



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“RESISTENCIA BACTERIANA A BACILOS GRAM NEGATIVOS
ASOCIADO CON USO DE CARBAPENÉMICOS DURANTE LA
PANDEMIA DE COVID 19. REVISIÓN BILIOGRÁFICA”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: KAREN ANALIS ZABALA ALEMAN

DIRECTOR: DR. JORGE ANDRES TORRES JERVES

CUENCA - ECUADOR

2023

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“RESISTENCIA BACTERIANA A BACILOS GRAM NEGATIVOS
ASOCIADO CON USO DE CARBAPENÉMICOS DURANTE LA
PANDEMIA DE COVID 19. REVISIÓN BILIOGRÁFICA”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: KAREN ANALIS ZABALA ALEMAN

DIRECTOR: DR. JORGE ANDRES TORRES JERVES

CUENCA - ECUADOR

2023

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Karen Analis Zabala Aleman portador(a) de la cédula de ciudadanía N ° 0106786890. Declaro ser el autor de la obra: "RESISTENCIA BACTERIANA A BACILOS GRAM NEGATIVOS ASOCIADO CON USO DE CARBAPENÉMICOS DURANTE LA PANDEMIA DE COVID 19. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA", sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 10 de noviembre de 2023



F:

Karen Analis Zabala Aleman
C.I. 0106786890

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "RESISTENCIA BACTERIANA A BACILOS GRAM NEGATIVOS ASOCIADO CON USO DE CARBAPENEMICOS DURANTE LA PANDEMIA DE COVID 19. REVISION BILIOGRAFICA" realizado por ZABALA ALEMAN, KAREN ANALIS con documento de identidad No. 0106786890, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 10 de noviembre de 2023



F:

Dr. Jorge Andrés Torres Jerves

DIRECTOR / TUTOR

DEDICATORIA

Esta tesis está dedicada a:

A Dios quien ha sido mi guía, fortaleza y su mano de fidelidad y amor han estado conmigo hasta el día de hoy.

A mi madre Rocio quien con su amor, paciencia y esfuerzo me ha permitido llegar a cumplir hoy un sueño más, gracias por inculcar en mí el ejemplo de esfuerzo y valentía, de no temer las adversidades porque Dios está conmigo siempre.

A mi hermano y cuñada David y Vanessa por su cariño y apoyo incondicional, durante todo este proceso, por estar conmigo en todo momento gracias. A toda mi familia porque con sus oraciones, consejos y palabras de aliento hicieron de mí una mejor persona y de una u otra forma me acompañan en todos mis sueños y metas.

AGRADECIMIENTO

Quisiera expresar mi más profundo agradecimiento a mi director de tesis, el Dr. Jorge Torres. Su experiencia, comprensión y paciencia contribuyeron a mi experiencia en el complejo y gratificante camino de la investigación. Su guía constante y su fe inquebrantable en mis habilidades me han motivado a alcanzar alturas que nunca imaginé. No tengo palabras para expresar mi gratitud por su inmenso apoyo durante este viaje. Gracias infinitas a mi madre, por su amor incondicional y su apoyo moral. Su fe en mí, incluso en los momentos más difíciles, ha sido el pilar de este logro. También expreso mi gratitud a mis hermano y cuñada, quienes supieron brindarme su tiempo para escucharme y apoyarme, y a mis abuelos, quienes supieron estar cuando más los necesitaba. Sin ustedes, todo esto no habría sido posible. Su amor y sacrificio han sido la luz que guio mi camino a través de este viaje académico. Me gustaría agradecer a la Universidad Católica de Cuenca por abrirme las puertas y brindarme la oportunidad de avanzar en mi carrera profesional. Asimismo, quisiera expresar mi gratitud a todas las personas que contribuyeron con el desarrollo de mi investigación. Agradezco a todos los que me ayudaron a recopilar datos y a aquellos que dedicaron su tiempo a revisar mi trabajo. Los comentarios de mejora, las sugerencias de bibliografía, las entrevistas y sendas conversaciones para revisar conceptos, propuestas y análisis son la base de estas páginas. Esta tesis no sería la que es sin sus recomendaciones.

RESUMEN

En los últimos años, la aplicación de tratamientos antimicrobianos ha enfrentado desafíos significativos debido al aumento de resistencia bacteriana. Durante el año 2019 el mundo atravesó una pandemia a causa del COVID-19, la cual impactó profundamente el área de la salud, al ser un virus que afecta al sistema respiratorio y por complicaciones que presentaban los pacientes a patologías asociadas se llegó a escalar en los tratamientos medicamentosos, teniendo que afrontar en este tiempo la resistencia bacteriana que se asumió debido al uso de antimicrobianos de amplio espectro en pacientes hospitalizados durante la pandemia.

Objetivo general: Describir la resistencia bacteriana en bacilos gram negativos asociado al uso de carbapenémicos durante la pandemia del COVID-19.

Metodología: Se realizó una revisión bibliográfica narrativa fundamentada en la búsqueda sistematizada de artículos originales, reporte de casos y metaanálisis, se obtuvieron publicaciones dentro de los últimos 5 años.

Resultados: Se realizaron estudios a nivel mundial para analizar el uso de antimicrobianos en las infecciones respiratorias asociadas a él COVID-19 adquiridas en pacientes hospitalizados, se encontraron variables similares dentro de los estudios las principales afecciones se encontraron en pacientes varones mayores de 60 años, con comorbilidades como Diabetes mellitus e Hipertensión Arterial.

Conclusiones: Como resultado de esta revisión se evidencia que los bacilos gram negativos más frecuentes son *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomona aeruginosa*. Además, la resistencia a carbapenémicos se ha elevado debido a un mayor uso de antibióticos dentro de servicios hospitalarios frente a infecciones producidas por bacterias gram negativas en pacientes COVID 19.

Palabras clave: resistencia bacteriana a antibióticos, farmacorresistencia bacteriana múltiple, carbapenémicos, coronavirus.

ABSTRACT

In recent years, the application of antimicrobial treatments has faced significant challenges due to increased bacterial resistance. During 2019, the world went through a pandemic due to the COVID-19 virus, profoundly impacting the healthcare area, given the respiratory effects of the virus and the complications associated with patients' pre-existing conditions. There was an escalation in drug treatments, leading to face the bacterial resistance assumed as a result of the use of broad-spectrum antimicrobials in hospitalized patients during the pandemic.

Objective: To describe the bacterial resistance in *Gram-negative bacilli* associated with carbapenem use during the COVID-19 pandemic.

Methodology: A narrative literature review was performed based on a systematized search of original articles, case reports, and meta-analyses published in the last five years.

Results: Studies were conducted worldwide to analyze antimicrobial use in COVID-19-related respiratory infections acquired by hospitalized patients. Similar variables were found in all studies, with the main conditions occurring in male patients over 60 years of age, with comorbidities such as Diabetes Mellitus and Hypertension.

Conclusions: The review reveals that *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, and *Pseudomonas aeruginosa* are the most common *Gram-negative bacilli*. Additionally, resistance to carbapenems has increased due to higher antibiotic use in hospital services against infections caused by *Gram-negative* bacteria in COVID-19 patients.

Keywords: bacterial antibiotic resistance, multiple bacterial drug resistance, carbapenem, coronavirus.

ÍNDICE

RESUMEN.....	7
ABSTRACT	8
INTRODUCCIÓN	10
MARCO TEORICO	11
OBJETIVOS.....	19
Objetivo General:	19
Objetivos específicos:.....	19
METODOLOGIA	19
RESULTADOS	20
DISCUSION.....	29
CONCLUSIONES	32
RECOMENDACIONES	33

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, la aplicación de tratamientos antimicrobianos ha enfrentado desafíos significativos debido al aumento de la resistencia bacteriana. Esta problemática ha sido exacerbada por el uso excesivo e inapropiado de antibióticos, lo que la Organización Mundial de la Salud ha identificado como un grave riesgo para la salud pública. En Europa, se estima que alrededor de 25,000 personas fallecen anualmente a causa de infecciones por bacterias multirresistentes, mientras que en los Estados Unidos, la cifra asciende a 23,000 muertes al año, según informes de Wu et al,(1). Además, se proyecta que para el año 2050, en la región de Asia y el Pacífico, la resistencia antimicrobiana podría causar hasta 4.73 millones de muertes al año a nivel mundial, lo que ha llevado a la industria farmacéutica a desarrollar nuevas moléculas para combatir las infecciones nosocomiales, como se refleja en los programas de administración de antimicrobianos como el antimicrobial stewardship también llamado programa de optimización del uso de antimicrobianos (1,2).

En el contexto histórico de la creación de antimicrobianos y la persistente resistencia bacteriana, se remonta al inicio de la era antibiótica con el descubrimiento de la penicilina en 1928, que marcó el surgimiento del primer antibiótico betalactámico. Posteriormente, las sulfonamidas se introdujeron en la práctica clínica en 1953, aunque se empezaron a observar resistencias bacterianas a finales de la década de 1940. Entre las décadas de 1940 y 1980, se empezaron a utilizar en la clínica varios grupos de antimicrobianos, como aminoglucósidos, anfenicoles, tetraciclinas, macrólidos, glucopéptidos, quinolonas, entre otros. En el transcurso de estas décadas, se realizaron modificaciones que llevaron al desarrollo de cefalosporinas y carbapenémicos, que siguen siendo fundamentales en la actualidad (2).

