencias antimicrobianas, también demostró disminución en resistencias en ciertos patógenos. Eso puede ser asociado, al patrón de prescripción de medicamentos en enfermedades por patógenos o síndromes infecciosos específicos, con aumento de uso de antibióticos que mostraron mayores índices de resistencia e inversamente, una disminución de uso de antimicrobianos con disminución en sus respectivas resistencias antimicrobianas durante el periodo de estudio. De igual manera, se propone la investigación orientada a éste fenómeno microbiológico con búsqueda de uno o varios factores asociados que justifiquen este comportamiento microbiológico.

Se debe de considerar, que aunque se encontró información mundial y nacional acorde a nuestra investigación, la colonización y microbiología con su respectiva susceptibilidad de cada centro hospitalario es ampliamente variable, conllevando riesgo de heterogenicidad al momento de comparación de resultados microbiológicos. En específico y de mayor interés, existe nula información acerca del estado actual de la susceptibilidad microbiológica y microbiología en México durante y posterior al periodo de pandemia por COVID-19, por lo que se plantea la realización de investigación en múltiples centros del país para conocer el comportamiento de resistencias microbiológicas de cada centro hospitalario.

Si bien fue evidente los cambios de resistencias microbiológicas en nuestro documento, alguna de las desventajas, es la metodología utilizada (retrospectivo, unicéntrico), además que, dentro del mismo método, no se consideraron el síndrome infeccioso y/o tipo de muestra para el análisis de resultados de sensibilidad, además de no diferenciar el momento de la aparición de la infección (coinfección/adquirida en la comunidad y sobreinfección/adquirida en el hospital) y los factores potenciales de riesgo para el riesgo de resistencia. Considerar también, la variabilidad de la metodología utilizada para la realización de cultivos microbiológicos, pudiese variar la interpretación de resultados bacterianos. Además, no obstante existieron cambios significativos durante el periodo 2020-2022,

es probable que existan nuevamente cambios durante el presente año 2023 y años consiguientes, secundario a la finalización de la pandemia por COVID-19 el 5 de mayo de 2023, nuevamente con cambio del tipo de atención a pacientes (mayormente no críticos), el cual fue la fecha cercana de término del estudio, por lo que se insta a la continuación de realización de un antibiograma intrahospitalario de nuestra unidad para seguir conociendo la susceptibilidad microbiológica de los principales patógenos dentro del Centenario Hospital Miguel Hidalgo que permita tratamientos antibióticos empíricos dirigidos a la epidemiología bacteriana estudiada vigente.



9. CONCLUSIONES

Con base en este estudio, se demuestra un cambio en la microbiología y susceptibilidad antimicrobiana en los últimos 5 años, acorde a la información mundial en otros sitios, considerando alarmante el porcentaje de resistencia de ciertos patógenos, en especial, *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa* que pueden conllevar a un mayor riesgo de morbimortalidad, aunque se necesitara continuación de estudios para conocer las consecuencias de las modificaciones y en la aparición de estos patógenos.

Este protocolo de investigación expone información concluyente y determinante con significancia estadística, útil para el reforzamiento y necesidad de implementación de políticas de control de infecciones más rigurosas y concientización al personal médico (y población en general) a un uso prudente de antimicrobianos, con mayor control de prescripción de antimicrobianos. Además, estos resultados subrayan la importancia de la vigilancia continua y la investigación en el campo de la resistencia microbiana, con realización de esquemas terapéuticos estandarizados para una elección adecuada de antibióticos como para inicio de tratamiento y como para desescalamiento de los mismos. También será útil, previendo futuras epidemias de cualquier índole (viral, bacteriana, fúngica, parasitaria) protocolos establecidos para un uso apropiado de antimicrobianos. Todo esto con objetivo de disminuir la morbimortalidad actual y futura en infecciones con mantenimiento de un desarrollo sustentable microbiológico.

