

ARTÍCULO ORIGINAL

Pandemia de COVID-19 y evolución de la resistencia a antimicrobianos en bacilos Gram negativos

Aylén Anahí Algaba Betancor , Mariana Melina Artazcoz , Carla Andrea Ghiglione , Romina Ayelén Iovane , Luis Ignacio Laurito , María Victoria Nadalich , Lucía Andrea Piumetti , Santiago Emanuel Thea .

RESUMEN

Introducción: La emergencia y diseminación de la resistencia a antimicrobianos está vinculada en parte al abuso y/o mal uso de los mismos. La propagación del SARS-CoV-2 implicó un mayor consumo de antibióticos. El objetivo de este trabajo fue analizar los mecanismos de resistencia a betalactámicos (MRB) en bacilos Gram negativos (BGN) y la resistencia a amikacina (R AKN) en *Acinetobacter baumannii*.

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo de 2863 muestras con aislamientos de BGN remitidas al sector de Bacteriología del hospital de mayo 2019 a abril 2022. Se definieron tres períodos: mayo 2019-abril 2020 (P0), mayo 2020-abril 2021 (P1) y mayo 2021-abril 2022 (P2).

Resultados: En P0 se halló un 15% de MRB. En P1, un 17,7% y en P2, un 21%. La combinación de BLEE+MBL se encontró en un aislamiento de P0, en dos de P1 y en 13 de P2. KPC+MBL se halló en nueve aislamientos de P2. La R AKN en *A. baumannii* fue de 20,8% en P0, 29,8% en P1 y 42,7% en P2.

Conclusiones: Hubo un aumento significativo de aislamientos de BGN con MRB. BLEE fue el MRB más frecuente y *Klebsiella* sp. el microorganismo con MRB aislado con mayor frecuencia. En P2 se observó un aumento de aislamientos con combinación de MRB. Se observó diferencia significativa en la R AKN en *A. baumannii* entre P0 y P2. Con la pandemia de COVID-19 aumentó la cantidad de BGN con MRB y la R AKN en *A. baumannii*.

Palabras clave: resistencia, antimicrobianos, BGN, COVID-19.

Residencia de Bioquímica Clínica, Hospital Interzonal General de Agudos San Roque, Gonnet, provincia de Buenos Aires, Argentina.
Servicio de Laboratorio, Hospital Interzonal General de Agudos San Roque, Gonnet, provincia de Buenos Aires, Argentina.

Autora responsable para correspondencia: María Victoria Nadalich. Hospital Interzonal General de Agudos San Roque, Gonnet, provincia de Buenos Aires, Argentina. vicnadalich@hotmail.com

Recibido: 26/6/23 **Aceptado:** 24/10/23

Los autores declaran no poseer ningún interés comercial o asociativo que presente un conflicto de interés con el trabajo presentado.

Introducción

En todo el mundo, más de la mitad de los antibióticos se recetan, distribuyen o venden de manera inadecuada (1). La emergencia y diseminación de la resistencia a los antimicrobianos (RAM) está vinculada en parte al abuso y/o mal uso de los mismos (2).

La RAM produce falla de tratamientos empíricos, demora en la instauración de tratamientos adecuados, mayor uso de antimicrobianos de amplio espectro e incremento de los costos de atención (3). Además, causa alrededor de 700.000 muertes cada año y se prevé que para el 2050 esta cifra ascenderá a 10 millones (4).

Los bacilos Gram negativos (BGN) son altamente eficientes en la adquisición de mecanismos de resistencia a antibióticos, especialmente por la presión de selección ejercida por su uso inadecuado (5).

La propagación del SARS-CoV-2 implicó un mayor consumo de antibióticos por la preocupación de sobreinfección bacteriana en pacientes con COVID-19, principalmente en aquellos con comorbilidades específicas, complicaciones, estadía prolongada, ventilación mecánica y tratamiento con esteroides (6). Este aumento en el consumo también puede atribuirse a la dificultad para diferenciar entre COVID-19 y las infecciones bacterianas en los primeros momentos de la pandemia, a las interrupciones en las medidas de prevención y control de infecciones en los sobrecargados sistemas de salud, y a la desviación de los recursos humanos y financieros asignados a la vigilancia y la respuesta a la amenaza de la RAM (7).