La comprensión de los mecanismos por los cuales las bacterias desarrollan resistencia a los antibióticos es esencial para establecer políticas adecuadas de uso de estos medicamentos y para controlar las infecciones nosocomiales. No todas las bacterias son inicialmente sensibles a ciertos antimicrobianos, lo que puede deberse a resistencias naturales o intrínsecas. Sin embargo, cuando un grupo de bacterias que era sensible a un antimicrobiano adquiere resistencia debido a mutaciones, se considera resistencia adquirida. Además, se habla de resistencia terapéutica cuando esta depende de factores relacionados con el paciente, el medicamento y el microorganismo (2).

Dada la complejidad de los factores que influyen en la resistencia de los microorganismos, en este trabajo nos centraremos en las bacterias gram negativas. Los antibióticos betalactámicos han sido una opción principal para tratar infecciones causadas por este grupo de bacterias. Sin embargo, a medida que surgieron bacterias productoras de β -lactamasas, el tratamiento se volvió más complicado y se recurrió al uso de carbapenémicos, que también han demostrado eficacia en el tratamiento de infecciones por gram negativos multirresistentes (1).

Durante el año 2019 el mundo atravesó una pandemia a causa del COVID-19, la cual impactó profundamente el área de la salud, al ser un virus que afecta directamente al sistema respiratorio se convirtió en un problema de salud público rápidamente, además que frente a esta situación y por complicaciones que presentaban los pacientes a patologías asociadas se llegó a escalar en los tratamientos medicamentosos, viéndose obligados al uso de antimicrobianos teniendo que afrontar en este tiempo la resistencia bacteriana que se asumió debido al uso de antimicrobianos de amplio espectro en pacientes hospitalizados durante la pandemia, A pesar de la baja frecuencia de infecciones bacterianas asociadas al COVID-19, la tasa de uso de antibióticos empíricos varía entre 70 y 90% (3).

En esta revisión bibliográfica, se analizarán los agentes etiológicos que han desarrollado resistencia a los antimicrobianos, especialmente después del uso generalizado de carbapenémicos para tratar infecciones causadas por bacterias gram negativas, como *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomona aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*, como señala Carvalho en su publicación realizada en Brasil (1).

Varios estudios indican que los países subdesarrollados experimentan una mayor incidencia de resistencia bacteriana a carbapenémicos en comparación con los países desarrollados. Esto se debe en parte a los programas de vigilancia y administración de antimicrobianos en los sistemas de salud permiten un control más efectivo de los medicamentos administrados a los pacientes, de acuerdo con protocolos estandarizados. Esto destaca la necesidad de comprender cómo el uso de estos medicamentos impacta en el tratamiento de futuras patologías, especialmente en relación con las bacterias gram negativas (1,2).

MARCO TEORICO

La era de los antibióticos que comenzó en la década de 1940, revolucionó el tratamiento de las enfermedades infecciosas y marcó un hito en la historia de la medicina. Durante la "Edad de Oro" de los antibióticos, que abarcó desde 1941, cuando se logró la producción a gran escala de la penicilina, hasta la década de 1960, se describieron numerosos avances en la creación de

nuevos antibióticos, como la estreptomina (1944), el cloranfenicol (1947) y la colistina (1949). En las décadas de 1950 y 1960, se desarrollaron rápidamente las penicilinas semisintéticas, y en las décadas de 1970 y 1980, las cefalosporinas cobraron protagonismo. La década de 1990 presencié un incremento en el mercado farmacéutico de antibióticos de alto nivel, como los inhibidores de β -lactamasa y los carbapenémicos. No obstante, la evolución de la producción de nuevos antibióticos ha disminuido con el tiempo, según informes de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), que registró un promedio de 2.9 nuevas drogas antibacterianas aprobadas por año en la década de 1960, 2.2 por año en la década de 1990 y 1.6 por año a partir del año 2000 (4).

La resistencia a los medicamentos antimicrobianos representa un grave problema a nivel mundial. Este fenómeno se debe a múltiples factores, como el uso excesivo e inadecuado de antibióticos en la práctica clínica, la ineficacia de los tratamientos, las mutaciones genéticas en los microorganismos o su uso en la agricultura y ganadería. Esta problemática se agrava aún más debido al crecimiento de la población a nivel global, ejerciendo presión sobre las comunidades bacterianas en entornos naturales. En este contexto, se ha observado un aumento significativo en la propagación de bacterias gram negativas, tanto en cepas de origen clínico como ambientales. Estas bacterias han desarrollado una marcada resistencia antimicrobiana, especialmente a los β -lactámicos, una extensa familia de medicamentos ampliamente utilizados en la práctica clínica. Aunque la resistencia a los β -lactámicos se manifiesta a través de diversos mecanismos, la producción de enzimas β -lactamasas emerge como uno de los principales contribuyentes. Este grupo de bacterias, en particular las enterobacterias, se ha convertido en uno de los agentes infecciosos más ampliamente distribuidos en la actualidad. Se aíslan con mayor frecuencia en diversas áreas epidemiológicas y en entornos naturales (5,6).

Lamentablemente, la administración de medicamentos, en particular los antimicrobianos, no siempre es abordada de manera sensata por la humanidad. Desde la aparición de la penicilina, se evidenciaron los primeros indicios de cepas bacterianas resistentes, una manifestación de la evolución natural de los microorganismos en respuesta a su entorno. Este fenómeno ha experimentado un crecimiento exponencial a lo largo del tiempo, debido al uso indebido de antibióticos en diversos entornos. Entre las causas de este problema se encuentran la falta de normativas y supervisión en la administración de estos medicamentos, tratamientos ineficientes, venta libre en farmacias y a través de Internet, así como la comercialización de medicamentos falsificados o de baja calidad, y deficiencias en el control de los residuos antimicrobianos en los laboratorios de fabricación (4).

La problemática de la resistencia bacteriana alcanza su mayor complejidad en el ámbito hospitalario. Si no se implementan de manera urgente las medidas recomendadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que para el año 2050, esta situación podría desencadenar hasta 10 millones de muertes anuales, ya sea directa o indirectamente relacionadas con la resistencia a los antimicrobianos. En América Latina, más del 50% de las infecciones adquiridas en unidades de cuidados intensivos (UCI) son provocadas por bacterias, y se observa una tendencia preocupante hacia la extremadrogorresistencia (resistencia a todas las familias de antimicrobianos, excepto una o dos) y la pandrogorresistencia (resistencia a todas las familias de antimicrobianos) (4).

Originalmente, el término "resistencia a los fármacos" se refería a la pérdida de eficacia de medicamentos que anteriormente eran efectivos debido a cambios genéticos o mutaciones cromosómicas en las bacterias. Cuando estos microorganismos se vuelven resistentes a múltiples tipos de antimicrobianos, se les conoce como "bacterias resistentes a múltiples fármacos" o "superbacterias". Desde la década de 1980, la producción de β -lactamasas se ha destacado como uno de los mecanismos de resistencia más significativos en bacilos gram negativos. Con el tiempo, han surgido nuevas enzimas capaces de hidrolizar un espectro más amplio de β -lactámicos, incluidas las carbapenemasas, lo que ha llevado a una diseminación global significativa (4).

Los medicamentos betalactámicos son los antibióticos más ampliamente utilizados en todo el mundo. Estos incluyen las penicilinas, las cefalosporinas y los carbapenémicos. Todos estos medicamentos comparten una característica común: un anillo betalactámico. Este anillo actúa de manera similar en todos ellos al inactivar las proteínas de unión a las penicilinas, que son responsables de la formación de la pared celular bacteriana (7,8).

En esta revisión, es importante destacar el mecanismo de acción de los carbapenémicos sobre las bacterias. La pared celular bacteriana está compuesta principalmente de peptidoglicano, y los carbapenémicos están estrechamente relacionados con la D-alanil-D-alanina, que es un residuo terminal de los peptidoglicanos. Esto permite que este grupo de fármacos se una de manera irreversible a las proteínas fijadoras de penicilina dentro de la pared celular bacteriana. En última instancia, la muerte de las células bacterianas se debe a la actividad de las autolisinas presentes en la superficie bacteriana. Estas autolisinas crean mallas en la pared celular que funcionan como puntos de unión para las nuevas unidades de peptidoglicano, inhibiendo la pared celular debido a la acción de los agentes β -lactámicos. Junto con la autólisis, estos agentes

crean puntos débiles en la pared celular, a través de los cuales se produce la salida de la membrana celular y, finalmente, la ruptura de la célula bacteriana (9).

En el año 2019, el campo de la salud se enfrentó a un desafío sin precedentes con la aparición del nuevo virus SARS-CoV-2, del cual no se tenía previamente un conocimiento detallado ni un tratamiento específico para su eliminación. Como resultado, con una experiencia clínica limitada y escasa evidencia científica se inició un manejo empírico de los signos y síntomas presentados por los pacientes afectados por la acción patológica de este virus con el objetivo de lograr mejoras en su estado de salud. Dado que no se disponía de un tratamiento específico y debido a la aparición de complicaciones, los pacientes requerían largas estancias hospitalarias, lo que aumentaba la probabilidad de infecciones nosocomiales causadas por bacterias. Como resultado, se tuvo que recurrir a tratamientos clínicos basados en el uso de antimicrobianos, que gradualmente evolucionaron hacia el uso de carbapenémicos debido a la resistencia que los pacientes presentaban y que obstaculizaba su mejoría clínica (10,11). Esta decisión inicialmente se basó en la experiencia previa con coinfecciones en pacientes con influenza^{1, 2}, donde se había documentado hasta un 30% de coinfecciones bacterianas como menciona Laura et. al, (3).