10. GLOSARIO

Antibiograma: prueba microbiológica que se realiza para determinar la capacidad de un antibiótico de eliminar una bacteria

Antibiótico: es un tipo de medicamento utilizado para eliminar infecciones causadas por patógenos bacterianos.

Bacteria: microorganismos infecciosos que pueden generar diversas enfermedades, aunque no todas son perjudiciales para el humano.

COVID-19: Infección que puede afectar distintos sitios, mayormente vías respiratorias altas y/o pulmones, generada por un virus SARS-CoV-2.

Cultivo microbiológico: es un método realizado en laboratorios que permite un crecimiento en un medio óptimo de microorganismos para la identificación de patógenos.

Incidencia: es la cantidad de casos nuevos de una patología que se registran en una población específica en un intervalo de tiempo.

Pandemia: enfermedad que se extiende a muchos países o que ataca a individuos de una localidad o región.

Resistencia bacteriana: capacidad que tienen algunas bacterias para adaptarse y resistir los efectos de un antibiótico.

Susceptibilidad bacteriana: implica que las bacterias disminuyen su crecimiento y propagación al ser expuestas a algún tipo de antibiótico específico.

Virus: microorganismo invisible para el humano que requiere llegar a un hospedador para mantenerse y propagarse en los seres vivos para generar una infección

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1) Aminov RI. A Brief History of the Antibiotic Era: Lessons Learned and Challenges for the Future. *Front Microbiol* (2010) 1(134):134. 10.3389/fmicb.2010.00134
- 2) United Nations Environment Programme. Environmental Dimensions of Antimicrobial Resistance: Summary for Policymakers. 2022. https://wedocs.unep.org/bitstream/handle/20.500.11822/38373/antimicrobial_R.pdf
- 3) Munita JM, Arias CA. Mechanisms of antibiotic resistance. In: Kudva IT, Cornick NA, Plummer PJ, et al, editors. *Virulence mechanisms of bacterial pathogens*. 5th edition. Sterling (VA): American Society of Microbiology; 2016. p. 481–511
- 4) Tang KWK, Millar BC, Moore JE. Antimicrobial Resistance (AMR). *Br J Biomed Sci*. 2023 Jun 28;80:11387. doi: 10.3389/bjbs.2023.11387. PMID: 37448857; PMCID: PMC10336207.
- 5) Pokharel S, Shrestha P, Adhikari B. Antimicrobial Use in Food Animals and Human Health: Time to Implement 'One Health' Approach. *Antimicrob Resist Infect Control* (2020) 9(1):181. 10.1186/s13756-020-00847-
- 6) Torumkuney D, Poojary A, Shenoy B, Nijhara P, Dalal K, Manenzhe R. Country Data on AMR in India in the Context of Community-Acquired Respiratory Tract Infections: Links between Antibiotic Susceptibility, Local and International Antibiotic Prescribing Guidelines, Access to Medicine and Clinical Outcome. *J Antimicrobiol Chemo* (2022) 77(1):i10–7.10.1093/jac/dkac212
- 7) Do NTT, Vu HTL, Nguyen CTK, Punpuing S, Khan WA, Gyapong M, et al. Community-based Antibiotic Access and Use in Six Low-Income and Middle-Income Countries: a Mixed-Method Approach. *Lancet Glob Health* (2021) 9(5):e610–e619. 10.1016/S2214-109X(21)00024-
- 8) World Health Organization. WHO Report on Surveillance of Antibiotic Consumption (2019). Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/who-report-on-surveillance-of-antibiotic-consumption> (Accessed March 21, 2023).