Al día de hoy continúa siendo necesario asegurar la asignación de recursos para prevenir, detectar y responder rápidamente a la aparición y propagación de nuevos agentes patógenos multirresistentes. Se debe invertir y concientizar sobre la optimización de la prescripción y el uso de antimicrobianos, además de abogar por la investigación y el desarrollo en materia de diagnóstico y tratamiento de las infecciones. También es fundamental seguir vigilando el impacto de la pandemia de COVID-19 en cuanto a las características epidemiológicas de la RAM (6, 8).

Debido a la importancia y el impacto de la evolución de la resistencia a antimicrobianos en los últimos años, se analizaron los mecanismos de resistencia a betalactámicos (MRB) en BGN aislados de pacientes del Hospital

Interzonal General de Agudos San Roque, de Gonnet, provincia de Buenos Aires, Argentina, entre mayo de 2019 y abril de 2022. Se evaluó el MRB y el microorganismo con MRB más frecuentes en estos aislamientos, se analizó la presencia de combinación de MRB por período, y se estudió la variación en la resistencia a amikacina (AKN) en *Acinetobacter baumannii*.

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo sobre 2863 muestras con aislamientos de BGN remitidas al sector de Bacteriología del Servicio de Laboratorio del hospital, en el período comprendido entre mayo de 2019 y abril de 2022. Se incluyeron muestras respiratorias, de orina, sangre, punta de catéter, líquidos de punción y partes blandas de pacientes internados y ambulatorios en las que el microorganismo aislado se consideró causal de infección. En los casos en los que se aisló el mismo agente en distintas muestras de un paciente se contabilizó una sola vez.

La sensibilidad de los aislamientos fue evaluada mediante un método fenotípico automatizado (BD Phoenix M50). Los valores de CIM obtenidos fueron interpretados por el *software* del equipo según los lineamientos del CLSI. En aquellos microorganismos en los que se observó resistencia a betalactámicos se realizó la búsqueda de MRB mediante la técnica de difusión en placa de agar Mueller Hinton con discos dispuestos según la recomendación del centro de referencia ANLIS - Malbrán. Los MRB analizados de esta manera fueron BLEE (sinergia entre amoxicilina/ácido clavulánico - aztreonam - ceftazidima/avibactam), KPC (sinergia entre imipenem - ácido fenilborónico y entre aztreonam - ceftazidima/avibactam) y MBL (sinergia entre meropenem - EDTA - ceftazidima/avibactam). La producción de doble carbapenemasas se confirmó por inmunocromatografía. No se consideraron en el análisis las OXA 51-like presentes de manera intrínseca en *A.baumannii*.

Para el análisis se definieron tres períodos de tiempo: mayo 2019 - abril 2020 (P0), mayo 2020 - abril 2021 (P1) y mayo 2021 - abril 2022 (P2).

Con la información recopilada de los registros del sector de Bacteriología se creó una base de datos en Microsoft Excel, que posteriormente se utilizó para el procesamiento estadístico empleando el test de diferencia de proporciones.

Resultados

En la Tabla 1 se muestra la cantidad de aislamientos de BGN con MRB por período. En P0 se hallaron 123 BGN con MRB de un total de 819 (15%), en P1 se detectaron 168 BGN con MRB de un total de 951 (17,7%) y en P2 se encontraron 230 BGN con MRB de un total de 1093 (21%).

A partir del análisis estadístico de los datos, se advirtió una diferencia significativa al comparar la cantidad de BGN con MRB aislados en P0-P2, es decir entre el período anterior a la pandemia y el último período. El intervalo de confianza de 95% (IC95) de la diferencia de porcentajes de MRB en P0-P2 fue (0,026;0,094).

Discusión

Al comparar P0 y P2 se encontró un aumento significativo de aislamientos de bacilos Gram negativos con mecanismos de resistencia a betalactámicos. Si bien no se incluyeron en el análisis los aislamientos de *A.baumannii* (cuyo MRB es intrínseco), resulta relevante el aumento de los aislamientos de este microorganismo a la hora de considerar opciones terapéuticas para los pacientes. El MRB hallado más frecuentemente fue BLEE y *Klebsiella* sp. el microorganismo con MRB aislado con mayor frecuencia. En P2 se observó un marcado aumento de aislamientos con combinación de MRB.