Los estudios disponibles hasta la fecha indican que las coinfecciones bacterianas en pacientes con COVID-19 son poco frecuentes. Según un metaanálisis realizado por Langford y colaboradores, (12) que abarcó a más de 30,000 pacientes, la prevalencia de infecciones bacterianas asociadas a COVID-19 es aproximadamente del 8.6%. Sin embargo, hasta un 82.8% de los pacientes recibieron tratamiento con antibióticos. Los estudios también señalan que la prescripción de antimicrobianos se produjo con mayor frecuencia en Asia (excluyendo China) con un 87.5% de casos, y en menor medida en Europa, con un 63.1% (3,12).

En la Asamblea de la Organización Mundial de la Salud realizada en el año 2015, se instituyó que todos los Estados Miembros de la organización elaborarían e implementarían el Plan de Acción Global contra la Resistencia a los Antimicrobianos. Con respecto a Latinoamérica, Brasil reportó el primer caso de resistencia antimicrobiana en el año 2003, Argentina y Colombia reportaron otros casos en el año 2005; en el 2010, Ecuador describió una *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas como su primer caso de resistencia antimicrobiana (13).

El aumento en el consumo de antibióticos ha ido de la mano con un incremento en las infecciones intrahospitalarias y una mayor incidencia de microorganismos multirresistentes. El

uso indiscriminado de antimicrobianos a lo largo de los años ha resultado en la resistencia bacteriana, la cual se ha intensificado durante la pandemia de COVID-19. En la actualidad, nos enfrentamos a desafíos significativos en cuanto a la resistencia bacteriana, especialmente en microorganismos gram negativos, con una alarmante prevalencia de resistencia a los carbapenémicos. Esto plantea un reto considerable para el personal sanitario al buscar establecer tratamientos antimicrobianos efectivos que permitan mejorar la salud de los pacientes (3,11,14).

Para contextualizar, es importante ofrecer una breve descripción del virus SARS-CoV-2. Este virus fue identificado por primera vez en Wuhan, China, en diciembre de 2019. Su secuenciación genética lo relaciona estrechamente con el coronavirus causante del síndrome respiratorio agudo severo. Las manifestaciones clínicas varían en gravedad, desde infecciones asintomáticas o leves hasta casos graves o fatales. Los síntomas incluyen fiebre, cefalea, tos, estornudos, malestar general y disnea. Además, pueden surgir complicaciones en varios sistemas del cuerpo a medida que la enfermedad progresa, como insuficiencia renal, diarrea y trastornos cardiocirculatorios y hematológicos (15).

La infección por COVID-19 se divide en tres estadios, clasificados según la gravedad y la duración. El estadio I corresponde a la fase inicial de la infección, con una duración aproximada de una semana. El estadio II se caracteriza por el compromiso pulmonar, en el que se superponen la actividad viral del estadio I y una respuesta inflamatoria inicial. Por lo tanto, se le denomina "Fase mixta". Finalmente, el estadio III se caracteriza por un estado hiperinflamatorio, que implica la activación de macrófagos y la liberación de mediadores inflamatorios que dañan la membrana alveolocapilar, lo que conduce a un distrés respiratorio y a alteraciones con la presencia de infiltrados pulmonares (15).

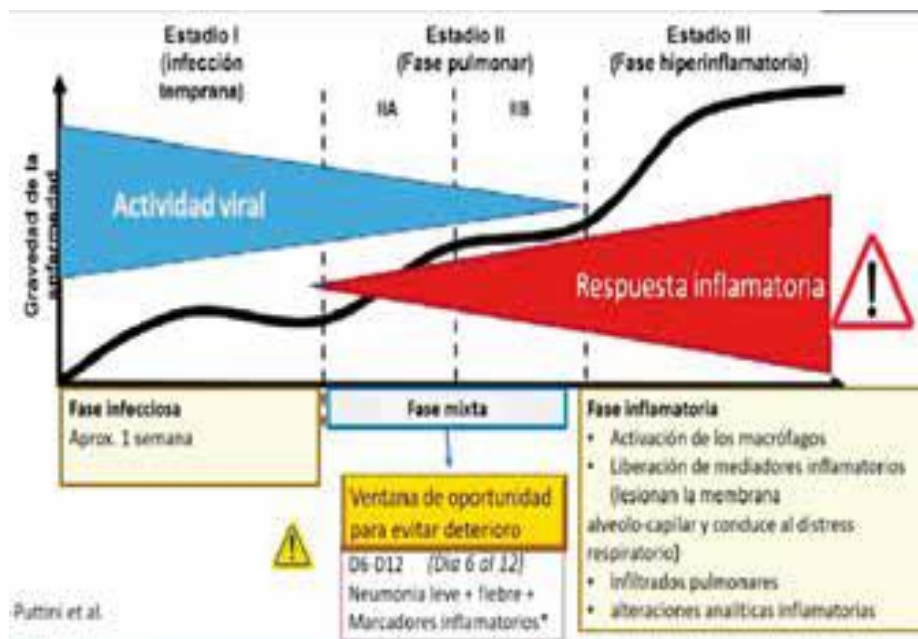


Ilustración 1: Estadios de COVID-19. Vera O. Manejo y tratamiento actual del COVID-19. Resumen de conferencia. Revista "Cuadernos" Vol. 61(2). 2020

En el manejo del COVID-19 en estadio III crítico con la presencia de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), la mortalidad de estos pacientes hospitalizados ha variado a lo largo de la pandemia. De acuerdo con las recomendaciones internacionales para el tratamiento del SDRA, independientemente de su causa, se establecen directrices específicas. En pacientes adultos y pediátricos con diagnóstico de SDRA leve, se recomienda el uso de sistemas no invasivos u oxigenoterapia de alto flujo por vía nasal (HFNO). En casos de pacientes con diagnóstico de COVID-19 y SDRA leve, se pueden considerar opciones como la HFNO, la ventilación no invasiva con presión positiva continua (CPAP) o la presión positiva de dos niveles. Para pacientes adultos y pediátricos con SDRA que no respondan a la oxigenoterapia convencional y experimenten insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda progresiva, se recomienda la intubación y la ventilación mecánica invasiva (15).

Un estudio de revisión realizado por Medrzycka Dabrowska et. al, (16) identifica a los principales agentes etiológicos gram negativos afectados por el uso de carbapenémicos, que incluyen a *Klebsiella pneumoniae* y *Acinetobacter baumannii*. Este estudio se centró en pacientes hospitalizados con COVID-19 en varios países de Europa, Asia, Norte y Sur América. Se encontró que la mayoría de estos microorganismos desarrollaron resistencia debido a infecciones bacterianas secundarias causadas por el COVID-19, especialmente en pacientes sometidos a ventilación mecánica y el uso de catéteres centrales en unidades de cuidados intensivos. Para prevenir y abordar esta resistencia, se siguen las directrices de la Sociedad

Europea de Microbiología y Enfermedades Infecciosas. Estas pautas enfatizan la importancia de mantener medidas estrictas de bioseguridad al interactuar con los pacientes y la identificación temprana de pacientes colonizados por bacterias gram negativas a través de cultivos para su posterior aislamiento y tratamiento (16).

En su reporte de caso realizado en el Hospital Hasharon en Israel, Gottesman et. al,(17) describen *Acinetobacter baumannii* como un agente etiológico resistente a carbapenémicos. Este microorganismo tiene la capacidad de persistir en el entorno hospitalario durante largos períodos, lo que conduce a infecciones nosocomiales graves, como neumonía intrahospitalaria, infecciones del torrente sanguíneo, del tracto urinario y de heridas, y se asocia con una alta tasa de letalidad. Este estudio subraya la importancia de las medidas de bioseguridad al interactuar con los pacientes y su entorno hospitalario (17).

El uso de carbapenémicos durante la pandemia del COVID-19 para tratar infecciones nosocomiales causadas por bacterias gram negativas ha resultado en un aumento significativo de la resistencia bacteriana, lo que aumenta el riesgo de morbimortalidad en las unidades de cuidados intensivos. Bradley et. al, (12) analizan el uso de antimicrobianos en pacientes críticos en áreas de COVID-19, y Baiou et. al, (18) informan sobre pacientes que recibieron cefalosporinas, quinolonas o carbapenémicos como terapia empírica. Estos estudios revelan que un alto porcentaje de pacientes recibieron antibióticos, y destaca la importancia del tiempo de permanencia en la unidad de cuidados intensivos y el uso de dispositivos extracorpóreos como factores de riesgo. Las pautas de la Organización Mundial de la Salud enfatizan la necesidad de mantener estrictas medidas de bioseguridad en las unidades de cuidados intensivos (12,18).

En 2019, el Ministerio de Salud Pública del Ecuador presentó un plan nacional para la prevención y control de la resistencia antimicrobiana 2019-2023. Este plan incluye la introducción de nuevos tratamientos y la promoción de medicamentos como la colistina, que se utiliza como último recurso para tratar infecciones causadas por bacterias resistentes a carbapenémicos. También se enfoca en la concientización, la investigación, la mejora de las medidas de bioseguridad en entornos hospitalarios, el uso adecuado de antimicrobianos y el aumento del presupuesto en el sector de la salud para mejorar los métodos de diagnóstico e implementar nuevos tratamientos (11).