- 9) Nelson, R.E., Hatfield, K.M., Wolford, H., Samore, M.H., Scott, R.D., Reddy, S.C., Olubajo, B., Paul, P., Jernigan, J.A., & Baggs, J. (2021). National estimates of healthcare costs associated with multidrug-resistant bacterial infections among hospitalized patients in the United States. *Clinical Infectious Diseases*, 72(1), S17-26. doi:10.1093/cid/ciaa1581
- 10) World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. Available at: <http://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>
- 11) Liu, S. L., & Saif, L. (2020). Emerging viruses without borders: The Wuhan coronavirus
- 12) Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579:270.
- 13) Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med* 2021; 174:69.
- 14) Secretaría de Salud de México – Subsecretaría de prevención y promoción de la salud. Informe Técnico Semanal COVID-19. Reporte de 07/03/2023. Available in: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/808199/Informe_Tecnico_Semanal_COVID-19_2023.03.07.pdf
- 15) Secretaría de Salud de México – Dirección general de Epidemiología, COVID 19 en México. 27 de marzo de 2023. Available in <https://datos.covid-19.conacyt.mx/#DOView>
- 16) Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 323:1239.
- 17) Adjei S, Hong K, Molinari NM, et al. Mortality Risk Among Patients Hospitalized Primarily for COVID-19 During the Omicron and Delta Variant Pandemic Periods - United States, April 2020-June 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022; 71:1182.
- 18) Usman Abubakar, Menier Al-Anazi, Zainab alanazi, Jesús Rodríguez-Baño, Impact of COVID-19 pandemic on multidrug resistant gram positive and gram negative pathogens: A systematic review, *Journal of Infection and Public Health*, Volume 16,

Issue 3,2023, Pages 320-331, ISSN 1876-0341, <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2022.12.022>. (https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876034122003720)

- 19) Langford BJ, So M, Simeonova M, Leung V, Lo J, Kan T, et al. Antimicrobial resistance in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. SSRN J [Internet] 2022 [cited 2022 May 12]; Available from: <https://www.ssrn.com/abstract/44099404>.
- 20) Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet* 2022; 399: 629–5
- 21) Review on Antimicrobial Resistance. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations. May 2016 [Internet]. London: Review on AMR; 2016 [cited 2021 Sep 20]. Available from: https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf
- 22) World Health Organization. WHO Report on Surveillance of Antibiotic Consumption, 2016-2018 Early Implementation [Internet]. Geneva: WHO; 2018 [cited 2021 Sep 20]. Available from: https://www.who.int/medicines/areas/rational_use/whoamr-amc-report-20181109.pdf
- 23) Rossato L, Negrão FJ, Simionatto S. Could the COVID-19 pandemic aggravate antimicrobial resistance? *Am J Infect Control* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2021 Sep 20];48(9):1129–30. Available from: <https://www.ajicjournal.org/article/S0196655320305733/fulltext>
- 24) Nelson, R.E., Hatfield, K.M., Wolford, H., Samore, M.H., Scott, R.D., Reddy, S.C., Olubajo, B., Paul, P., Jernigan, J.A., & Baggs, J. (2021). National estimates of healthcare costs associated with multidrug-resistant bacterial infections among hospitalized patients in the United States. *Clinical Infectious Diseases*, 72(1), S17-26. doi:10.1093/cid/ciaa1581
- 25) Ukuhor HO. The interrelationships between antimicrobial resistance, COVID-19, past, and future pandemics. *J Infect Public Health*. 2021 Jan;14(1):53-60. doi: 10.1016/j.jiph.2020.10.018. Epub 2020 Dec 9. PMID: 33341485; PMCID: PMC7831651.
- 26) US Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. Atlanta: CDC; 2021 [cited 2021 Sep 20]. COVID-19 & Antibiotic Resistance. Available from: <https://www.cdc.gov/drugresistance/covid19.html>