Tabla 1. Bacilos Gram negativos con mecanismos de resistencia a betalactámicos (MRB) aislados por período										
		<i>Enterobacter</i> sp	<i>E. coli</i>	<i>Citrobacter</i> sp.	<i>Klebsiella</i> sp.	<i>Proteus</i> sp.	<i>Providencia</i> sp.	<i>Pseudo-</i> <i>monas</i> sp.	<i>A.</i> <i>baumannii</i>	Total MRB
P0	BLEE	2	55		48	4				123
	MBL				2		1	10		
	OXA								24	
	KPC				2					
P1	BLEE	1	64	1	62			5		168
	MBL	3	3		4		1	22		
	OXA								47	
	KPC				1			1		
P2	BLEE	11	73	1	80	3	1	7		230
	MBL	3			26		3	4		
	OXA				1				75	
	KPC		1		13			3		

NOTA: En el total de MRB no se contabilizaron las OXA de *A.baumannii*.

De las combinaciones de MRB posibles, se hallaron BLEE+MBL y KPC+MBL. BLEE+MBL se encontró en un aislamiento de P0, en dos aislamientos de P1 y en 13 aislamientos de P2. KPC+MBL se halló en nueve aislamientos de P2.

De un total de 24 aislamientos de *Acinetobacter baumannii* en P0, cinco fueron resistentes a AKN (20,8%). En P1, de un total de 47 aislamientos, 14 fueron resistentes (29,8%), y en P2, de un total de 75 aislamientos, 32 fueron resistentes (42,7%). Los intervalos de confianza de 95% (IC95) de la diferencia de R AKN fueron entre P0-P1 (-0.330;0.082), entre P1-P2 (-0.304;0.046) y entre P0-P2 (-0.447;-0.057). Se halló diferencia significativa entre P0 y P2.

La resistencia a AKN en *A. baumannii* aumentó significativamente entre P0 y P2.

Con la pandemia de COVID-19 aumentó la cantidad de aislamientos de BGN con MRB y la R AKN en *A. baumannii*.

Los resultados obtenidos en el presente trabajo están en concordancia con los reportes y estudios publicados por otros autores.

Pasteran y colaboradores reportaron a *Klebsiella* sp. como la principal especie responsable de la diseminación de carbapenemasas en un estudio multicéntrico

sobre aislamientos en pacientes internados de enterobacterias productoras de carbapenemasas (9).

En un estudio multicéntrico sobre presencia de combinación de mecanismos de resistencia en BGN, Faccone y colaboradores reportaron que la especie involucrada en el 94% de los casos fue *Klebsiella* sp., hallándose en el presente trabajo en el 89% de los casos. Los autores también mencionan un 20% de aislamientos con KP-C+MBL respecto del total de aislamientos con carbapenemasas y en este trabajo el porcentaje es de 16% (10).

Reconocimientos

A las bioquímicas Mariana Suarez, Fabiana Verdile y Natalia Fadón por la orientación y el acompañamiento en la elaboración de este trabajo y por brindar los datos del sector de Bacteriología para la realización del mismo.