En conjunto con los planes antes citados, es notable que el país necesita tener una responsabilidad plena para poder orientar en la ejecución de estrategias interinstitucionales, por lo que se ha propuesto como objetivos dentro del manejo del sistema de salud en el Ecuador:

proponer políticas, programas y actividades necesarias para desarrollar, implementar y hacer cumplir el Programa Nacional de Prevención y Control de la Resistencia a los Antimicrobianos formando subcomités técnicos y grupos de apoyo con expertos en temas sobre las resistencias antimicrobianas, establecer un mecanismo de comunicación, difusión de las actividades y resultados de la gestión del comité. De acuerdo con ello, se prevé ampliar el monitoreo hospitalario de resistencias antimicrobianas dentro de hospitales para empezar a fortalecer la vigilancia y lograra ampliar la cobertura en hospitales del país (13).

En un estudio realizado en el Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga en Cuenca en 2020, Rivera et. al, (19) señalan la importancia de abordar el tiempo en el uso de los fármacos para evitar el desarrollo de resistencia bacteriana, especialmente en el tratamiento empírico antes de obtener los resultados de cultivos. El estudio identifica los microorganismos gram negativos más comunes, como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomona aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae* y *Proteus mirabilis*. Un porcentaje significativo de estas bacterias presenta resistencia a carbapenémicos debido a diversos mecanismos de producción de carbapenemasas (19,20).

Un estudio documental realizado en el Hospital Monte Sinaí en Cuenca, liderado por Merchán et. al, (21) analizó muestras de líquidos corporales y puntas de catéter en pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos. Este estudio reveló que *Klebsiella pneumoniae* era la bacteria gram negativa más frecuentemente aislada en infecciones intrahospitalarias. Sin embargo, solo un 7.7% de las bacterias aisladas en este estudio fueron sensibles a carbapenémicos (21).

Basándose en el lineamiento brindado por el Ministerio de Salud del Ecuador, Caicedo et. al, (22) realizo un estudio dentro de los años 2018 a 2019 en el Hospital General de Portoviejo (IESS), donde se analizó la resistencia que presentan las bacterias gram negativas productoras de carbapenemasas en pacientes hospitalizados, tomando muestras clínicas de heridas, tejidos, abscesos, urocultivo, hemocultivos, aspirados traqueales y punta de catéter de los pacientes que estuvieron dentro de distintas áreas estudiadas (22).

En el año 2021 se publicó un artículo realizado por Barbecho, (23) dentro del Hospital Vicente Corral Moscoso, en el cual analiza la susceptibilidad antimicrobiana en *Pseudomona aeruginosa* dando a conocer los perfiles de resistencia que presentan los objetos de estudio según procedencia a nivel intrahospitalario en los años 2015-2019.(23)

En resumen, estas investigaciones subrayan la urgencia de abordar el problema de la resistencia bacteriana, particularmente en el contexto de la pandemia de COVID-19. El uso generalizado de antimicrobianos ha aumentado la resistencia bacteriana, especialmente en bacterias gram negativas que muestran una alta resistencia a carbapenémicos. La mejora de las medidas de bioseguridad intrahospitalaria y la investigación continua son fundamentales para prevenir y abordar este problema a nivel mundial, así como para buscar nuevas opciones de tratamiento.

OBJETIVOS

Objetivo General:

- Describir la resistencia bacteriana en bacilos gram negativos asociado al uso de carbapenémicos durante la pandemia del COVID-19.

Objetivos específicos:

- Identificar los principales bacilos gram negativos implicados en infecciones durante la pandemia del COVID-19.
- Detallar la incidencia de resistencia bacteriana a bacilos gram negativos en pacientes tratados con carbapenémicos durante la pandemia del COVID-19.
- Explorar los factores que contribuyen al desarrollo de resistencia bacteriana a bacilos gram negativos en el contexto del uso de carbapenémicos durante la pandemia del COVID-19.
- Evaluar las estrategias de manejo y prevención de la resistencia bacteriana a bacilos Gram negativos relacionada con el uso de carbapenémicos en el contexto de la pandemia del COVID-19, y proponer recomendaciones para su abordaje clínico.

METODOLOGIA

Se realizará una revisión bibliográfica narrativa fundamentado en la búsqueda sistematizada de artículos originales, reporte de casos y metaanálisis sobre la resistencia bacteriana a gram negativos asociado con uso de carbapenémicos durante la pandemia del COVID- 19, debe contar con los criterios de inclusión que cumplan con fecha de publicación dentro de los últimos 5 años, revisiones bibliográficas, estudios clínicos controlados, estudios prospectivos, reposte de casos y metaanálisis, esta información se obtendrá de plataformas digitales como Pub Med, Science Direct, Elsevier, Redalyc, mediante el uso de descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y Medical Subject Headings (MeSH) : carbapenems, carbapenem – resistat enterobacter, carbapenemase, drug resistane, bacterial, drug resistance multiple bacterial,

resistencia bacteriana a antibióticos, farmacorresistencia bacteriana múltiple, carbapenémicos, coronavirus, coronavirus infections; identificados mediante la formulación de la pregunta PICO; se usaron operadores booleanos “AND/Y”, “OR/O” para la estructuración de las palabras combinadas. Se realizará una revisión inicial de los títulos y resúmenes de los estudios identificados en la búsqueda.

Se seleccionaron artículos que cumplan con los criterios de inclusión: resistencia bacteriana, gram negativos, resistencia bacteriana a carbapenémicos, antibioticoterapia en COVID-19, publicaciones dentro de los 5 últimos años, además de cumplir con distintos idiomas como inglés, español, portugués e italiano. De esta búsqueda se excluyeron artículos que contengan información sobre medicamentos antimicrobianos que no pertenezcan al grupo de carbapenémicos, bacterias gram positivas además de parásitos y hongos, revisiones bibliográficas previas a los últimos 5 años.

Dentro de la búsqueda se clasificaron los resultados por buscadores en los cuales se recolecto un total de 57 artículos que cumplen con algunos caracteres, de los cuales se descartaron 26 ya que no cumplían con los criterios específicos, teniendo en cuenta para este estudio el uso de 31 artículos para la extracción de información y análisis de datos, se interpretaran los hallazgos de la revisión en función de los objetivos específicos planteados estableciendo conclusiones basadas en la evidencia recopilada dentro de la presente revisión bibliográfica.

RESULTADOS

En el estudio elaborado por Gottesman et. al, (17) se realizaron muestreos de manera simultánea en pacientes y áreas de diferentes estaciones dentro de la Unidad de cuidados intensivos, se encontraban adultos mayores entre 63 – 82 años, sexo masculino, con comorbilidades de hipertensión arterial y diabetes mellitus, quienes fueron hospitalizados a raíz de un resultado positivo para SARS - CoV -2; agrupados en dos salas: “D” y unidad de cuidados intensivos, dentro de la sala D estuvieron pacientes sin colocación de dispositivos intravenosos centrales, mientras que en el área de cuidados intensivos los pacientes tenían catéteres centrales. El equipo investigador mantuvo una observación estricta de la correcta higiene de manos en el personal, así como de la limpieza del área estudiada. En 56 muestras de la sala D, 7 resultaron positivos para *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos, la misma se encontró en: 3 muestras positivas en el área de almacenamiento de medicamentos, 3 identificadas dentro del carro de reanimación utilizado para intubar y 1 muestra tomada de un grifo de agua. Luego de este

resultado se sumó el uso de lejía y luz ultravioleta a las medidas de limpieza, además de capacitaciones para el personal que labora en las inmediaciones de la unidad de cuidados intensivos y la sala D, debiendo tener un control estricto de las medidas de bioseguridad al ingreso de estas salas para personal de salud, quienes no podían mantener contacto con pacientes de otras salas, se incrementó el uso de ropa médica descartable sobre ropa médica no descartable, cubiertas en su totalidad por overoles descartables, siendo el uso de estos últimos específico para la visita de cada paciente con la finalidad de evitar la contaminación médico - paciente. En muestreos realizados posteriormente a la implementación de estas nuevas medidas, se obtuvieron resultados negativos controlando el brote dentro de las habitaciones (17).

Case	Patient description*	Hospital admission date	Unit on admission	Date of mechanical ventilation	Date of ICU admission	Date of first positive CRAB culture	Unit in which positive culture was taken	Unit in which CRAB was acquired	Type and site of positive CRAB culture	CRAB clinical infection	Outcome
1	76 year-old male, with HTN, DM, and HL; arrived from home	March 24, 2020	Ward D	March 25, 2020	March 27, 2020	March 27, 2020	On admission to ICU	Ward D step-up unit	Surveillance - skin	No	Died
2	82 year-old male, with HTN, DM, HL, IHD and TIA; arrived from home	March 13, 2020	Ward D	March 24, 2020	NA	March 29, 2020	Ward D step-up unit	Ward D step-up unit	Surveillance - sputum and femoral catheter tip	No	Discharged
3	81 year-old male, with PAF, HL, CKD and gout; arrived from home	March 20, 2020	Ward D	March 20, 2020	NA	March 29, 2020	Ward D step-up unit	Ward D step-up unit	Surveillance - rectum and femoral catheter tip	Yes, central line-associated bloodstream infection	Died
4	46 year-old male, with morbid obesity and DM; arrived from home	March 24, 2020	Ward D	March 25, 2020	March 26, 2020 (bed adjacent to patient 1)	March 30, 2020	ICU	ICU	Surveillance - skin	No	Discharged
5	63 year-old male, with history of cured LY; arrived from home	April 2, 2020	ICU	April 2, 2020	April 2, 2020	April 16, 2020	ICU	ICU	Clinical - sputum	Yes, ventilator-associated pneumonia	Discharged

Ilustración 2: Casos de Acinetobacter baumannii presentados en un hospital especializado en COVID-19. Gottesman T, et.al. An outbreak of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii in a COVID-19 dedicated hospital. Tel Aviv, Healthcare Infection Society. 2021.