- 27) Langford BJ, So M, Raybardhan S, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2020; 26: 1622–29
- 28) Hicks, L., Evans, C., Gerber, J., Patel, P. (2021, November 18). What clinicians, pharmacists, and public health partners need to know about antibiotic prescribing and COVID-19 [webinar]. Clinician Outreach and Communication Activity (COCA), Atlanta, GA, United States. https://emergency.cdc.gov/coca/calls/2021/callinfo_111821.asp
- 29) J. Li, J. Wang, Y. Yang, P. Cai, J. Cao, X. Cai, et al. Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*, 9 (2020), p. 153
- 30) 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. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2021.106324. Epub 2021 Mar 19. PMID: 33746045; PMCID: PMC7972869.
- 31) Baker MA, Sands KE, Huang SS, et al. The impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on healthcare-associated infections. *Clin Infect Dis* 2021; 74: 1748–54.
- 32) CDC. COVID-19: U.S. Impact on Antimicrobial Resistance, Special Report 2022. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC; 2022. <https://www.cdc.gov/drugresistance/covid19.html>
- 33) Taleb MH, Elmanama AA, Taleb AH, Tawfick MM. Pre- and post-COVID-19 antimicrobial resistance profile of bacterial pathogens, a comparative study in a tertiary hospital. *J Infect Dev Ctries*. 2023 May 31;17(5):597-609. doi: 10.3855/jidc.17791. PMID: 37279421.
- 34) Gaspar GG, Ferreira LR, Feliciano CS, Campos Júnior CP, Molina FMR, Vendruscolo ACS, Bradan GMA, Lopes NAP, Martinez R, Bollela VR. Pre- and post-COVID-19 evaluation of antimicrobial susceptibility for healthcare-associated infections in the intensive care unit of a tertiary hospital. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2021 Jul 23;54:e00902021. doi: 10.1590/0037-8682-0090-2021. PMID: 34320129; PMCID: PMC8313097.