Bibliografía

1. WHO report on surveillance of antibiotic consumption: 2016-2018 early implementation [Internet]. Who. int. World Health Organization; 2018 [citado el 01 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241514880>
2. Lazovski J, Corso A, Pasteran F, Monsalvo M, Frenkel J, Cornistein W, et al. Estrategia de control de la resistencia bacteriana a los antimicrobianos en Argentina. *Rev Panam Salud Publica* [Internet]. 2017 [citado el 01 de julio de 2022];41:e88. Disponible en: <https://www.scielosp.org/pdf/rpsp/2017.v41/e88/es>
3. Nathan C, Cars O. Antibiotic resistance—problems, progress, and prospects. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 [citado el 01 de julio de 2022];371(19):1761–3. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25271470/>
4. O'Neill J. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations. Review on Antimicrobial Resistance. 2016. Disponible en: https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf
5. Aguilera Calzadilla Yaumara, Díaz Morales Yayquier, Ortiz Díaz Leonardo Abilio, Gonzalez Martínez Olga Linee, Lovelle Enríquez Orlando Adolfo, Sánchez Álvarez María de Lourdes. Infecciones bacterianas asociadas a la COVID-19 en pacientes de una unidad de cuidados intensivos. *Rev Cub Med Mil* [Internet]. 2020 Sep [citado el 01 de julio de 2022]; 49(3): e793. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572020000300003&lng=es. Epub 25-Nov-2020.
6. Cataño-Correa JC, Cardona-Arias JA, Porras Mancilla JP, García MT. Bacterial superinfection in adults with COVID-19 hospitalized in two clinics in Medellín-Colombia, 2020. *PLOS ONE* 16(7): e0254671. 2021 Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254671>
7. La resistencia a los antimicrobianos, acelerada por la pandemia de Covid-19 [Internet]. Paho.org. [citado el 01 de julio de 2022]. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/55928/OPSC-DEAMRCOVID19220006_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
8. Rawson, T.M., Ming, D., Ahmad, R. et al. Antimicrobial use, drug-resistant infections and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* 18, 409–410 (2020). Disponible en <https://doi.org/10.1038/s41579-020-0395-y>
9. Pasteran F, Echegorry M, Olivieri L, Faccone D, Albornoz E, Faccone, D., Gomez, S. A., de Mendieta, J. M., Sanz, M. B., Echegorry, M., Albornoz, E., Lucero, C., Rapoport, M., Ceriana, P., Menocal, A., De Mendieta, J., Grupo RECAPT-AR, Corso, A. (2022) Prevalencia Nacional de Enterobacteriales Productoras de Carbapenemasas (CPE) en la era COVID-19 en Argentina: resultados de un estudio multicéntrico y prospectivo (RECAPT-AR). XXII XXII CONGRESO SADI 2022, Buenos Aires, Argentina. Disponible en: <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2022/09/Prevalencia-Nacional-de-Enterobacteriales-Productoras-de-Carbapenemasas-CPE-en-la-era-COVID-19-en-Argentina.pdf>
10. Faccone, D., Gomez, S. A., de Mendieta, J. M., Sanz, M. B., Echegorry, M., Albornoz, E., Lucero, C., Ceriana, P., Menocal, A., Martino, F., De Belder, D., Corso, A., & Pasterán, F. (2023). Emergence of hyper-epidemic clones of Enterobacteriales clinical isolates co-producing KPC and metallo-beta-lactamases during the COVID-19 pandemic. *Pathogens*, 12(3), 479. <https://doi.org/10.3390/pathogens12030479>

COVID-19 pandemic and evolution of antimicrobial resistance in Gram negative bacilli

Introduction: emergency and dissemination of antimicrobial resistance is partly linked to abusive or wrong usage of them. The spread of SARS-CoV-2 implied a rise in antibiotics consumption. The aim of this study was to analyze the mechanisms of resistance to beta lactams (MRB) in Gram negative bacilli (BGN) and amikacin resistance (R AKN) in *Acinetobacter baumannii*.

Methods: a retrospective, descriptive study was made on 2863 samples with BGN isolates which were remitted to the bacteriology laboratory from May 2019 to April 2022. 3 periods were defined: May 2019 - April 2020 (P0). May 2020 - April 2021 (P1) and May 2021 - April 2022 (P2).

Results: in P0, 15% had MRB. In P1, 17,7% and in P2, 21%. Combination of BLEE+MBL was found in 1 isolate of P0, in 2 of P1 and in 13 of P2. KPC+MBL was found in 9 isolates of P2. R AKN in *A. baumannii* was 20.8% in P0, 29.8% in P1 and 42.7% in P2.

Conclusion: there was a significant increase in BGN isolates with MRB. BLEE was the most frequent MRB and *Klebsiella* sp. the most frequently isolated microorganism with MRB. A significant difference was observed in R AKN in *A. baumannii* between P0 and P2. After COVID-19 pandemic, there was an increase in the number of BGN with MRB and in R AKN in *A. baumannii*.

Keywords: resistance, antimicrobials, BGN, COVID-19.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>