Langford et. al, (12) realizó una investigación sistemática tomando un muestreo de 35 263 pacientes entre hospitalizados y ambulatorios con COVID-19 confirmado mediante pruebas de laboratorio, adultos varones y mujeres con 53 años como media, y una pequeña muestra de niños. Dentro de las comorbilidades que se informaron se incluyó diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular y EPOC. Evaluando el uso de medicación 19 102 pacientes recibieron antibioticoterapia como parte del tratamiento, los más frecuentes fueron fluoroquinolonas, macrólidos, inhibidores de betalactamasa, cefalosporinas y carbapenémicos. Dentro de la unidad de cuidados intensivos fue mayor el uso de antibióticos por el uso de ventilación mecánica y la presencia de coinfecciones (12).

Medrzycka Dabrowska et. al, (16) desarrollo su estudio en base a la resistencia de carbapenémicos asociado a infecciones adquiridas dentro de la unidad de cuidados intensivos en pacientes que mantenían ventilación mecánica, siendo la muestra de 32 personas hospitalizadas, al 50% se les realizó cultivos bacteriológicos, los cuales presentaron aislamientos positivos para *Klebsiella pneumoniae* y *Acinetobacter baumannii*, presentándose neumonía asociada a ventilador, así como infección del torrente sanguíneo adquiridas intrahospitalariamente, resultando resistentes a carbapenémicos causado por carbapenemasas tipo KPC (16).

Baiou et. al, (18) nos da a conocer un análisis entre las características clínicas y factores de riesgo frente a bacterias gram negativas multirresistentes en pacientes hospitalizados dentro de la unidad de cuidados intensivos con diagnóstico COVID positivo en 78 casos de 1 231 adultos varones entre 40 años con antecedentes de diabetes e hipertensión, previo a su ingreso se averiguó que 3 meses antes recibieron tratamiento a base de cefalosporinas, quinolonas o carbapenémicos. El periodo de hospitalización en el área de cuidados intensivos fue de 31,5 días, dentro de este tiempo 15 pacientes del grupo control fallecieron en los 28 primeros días posterior a su ingreso. Se realizaron cultivos en los pacientes intubados aislándose cepas gram negativas multirresistentes, pero ésta no se relacionó con las muertes previas (18).

En el estudio realizado por Merchán et. al, (21) dentro de los años 2018 al 2020 se dió a conocer que, en un total de 274 pacientes (174 mujeres y 100 hombres provenientes de distintos servicios hospitalarios), se analizaron muestras de urocultivo, hisopados, esputo, hemocultivo, aspirado bronquial y punta de catéter, obteniéndose aislamiento de *Klebsiella pneumoniae* en un 8,4% (23 pacientes), de la UCI frente a un 52,6% (144 pacientes) de consulta externa, y un 39,1% (107 pacientes) del servicio de hospitalización, realizándose además un análisis para susceptibilidad de antimicrobianos presentándose más del 90% de sensibilidad a los carbapenémicos (21).

		MECANISMO DE RESISTENCIA			TOTAL
		NEGATIVO	BLEE	KPC/BLEE	
AÑO	2018	58a 66,7%	26a 29,9%	3a 3,4%	87 100,0%
	2019	57a 62,6%	23a 25,3%	11b 12,1%	91 100,0%
	2020	62a 64,6%	27a 28,1%	7a, b 7,3%	96 100,0%
	TOTAL	177 64,6%	76 27,7%	21 7,7%	274 100,0%
SEXO	FEMENINO	125a 71,8%	40a 23,0%	9a 5,2%	174 100,0%
	MASCULINO	52b 52,0%	36b 36,0%	12b 12,0%	100 100,0%
	TOTAL	177 64,6%	76 27,7%	21 7,7%	274 100,0%

		MECANISMO DE RESISTENCIA			TOTAL
		NEGATIVO	BLEE	KPC/BLEE	
SERVICIO HOSPITALARIO	CONSULTA EXTERNA	107a 74,3%	37a 25,7%	0a 0,0%	144 100,0%
	HOSPITALIZACIÓN	43b 57,3%	24a 32,0%	8b 10,7%	75 100,0%
	NEONATOLOGÍA	15a, b 65,2%	7a 30,4%	1b 4,3%	23 100,0%
	PEDIATRÍA	7a, b 77,8%	1a 11,1%	1b, c 11,1%	9 100,0%
	UCI	5c 21,7%	7a 30,4%	11c 47,8%	23 100,0%
	TOTAL	177 64,6%	76 27,7%	21 7,7%	274 100,0%
TIPO DE MUESTRA	UROCULTIVO	104a 68,9%	40a, b 26,5%	7a, b 4,6%	151 100,0%
	ABSCESO	6a, b, c 75,0%	2a, b, c 25,0%	0a, b, c, d 0,0%	8 100,0%
	ASPIRADO BRONQUIAL	4c, d 36,4%	2a, b 18,2%	5e 45,5%	11 100,0%
	ESPUTO	14a 87,5%	1b 6,3%	1a, b, c, d 6,3%	16 100,0%
	FRAGMENTO ÓSEO	1a, b, c, d 50,0%	1a, b, c 50,0%	0a, b, c, d, e 0,0%	2 100,0%

Ilustración 3: Comparación del mecanismo de resistencia con variables. Merchán J, et. al, Mecanismos de resistencia en aislados clínicos de *Klebsiella pneumoniae*. VIVE. Revista de Investigación en Salud.2021.

Troya Carlo, (20) llevó a cabo un monitoreo local frente a *Escherichia coli* en Ecuador ciudad Santo Domingo de los Colorados, en el cual se analizó la resistencia que presentan los antimicrobianos teniendo en primer lugar a la ampicilina (51.1%), seguido de cotrimoxazol (46.2%) y ampicilina-sulbactam (44.8%); además dentro de los carbapenémicos se evidencia una baja resistencia (5%) de *Escherichia coli* (20).

	Sensible		Intermedio		Resistente	
	n	%	n	%	n	%
Cefalotina	123	63.4	4	2.1	67	34.5
Cefuroxima	152	78.3	0	0.0	42	21.7
Ceftriaxona	150	78.9	0	0.0	40	21.7
Ceftazidima	149	78.4	1	0.1	40	21.5
Cefepime	150	78.9	0	0.0	40	21.1
Aztreonam	150	78.9	0	0.0	40	21.1
Imipenem	19	95.0	0	0.0	1	5.0
Meropenem	19	95.0	0	0.0	1	5.0
Ampicilina	99	48.8	2	0.1	102	51.1
Ampicilina-sulbactam	102	52.6	5	2.6	87	44.8
Amikacina	194	99.5	0	0.0	1	0.5
Gentamicina	168	86.6	0	0.0	26	13.4
Ciprofloxacina	137	65.2	0	0.0	73	34.8
Norfloxacina	102	58.3	0	0.0	73	41.7
Ácido nalidixico	102	58.3	0	0.0	73	41.7
Nitrofurantoina	179	94.7	0	0.0	10	5.3
Fosfomicina	100	100	0	0.0	0	0.0
Tetraciclina	101	48.1	0	0.0	0	0.0
Cotrimoxazol	112	53.3	1	0.5	97	46.2

Ilustración 4: Patrones de resistencia. Troya C, et. al. Monitoreo local de resistencia a los antibióticos en *Escherichia coli* en una zona rural de Ecuador: más allá del modelo biomédico. *Practica familiar rural*. 2016.

Carvalho et. al, (24) examina en su investigación la resistencia a carbapenémicos que se presenta en bacterias gram negativas relacionada con el uso de dispositivos extracorporales en 11248 pacientes durante los periodos 2019 – 2020; aislándose muestras , en las que el 100% resultaron resistentes a carbapenem, obteniéndose los siguientes datos: *Acinetobacter baumannii* se notifica en 373 casos en el año 2019 y 805 casos durante el 2020, *Klebsiella pneumoniae* 304 y 420 respectivamente, *Pseudomona aeruginosa* 157 y 167 en cada periodo de estudio (24).

Por otro lado, en un estudio realizado en Colombia por Hurtado et. al, (25) se analizaron 23 405 aislados bacterianos, siendo 9 774 previos a la pandemia del COVID-19 y 13 631 durante la misma. Se observó que la mayoría de los aislamientos antes y durante la pandemia provenían de muestras de sangre, y la bacteria más común aislada fue *Klebsiella pneumoniae* productora

de betalactamasa amplio espectro, cuya resistencia a combinación de antibióticos disminuyó de un 32% al 24%, y frente a carbapenémicos en el mismo tipo de muestra disminuyó de 4% a 2%; para el caso de *Pseudomona aeruginosa* la resistencia a carbapenem paso de 12% a 8%, similar comportamiento se presentó en *Acinetobacter baumannii* cuya resistencia al carbapenem disminuyó de un 23% a 9%, por el contrario para *Enterococo faecium* a vancomicina se mostró un aumento significativo en la resistencia de 42% a 57%. Estos cambios en la resistencia se observaron en diferentes tipos de muestras (sangre, secreción respiratoria y líquido cefalorraquídeo) y en diferentes tipos de hospitales. Sin embargo, en los aislados de *Klebsiella pneumoniae* obtenidos de muestras respiratorias, no se observaron cambios en la resistencia al carbapenem durante los dos períodos. También se observó un aumento en el consumo de antibióticos en las unidades de cuidados intensivos (UCI) durante la pandemia, excepto para el meropenem, que disminuyó su uso. Fuera de las UCI, el consumo de todos los antibióticos seleccionados aumentó durante la pandemia, excepto el meropenem (25).