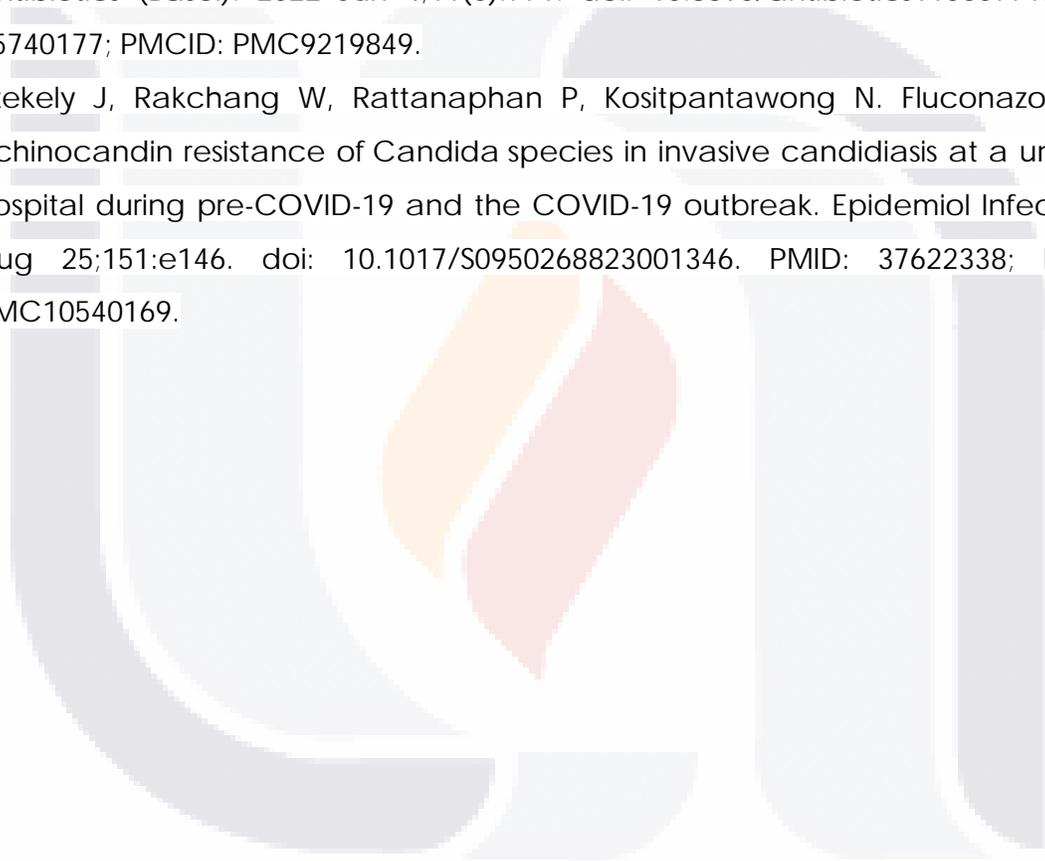
- 35) Garza-Gonzalez E, Morfin-Otero R, Mendoza Olazaran S et al. A snapshot of antimicrobial resistance in Mexico. Results from 47 centers from 20 states during a six month period. PLoS One. 2019; 14(3): 1-13.
- 36) Lopez-Jacome Luis Esau, Fernandez-Rodriguez Diana et al. Increment Antimicrobial Resistance During the COVID-19 Pandemic: Results from Infivar Network. Vol 28 Number 3, 2022.
- 37) Martinez-Guerra, B.A.; Gonzalez-Lara, M.F.; de-LeonCividanes, N.A.; Tamez-Torres, K.M.; Roman-Montes, C.M.; Rajme-Lopez, S.; Villalobos-Zapata, G.I.; LopezGarcia, N.I.; Martínez-Gamboa, A.; Sifuentes-Osornio, J.; et al. Antimicrobial Resistance Patterns and Antibiotic Use during Hospital Conversion in the COVID-19 Pandemic. *Antibiotics* 2021, 10, 182. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10020182>
- 38) Delgado Beltran, Monica Ivette. Microbiología y susceptibilidad antimicrobiana del Centenario Hospital Miguel Hidalgo: Estudio Descriptivo y Propuesta de Algoritmos de Tratamiento Antimicrobiano". 2021
- 39) Lastinger, L., Alvarez, C., Kofman, A., Konnor, R., Kuharm D, Nkwata, A., Dudeck, M. (2023). Continued increases in the incidence of healthcare-associated infection (HAI) during the second year of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 44 (6), 997-10001.
- 40) Vacheron C.H., Lepape A., Savey A., Machut A., Timsit J.F., Vanhems P., Le Q.V., Egbeola J., Martin M., Maxime V., et al. Increased Incidence of Ventilator-Acquired Pneumonia in Coronavirus Disease 2019 Patients: A Multicentric Cohort Study. *Crit. Care Med.* 2021;50:449–459. doi: 10.1097/CCM.0000000000005297
- 41) Rouzé A., Martin-Loeches I., Pova P., Makris D., Artigas A., Bouchereau M., Lambiotte F., Metzeldard M., Cuchet P., Boule Geronimi C., et al. Relationship between SARS-CoV-2 infection and the incidence of ventilator-associated lower respiratory tract infections: A European multicenter cohort study. *Intensive Care Med.* 2021;47:188–198. doi: 10.1007/s00134-020-06323-9.
- 42) Paulo Castañeda-Méndez, Maria Lorena Cabrera-Ruiz, Armando Barragán-Reyes, Esperanza Aleman Aguilar, Brenda Aceves Sanchez, Maria Fernanda Ruiz Salgado, Maria Jose Ribe Viesca, Brenda Alexia Velez Ortiz, Javier Reyes Mar, Daniel Aguilar-Zapata, Claudia Yanet Ruiz Hernandez, Gloria Santillan Lopez, Eva Juarez