En un estudio realizado por Magnasco et. al, (26) de pacientes en la UCI COVID-19, se analizaron datos de 118 pacientes ingresados, con una media de hospitalización de 17 días, con un predominio de pacientes masculinos (74,6%) y una mediana de edad de 71 años. La mortalidad bruta en la UCI durante este período fue del 42,4%. Se observó una tasa de colonización o infección con organismos resistentes en un subconjunto de pacientes. El 10,2% estaban colonizados o infectados con *Pseudomonas aeruginosa* resistente a los carbapenémicos, el 5,1% *Cándida auris*, el 1,6% correspondiente a *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos. La mayoría de estos casos ocurrieron en la UCI de 27 camas. La mediana de tiempo desde el ingreso hasta la detección del organismo resistente varió según el patógeno. Todos los pacientes recibieron terapia antibiótica a base de meropenem con una duración estimada de 5 a 9 días desde el ingreso en UCI, se consideró como terapia empírica para tratar las superinfecciones bacterianas en el 75% de los casos. Se observó resistencia selectiva a los carbapenémicos en algunos pacientes tratados con meropenem. La mortalidad entre los pacientes con *Pseudomonas aeruginosa* resistente a los carbapenémicos fue del 41,7%, mientras que la mortalidad en pacientes con *Cándida auris* fue del 50% (26).

El siguiente estudio se llevó a cabo por Gaus et. al, (27) en una unidad de cuidados intensivos dentro de la zona rural en el Ecuador, analizando muestras de aspirado traqueal y orina, obteniendo que en *Escherichia coli* se demuestra una alta resistencia a ampicilina con un 95.4% no se evidenció resistencia a carbapenem o colistina. Para *Klebsiella pneumoniae* existe un

91.7% de resistencia a ampicilina sulbactam, y presentó sensibilidad a carbapenem, fosfomicina y colistina (27).

En un estudio Pascale y colaboradores, (28) realizado en 2 etapas, en el período 1: 1 252 pacientes ingresaron en una UCI 1 o más veces, de ellos, 766 (61,2%) varones con una media de edad 65 años. El número total de ingresos en UCI fue de 1 345; la media de estancia en UCI de 2 días y el número total de días-paciente de 7 817. En el periodo 2: 1 151 pacientes ingresaron en una UCI 1 o más veces, 724 (62,9%) hombres con una media de edad 65 años. En general, existieron 1 1 367 ingresos en la UCI, la duración media de estancia en la UCI 3 días y 8 700 días - paciente. En el subconjunto de pacientes evaluados según la duración de la ventilación mecánica (VM), los días totales de VM fueron 711 en el período 1 y 1976 en el período 2. No detectaron cambios significativos, ya sea en la tasa de incidencia o en la tendencia semanal de la colonización entre los dos periodos de estudio frente a enterobacterias productoras de carbapenemasas las muestras se tomaron por lavado o aspirado broncoalveolar (28).

Pazmiño et. al, (29) realiza un reporte de caso llevado a cabo en la ciudad de Guayaquil, en el cual se analiza a un paciente con diagnóstico de neumonía por SARS-COV2 asociado a *Klebsiella pneumoniae* multirresistente debido al uso de ventilación mecánica invasiva en UCI, para detectar el tipo de bacteria presente se realizó toma de muestras mediante cultivo de secreción traqueal y hemocultivo, dentro de la interpretación de susceptibilidad antimicrobiana del hemocultivo confirmado por el Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública con resultado resistente a meropenem, ertapenem, imipenem y sensible a gentamicina, amikacina por lo que se sugirió terapia combinada en este caso. (29)

Dawaher y colaboradores, (30) realizaron un estudio en la ciudad de Quito, en 240 pacientes adultos, hospitalizados que presentaron sobreinfección bacteriana entre enero y diciembre de 2021 con diagnóstico previo COVID-19. La media de edad fue 55 años y predominó el sexo masculino en un 68,75%. La media de estancia hospitalaria fue de 24 días. Se evidenció en el 55% de los casos neumonía asociada a ventilación mecánica, seguido de pacientes que presentaban infecciones urinarias asociadas al uso de catéteres vesicales con un 43.75%. Las bacterias más frecuentes fueron *Klebsiella pneumoniae complex* productora KPC (24,17%), *Klebsiella pneumoniae complex* productora ESBL (17,92%) y *Pseudomona aeruginosa* resistente a carbapenémicos (13,75%). Los esquemas de antibióticos empíricos más utilizados constaron de la asociación de carbapenémico, glicopéptido y aminoglucósido (56,09%) y los dirigidos (38,55%). Se demostró en la mayoría de los casos analizados la bacteriemia

ocasionada por el uso de catéter venoso central, además del uso de colistina asociado a otros antibióticos como terapia dirigida, fueron predictores independientes de mortalidad. En esta serie encontramos que en pacientes con COVID-19 y sobreinfección bacteriana, la edad, la bacteriemia relacionada con uso de catéter venoso central y el uso de colistina, fueron predictores independientes de no supervivencia. Los microorganismos más frecuentemente aislados fueron las enterobacterias productoras de ESBL y KPC y los bacilos gram negativos no fermentadores resistentes a carbapenémicos (30).

En el Hospital Homero Castanier Crespo en la ciudad de Azogues, Ochoa y colaboradores, (31) llevaron a cabo un estudio retrospectivo, descriptivo, dentro de los años 2020 - 2021, donde se analizaron 70 muestras de secreción endotraqueal de pacientes hospitalizados en el área de cuidados intensivos con ventilación mecánica que se diagnosticaron previamente de COVID-19. El 71,4 % presentó infecciones asociadas por intubación, la toma de muestras para análisis se realizó por medio de lavado bronquial mediante aspiración. Con respecto a la población del estudio, los varones representaron el 80 %, la edad promedio fue 56 años. El 66 % de pacientes procedía de la provincia del Cañar. El 40 % de la muestra estudiada no presentó antecedentes de morbilidad alguna, en cambio la población restante presentó hipertensión arterial representó 22 % y diabetes mellitus con 20 % fueron las principales comorbilidades asociadas. El microorganismo con mayor incidencia fue *Klebsiella pneumoniae* productora de beta lactamasas y resistentes a carbapenémicos con el 90 % (31).

Existen estudios realizados en el Ecuador donde utilizan las mismas variables planteadas en la metodología de este trabajo como resistencia a carbapenémicos, gram negativos, resistencia bacteriana a gram negativos dentro de la unidad de cuidados intensivos; pero no se asocian a COVID-19 a pesar de ser publicaciones estudiadas dentro de los años de pandemia. Dentro de ellos, se encuentra un estudio llevado a cabo dentro del Hospital General de Portoviejo IESS por Caicedo et. al, (22) quien realiza un análisis de bacterias gram negativos productoras de carbapenemasas aisladas en pacientes hospitalizados en esta institución, se eligieron resultados en los que se encontraba datos de resistencia a los antibióticos carbapenémicos (imipenem, meropenem) en bacilos gram negativos productoras de carbapenemasas. En el estudio de frecuencia se demostró que, dentro de 1 139 aislamientos, 43 (4%) fueron cepas productoras de carbapenemasas, mientras que 1 096 (96%) fueron cepas no productoras de carbapenemasas. Las áreas hospitalarias de procedencia de las muestras en las que se aislaron las bacterias que producían enzimas productoras de carbapenemasas fueron: área de hospitalización (hombres) 27 muestras (62,8%), hospitalización (mujeres) 13 muestras (30%) y área de UCI con un total

de 3 muestras (7%). Los microorganismos que se aislaron con mayor frecuencia dentro de estas áreas fueron: *Klebsiella pneumoniae* 26 (60%), *Acinetobacter baumannii* 9 (21%); *Pseudomona aeruginosa* 6 (14%), y *Klebsiella oxytoca* 2 (5%) (22).

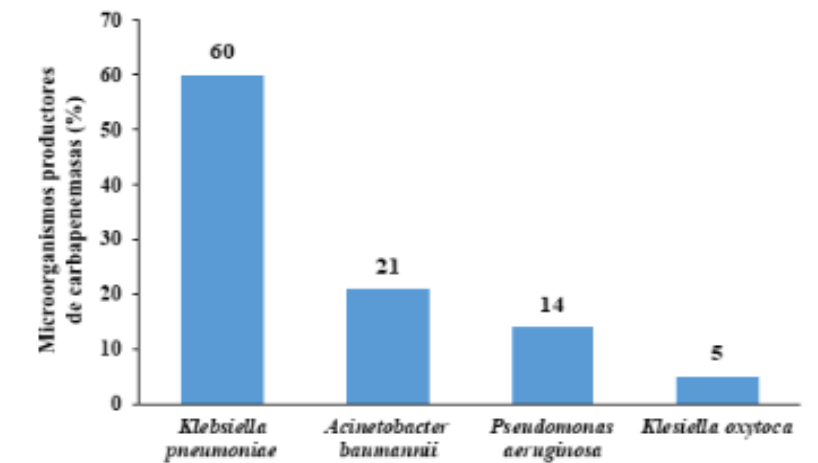


Ilustración 5: Frecuencia de microorganismos productores de carbapenemasas. Caicedo SM, Pachay JW, Guerrero JJ. Bacterias Gram-negativas productoras de carbapenemasas aisladas de pacientes hospitalizados del Hospital IESS Portoviejo, Ecuador. QhaliKay, 2023

Frecuencia de microorganismos productores de carbapenemasas. Caicedo SM, Pachay JW, Guerrero JJ. Bacterias Gram-negativas productoras de carbapenemasas aisladas de pacientes hospitalizados del Hospital IESS Portoviejo, Ecuador. QhaliKay, 2023

Los hombres se vieron más afectados con 30 pacientes infectados (70%), mientras que en el sexo femenino se presentaron 13 aislamientos (30%). Los pacientes con edades mayores a 61 años presentaron un 65% de infecciones por estos microorganismos multidrogoresistentes (22).