- Hernandez, Alejandra Jimena Garcia Martinez, Luis E Soto-Ramirez, Lili Frias, 388. Epidemiologic and Microbiologic Characteristics of Hospital-acquired Infections in Patients with COVID-19 at Intensive Care Unit, Mexico City, Open Forum Infectious Diseases, Volume 8, Issue Supplement_1, November 2021, Page S296, <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab466.589>
- 43) Wardoyo EH, Suardana IW, Yasa IWPS, Sukrama IDM. Antibiotics susceptibility of *Escherichia coli* isolates from clinical specimens before and during COVID-19 pandemic. *Iran J Microbiol.* 2021 Apr;13(2):156-160. doi: 10.18502/ijm.v13i2.5974. PMID: 34540149; PMCID: PMC8408029.
- 44) Bastidas-Caldes C et al. (2023). Colistin resistance in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in humans and backyard animals in Ecuador. (<https://iris.paho.org/handle/10665.2/57328>).
- 45) Hurtado IC, Valencia S, Pinzon EM, Lesmes MC, Sanchez M, Rodriguez J, et al. Antibiotic resistance and consumption before and during the COVID-19 pandemic in Valle del Cauca, Colombia. *Rev Panam Salud Publica.* 2023;47:e10.
- 46) Zarfel, G.; Schmidt, J.; Luxner, J.; Grisold, A.J. No Changes in the Occurrence of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in South-East Austria during the COVID-19 Pandemic. *Pathogens* 2023, 12, 1308. <https://doi.org/10.3390/pathogens12111308>
- 47) La Vecchia, A., Ippolito, G., Taccani, V. et al. Epidemiology and antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus aureus* in children in a tertiary care pediatric hospital in Milan, Italy, 2017—2021. *Ital J Pediatr* 48, 67 (2022). <https://doi.org/10.1186/s13052-022-01262-1>
- 48) Aslam, S. Asrat, H. Liang, R. Qiu, W. Sunny, S. Maro, A., Quale, J. (2023) . Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia during the coronavirus 2019 (COVID-19) pandemic: Trends and distinguishing characteristics among patients in a healthcare system in New York City. *Infection Control & Hospital Epidemiology.* 44 (7). 1177-1179.
- 49) Usman Abubakar, Menier Al-Anazi, Zainab alanazi, Jesús Rodríguez-Baño, Impact of COVID-19 pandemic on multidrug resistant gram positive and gram negative pathogens: A systematic review, *Journal of Infection and Public Health*, Volume 16,

Issue 3,2023, Pages 320-331, ISSN 1876-0341, <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2022.12.022>. (https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876034122003720)

- 50) Toc, D.A.; Botan, A.; Botescu, A.M.C.; Brata, V.D.; Colosi, I.A.; Costache, C.; Junie, L.M. A Tale of Two Pandemics: Antimicrobial Resistance Patterns of Enterococcus spp. in COVID-19 Era. *Antibiotics* 2023, 12, 312. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12020312>
- 51) Pınar Öner, Fatih Öner, Özlem Aytaç, Feray Ferda Şenol, Nuray Arı, Hatice Çağlar, Zülal Aşçı Toraman. Enterococcus species isolated from patients diagnosed with COVID-19 and comparisons of their antibacterial susceptibility with one-year period before the pandemic. *Eastern J Med.* 2023; 28(1): 115-122
- 52) Boral, J., Genç, Z., Pınarlık, F. et al. La asociación entre las infecciones por *Acinetobacter baumannii* y la pandemia de COVID-19 en una unidad de cuidados intensivos. *Representante científico* 12 , 20808 (2022).
- 53) Menchaca-Davila, Sergio Alejandro. "Contexto clínico y epidemiológico ante la coinfección por *Acinetobacter baumannii* en pacientes con diagnóstico de la COVID-19". México, octubre de 2021. Biblioteca digital UNAM.
- 54) Sharifipour, E.; Shams, S.; Esmkhani, M.; Khodadadi, J.; Fotouhi-Ardakani, R.; Koohpaei, A.; Doosti, Z.; Golzari, S.E. Evaluation of bacterial coinfections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. *BMC Infect. Dis.* 2020, 20, 646.
- 55) Serretiello E, Manente R, Dell'Annunziata F, Folliero V, Iervolino D, Casolaro V, Perrella A, Santoro E, Galdiero M, Capunzo M, Franci G, Boccia G. Antimicrobial Resistance in *Pseudomonas aeruginosa* before and during the COVID-19 Pandemic. *Microorganisms.* 2023 Jul 28;11(8):1918. doi: 10.3390/microorganisms11081918. PMID: 37630478; PMCID: PMC10458743.
- 56) Hafiz, TA; Aldawood, E.; Albloshi, A.; Alghamdi, SS; Mubarak, MA; Alyami, AS; Aldriwesh, MG *Stenotrophomonas maltophilia* Epidemiología, características de resistencia y resultados clínicos: comprensión de las tendencias de los últimos tres años. *Microorganismos* 2022 , 10 , 2506.