Dentro del hospital Vicente Corral Moscoso en la ciudad de Cuenca se realizó una investigación dirigida por Barbecho (23), en el que se investigó durante los años 2015 - 2019 cuáles son los gérmenes gram negativos aislados más prevalentes en el hospital, teniendo como resultado para *Pseudomona aeruginosa* ocupando el tercer y cuarto lugar en frecuencia de aislamientos. En el servicio de microbiología se analizaron 678 aislados compatibles al género *Pseudomona*, presentes predominantemente en el género masculino en el servicio de hospitalización; se incluyeron las especialidades de cirugía, clínica y ginecología; en donde la especie *Pseudomona aeruginosa* es la más frecuente. Sin embargo, a pesar del número reducido de aislados en esputo, tracto respiratorio superior e inferior fueron categorizados como multidrogoresistentes (36,3 %) (23).

Germen aislado	Sin resistencia	MDR n= 147	XDR n= 29	Total
Pseudomona aeruginosa	90,4%	90,0%	100,0%	97,3%
Otras especies de Pseudomona	9,6%	10,0%	0,0%	9,3%
Tipo de muestra				
Secreciones	33,7%	38,0%	55,2%	35,5%
Espudo	31,1%	19,3%	0,0%	27,1%
Orina	11,8%	9,3%	24,1%	11,8%
Tracto Respiratorio Inferior	8,4%	16,7%	3,4%	10,0%
Tracto Respiratorio Superior	3,8%	7,3%	3,4%	4,6%
Sangre	3,8%	6,0%	3,4%	4,3%
Líquidos biológicos	4,2%	1,3%	3,4%	3,5%
Punta de catéter	3,2%	2,0%	6,9%	3,1%
Servicio Hospitalarios				
Hospitalización Adultos	28,7%	44,0%	62,1%	33,5%
Pediatría	23,0%	10,0%	0,0%	19,2%
Consulta externa	21,8%	13,3%	0,0%	19,0%
Emergencia	16,8%	14,7%	3,4%	15,8%
Unidad de Cuidados Intensivos	9,6%	18,0%	34,5%	12,5%

Ilustración 6: Relación entre aislamiento con cepas multirresistentes y extremo drogo resistentes. Barbecho V. Susceptibilidad antimicrobiana en Pseudomona spp., en el Hospital General Docente Cuenca – Ecuador. VIVE Revista de Investigación en Salud. 2021.

Relación entre aislamiento con cepas multirresistentes y extremo drogo resistentes. Barbecho V. Susceptibilidad antimicrobiana en Pseudomona spp., en el Hospital General Docente Cuenca – Ecuador. VIVE Revista de Investigación en Salud. 2021.

Los niveles de concentración inhibitoria mínima para los siguientes medicamentos permanecieron estables durante enero de 2015 y diciembre de 2019 para: ciprofloxacina, gentamicina e imipenem; dentro de los carbapenémicos: meropenem frente a imipenem fue más estable. Los casos en los que se presentó resistencia a los carbapenémicos fueron debido a otros mecanismos; entre estos destaca la impermeabilidad de membrana, afectando principalmente a imipenem dentro de esta familia de antimicrobianos (23).

DISCUSION

Dentro de este análisis bibliográfico se pueden comprender varios factores favorecedores a la resistencia bacteriana, dentro de las unidades de cuidados intensivos se vio que los pacientes con uso de ventilación mecánica causado por neumonías asociadas a diagnóstico de COVID-19, presentaron más riesgo de contraer infecciones bacterianas causadas por grupos gram negativos como en el caso que menciona Ochoa y Dawaher, (30,31) en sus estudios

respectivamente realizados en Ecuador, Dawaher, (30) demuestra la sobreinfección causada por ventilación mecánica en pacientes que permanecieron hospitalizados en UCI con diagnóstico previo de COVID-19, y Ochoa, (31) concuerda en su análisis, con el 71.3% de pacientes intubados con sobreinfección por bacterias gram negativas. En ambos estudios se observó pacientes con estancia prolongada en UCI, pacientes afectados fueron de sexo masculino sobre los 55 años, en ambos casos se encontraban sometidos a soporte de ventilación mecánica, para su análisis se tomó muestras de lavado bronquial para cultivo las bacterias aisladas, en la mayoría de los casos se vio un resultado para *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomona aeruginosa* resistente a carbapenem; Ochoa, (31) a pesar de que su grupo de estudio tenía comorbilidades como hipertensión arterial o diabetes mellitus no se vio significancia al relacionar con las sobreinfecciones presentadas dentro de la unidad de cuidados intensivos (30,31).

En los siguientes estudios, a pesar de que en su estudio no se cuenta con pacientes diagnosticados de COVID-19, lleva los mismos puntos observacionales que los estudios realizados por Ochoa y Dawaher, (30,31) ya que los pacientes del estudio de Barbecho, (23) muestra que las infecciones causadas por grupos gram negativos ocurrieron en pacientes masculinos del área de hospitalización adultos con un aislamiento de *Pseudomona aeruginosa*, se tomaron muestras de esputo y de tracto respiratorio superior e inferior con aislamientos para bacterias multidrogaresistentes, dentro del área de UCI las bacterias aisladas resultaron tener una prevalencia del 29,2% para resistencia a carbapenémicos (23). De igual manera Caicedo, (22) analizo la prevalencia de bacterias gram negativas productoras de carbapenemasas aislada en pacientes del Hospital General Portoviejo, donde se ve afectado mayoritariamente pacientes masculinos sobre los 60 años de edad, aquí mencionan que las comorbilidades fueron un inconveniente al momento de recibir tratamiento, dentro de las muestras tomadas un total de 1 139 resultaron positivas para gram negativos productoras de carbapenemasas, teniendo como microorganismo más común *Klebsiella pneumoniae* 26 (60 %), *Acinetobacter baumannii* 9 (21 %); *Pseudomona aeruginosa* 6 (14 %), y *Klebsiella oxytoca* (5 %) (22).

Según lo indicado por Gottesman, estudio llevado a cabo en Israel y Magnasco con su publicación en Italia, (17,26) se analiza la duración de la hospitalización, la inserción de catéteres venosos, pacientes con intubación endotraqueal y prácticas de bioseguridad, ambas investigaciones han registrado la presencia de bacterias gram negativas resistentes a carbapenémicos, entre ellas *Pseudomona aeruginosa*, *Cándida auris*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* cumplen con una estancia de hospitalización en área UCI

de 42 días (17,26). Además, Magnasco (17) tiene como factor adicional el uso de carbapenémicos en los pacientes que ingresaban a UCI desde su ingreso previo a la realización de cultivos.

El estudio de Baiou (18) se centró en pacientes masculinos con edad promedio de 40 años y comorbilidades como hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo II. Estos pacientes, tras dar positivo por COVID-19, experimentaron una estadía prolongada en UCI con asistencia de ventilación mecánica. En este contexto, se recolectaron muestras para cultivo microbiológico, lo que reveló la presencia de cepas de bacterias Gram negativas con multiresistencia a los antimicrobianos, la que no evidenció un vínculo entre estas resistencias y el fallecimiento de los pacientes durante el período de estudio. De manera análoga, Medrzycka Dabrowska et. al, (16) encontró resistencia a carbapenémicos en pacientes de cuidados intensivos y ventilación mecánica en cepas de *Klebsiella pneumoniae* y *Acinetobacter baumannii*, mientras que Carvalho (24) confirmó la presencia de bacterias gram negativas resistentes a carbapenémicos como *Klebsiella pneumoniae* y *Acinetobacter baumannii*, en catéteres venosos centrales de pacientes en unidades de cuidados intensivos, subrayando la importancia de estos dispositivos como posibles fuentes de infección (16–18,24,26).

Con base en el análisis del estudio llevado a cabo por Hurtado (25) en Colombia, se investigó el uso de antibióticos desde 2018 hasta 2020, así como su utilización en el tratamiento de COVID-19 dentro de UCI. Este estudio reveló que, durante la pandemia se incrementó el uso de antibióticos en los servicios de UCI y hospitalización, pero las resistencias disminuyeron al no realizar terapias empíricas y mantener terapias combinadas de antibióticos. Con el estudio de Troya y Gaus, (20,27) se pone en evidencia que mientras menos líneas de antibióticos se empleen en la terapia antimicrobiana se presentara una mayor susceptibilidad de las bacterias frente a antibióticos de amplio espectro, esto debido especialmente al poco acceso a este tipo de medicamentos que existe en las áreas rurales frente a los que se presentan en las grandes urbes, ciudades en las que se evidencia un mayor acceso a la utilización de antimicrobianos de amplio espectro (20,25,27).