- 57) Organización Mundial de la Salud (2022) Lista de patógenos fúngicos prioritarios de la OMS para guiar la investigación, el desarrollo y la acción de salud pública . Ginebra: Organización Mundial de la Salud.
- 58) Routsis C, Meletiadis J, Charitidou E, Gkoufa A, Kokkoris S, Karageorgiou S, Giannopoulos C, Koulenti D, Andrikogiannopoulos P, Perivolioti E, Argyropoulou A, Vasileiadis I, Vrioni G, Paramythiotou E. Epidemiology of Candidemia and Fluconazole Resistance in an ICU before and during the COVID-19 Pandemic Era. *Antibiotics (Basel)*. 2022 Jun 4;11(6):771. doi: 10.3390/antibiotics11060771. PMID: 35740177; PMCID: PMC9219849.
- 59) Szekely J, Rakchang W, Rattanaphan P, Kositpantawong N. Fluconazole and echinocandin resistance of *Candida* species in invasive candidiasis at a university hospital during pre-COVID-19 and the COVID-19 outbreak. *Epidemiol Infect*. 2023 Aug 25;151:e146. doi: 10.1017/S0950268823001346. PMID: 37622338; PMCID: PMC10540169.



ANEXOS:

Anexo A: Hoja de recoleccion de datos para antibiograma universal:

Expediente:	Diagnostico infeccioso:
Edad:	Otros diagnosticos:
Género:	Servicio de obtencion de muestra:
Fecha de ingreso:	Fecha de toma de muestra:
Fecha de egreso:	Sitio anatomico de obtencion de muestra
Toma de cultivo:	Notas de muestra:
Sindrome Infeccioso:	Aislamiento:
	Método de susceptibilidad:

Antibiotico	Susceptibilidad (1=sensible, 2=intermedio, 3 = resistente)
Penicilina	
Ampicilina	
Ampicilna/sulbactam	
Amoxicilina/acido clavulánico	
Piperacilina	
Piperacilina/tazobactam	
Ticarcilina	
Cefazolina	
Cefuroxima	
Cefoxitina	
Cefotaxima	
Ceftazidima	
Ceftriaxona	
Cefepime	
Aztreonam	
Doripenem	
Ertapenem	

Imipenem	
Meropenem	
Oxacilina	
Amikacina	
Gentamicina	
Tobramicina	
Estreptomicina	
Netilmicina	
Ofloxacino	
Ciprofloxacino	
Norfloxacino	
Levofloxacino	
Moxifloxacino	
Eritromicina	
Clindamicina	
Linezolid	
Daptomicina	
Vancomicina	
Doxiciclina	
Tetraciclina	
Fosfomicina	
Nitrofurantoina	
Rifampicina	
Trimetoprim/sulfametoxazol	
Colisitna	
Fluconazol	
Voriconazol	
Caspofungina	
Micafungina	
Anfotericina B	
Flucitosina	
Itraconazol	