Magnasco, (26) Dawaher y colaboradores, (30) concuerdan en sus resultados que para abordar una terapia antimicrobiana que reduzca la mortalidad al alta hospitalaria es necesario reducir la prolongación de las terapias empíricas, promoviendo la obtención precoz de resultados de cultivos microbiológicos así como el mejorar los estándares de bioseguridad en las instalaciones destinadas al cuidado de pacientes con hospitalizaciones de larga duración.

En otros estudios, como el realizado por Merchán (21), en el que posterior al análisis de las muestras de cultivos, se demostró que *Klebsiella pneumoniae* mostró una sensibilidad superior al 90% frente a los carbapenémicos en 274 pacientes. De manera similar Troya (20) menciona una disminución de la resistencia a los carbapenémicos en Ecuador, en el análisis llevado a cabo por el equipo de investigación Gaus (27) en una zona rural y utilizando muestras de aspirado traqueal y de orina recogidas en la UCI, se encontró que frente a *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, estas bacterias presentaron una sensibilidad del 95% a los carbapenémicos. Esto se debe a que la mayoría de los resultados de los cultivos mostraron resistencia a la ampicilina (20,21,27).

CONCLUSIONES

Como resultado de esta revisión y la obtención de los datos encontrados permitieron evidenciar que los bacilos gram negativos con mecanismos de resistencia a los carbapenémicos con mayor frecuencia en aislamiento fueron *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomona Aeruginosa*, los mismos que se encuentran implicados en sobreinfecciones durante la pandemia del COVID-19, en los pacientes con diagnóstico de SARS- CoV- 2 positivo que por complicaciones en su mayoría asociado a neumonía o síndrome de distrés respiratorio agudo tuvieron que ingresar en unidad de cuidado intensivo.

La incidencia para describir la resistencia a carbapenémicos se ha elevado debido a un mayor uso de antibióticos en general dentro de los servicios UCI y hospitalización frente a infecciones producidas por bacterias gram negativas en pacientes COVID 19, además los pacientes con estancias hospitalarias prolongadas se ven expuestos a colonizaciones por microorganismos multirresistente, lo que conlleva a un riesgo mayor de contraer infecciones por bacilos gram negativos productores de carbapenemasas, siendo también factores importantes ser de sexo masculino, estar en un rango de edad entre 40 a 65 años de edad, situación preocupante ya que estos pacientes son más susceptibles y con comorbilidades que dificulta el tratamiento de estos microorganismos, aumentando significativamente el riesgo de mortalidad debido a la falta de antibióticos que afecten de manera efectiva a este grupo de bacterias, esto provoca un incremento en el número de días de estancia hospitalaria, costos económicos tanto para la institución como para los familiares y el incremento de morbimortalidad de estos pacientes.

El uso excesivo de antibióticos sin justificación clínica puede contribuir a la resistencia bacteriana en ambientes ambulatorios y hospitalarios. Es esencial fortalecer las medidas de

prevención de infecciones y controlar la propagación de estas cepas resistentes en entornos de atención crítica, para lo cual es necesario una comprensión de los mecanismos de resistencia bacteriana para el desarrollo de estrategias terapéuticas efectivas. Además se destacó los desafíos adicionales que enfrentan las instituciones de salud en la era postCOVID-19 en relación con la resistencia a los carbapenémicos y el consumo de antimicrobianos.

RECOMENDACIONES

Es necesario realizar una gestión rigurosa y eficaz de los recursos antimicrobianos, así como la importancia de mantener medidas de bioseguridad adecuadas en entornos hospitalarios, particularmente en casos de pacientes con prolongadas estancias en unidades de cuidados intensivos. Estas investigaciones subrayan la importancia de la prescripción adecuada de antibióticos en pacientes con COVID-19.

BIBLIOGRAFIA

1. Wu X, Zhong G, Wang H, Zhu J. Temporal association between antibiotic use and resistance in Gram-negative bacteria. *Braz J Biol* [Internet]. 2023 [citado 26 de octubre de 2023]; 83: e239323. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-69842023000100237&tlng=en
2. Mòdol Deltell JM, Álvarez Martins M, Méndez Hernández M, Giménez Pérez M. Política de antibióticos: irrupción de los programas de optimización del uso de antimicrobianos (PROA). *Medicina Clínica* [Internet]. 2018 [citado 26 de octubre de 2023];150(11):443-9. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025775317308989>
3. Jorge L, Lauricella MC, Klajn D, Molina AM, Valle SD, Rodriguez VM. Programa de optimización del uso de antimicrobianos durante la pandemia de COVID-19. *Medicina (B. Aires)* [Internet]. 2022 [citado 2023 Oct 30] ; 82(5): 641-646. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802022000900641&lng=es.
4. Yu H, Han X, Pérez DQ. La humanidad enfrenta un desastre: la resistencia antimicrobiana. *Rev haban cienc méd* [Internet]. 2021 [citado 26 de octubre de 2023];20(3):e3850. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/38505>.
5. González PB. Detección de β -lactamasas de espectro extendido en *Escherichia coli* aisladas de ecosistemas dulceacuícolas de La Habana. *Rev Cubana Med Trop* [Internet]. 2021 [citado 2023 Oct 26] ; 73(2): e577. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602021000200003&lng=es. Epub 01-Ago-2021
6. Tamayo-Contreras HL, Campos-Altamirano MSL, Baca-Choque YC, Bazán-Tanchiva L, Neyra-Rivera CD. Multirresistencia en *Escherichia coli* asociada a Betalactamasas de Espectro Extendido en urocultivos obtenidos en pacientes de una provincia de la Amazonía Peruana. *Rev Cuerpo Med HNAAA* [Internet]. 2021 [citado 26 de octubre de 2023];14(4):501-5. Disponible en: <http://cmhnaaa.org.pe/ojs/index.php/rcmhnaaa/article/view/1457>

7. Meletis G. Carbapenem resistance: overview of the problem and future perspectives. *Therapeutic Advances in Infection* [Internet]. 2016 [citado 26 de julio de 2023];3(1):15-21. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2049936115621709>
8. Clancy CJ, Buehrle DJ, Nguyen MH. PRO: The COVID-19 pandemic will result in increased antimicrobial resistance rates. *JAC-Antimicrobial Resistance* [Internet]. 2020 [citado 11 de septiembre de 2023];2(3):dlaa049. Disponible en: <https://academic.oup.com/jacamr/article/doi/10.1093/jacamr/dlaa049/5872561>
9. Elshamy AA, Aboshanab KM. A review on bacterial resistance to carbapenems: epidemiology, detection and treatment options. *Future Science OA* [Internet]. 2020 [citado 26 de octubre de 2023];6(3):FSO438. Disponible en: <https://www.future-science.com/doi/10.2144/fsoa-2019-0098>
10. Montesinos CM, Miranda JJ. Desafíos para la salud global post- covid: resistencia bacteriana PFR [Internet]. 2022 [citado 27 de julio de 2023];7(3). Disponible en: <https://practicafamiliarrural.org/index.php/pfr/article/view/247>
11. Ministerio de Salud Pública del Ecuador, Plan Nacional para la prevención y control de la resistencia antimicrobiana; Quito, Viceministerio de Gobernanza y Vigilancia de la Salud, 2019. Disponible en: <http://salud.gob.ec/>.
12. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Soucy JPR, Westwood D, et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection* [Internet]. 2021 [citado 27 de julio de 2023];27(4):520-31. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X20307783>
13. Goyes-Baca MJ, Sacon-Espinoza MR, Poveda-Paredes FX. Manejo del sistema de salud de Ecuador frente a la resistencia antimicrobiana. 2023 [citado 26 de octubre de 2023]; Disponible en: <https://zenodo.org/record/7545370>
14. Knight GM, Glover RE, McQuaid CF, Olaru ID, Gallandat K, Leclerc QJ, et al. Antimicrobial resistance and COVID-19: Intersections and implications. *eLife* [Internet]. 2021 [citado 11 de septiembre de 2023];10:e64139. Disponible en: <https://elifesciences.org/articles/64139>

15. Vera Carrasco O. MANEJO Y TRATAMIENTO ACTUAL DEL COVID-19. RESUMEN DE CONFERENCIA. En Cuadernos; 2020. p. 73-81. (2; vol. 61).
16. Mędrzycka-Dąbrowska W, Lange S, Zorena K, Dąbrowski S, Ozga D, Tomaszek L. Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infections in ICU COVID-19 Patients—A Scoping Review. JCM [Internet]. 2021 [citado 26 de julio de 2023];10(10):2067. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/10/2067>
17. Gottesman T, Fedorowsky R, Yerushalmi R, Lellouche J, Nutman A. An outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a COVID-19 dedicated hospital. Infection Prevention in Practice [Internet]. 2021 [citado 27 de julio de 2023];3(1):100113. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2590088921000019>
18. Baiou A, Elbuzidi AA, Bakdach D, Zaqout A, Alarbi KM, Bintaher AA, et al. Clinical characteristics and risk factors for the isolation of multi-drug-resistant Gram-negative bacteria from critically ill patients with COVID-19. Journal of Hospital Infection [Internet]. 2021 [citado 27 de julio de 2023];110:165-71. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0195670121000475>
19. Rivera Ullauri MV, Quintana Hernández H. Resistencia Antimicrobiana. Rev Med HJCA [Internet]. 2021 [citado 27 de julio de 2023];13(1):11-4. Disponible en: <https://revistamedicahjca.iess.gob.ec/ojs/index.php/HJCA/article/view/642>
20. Troya C, Herrera D, Guevara A, Obregón M, Gaus D, Larcos D, et al. MONITOREO LOCAL DE RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS EN *ESCHERICHIA COLI* EN UNA ZONA RURAL DE ECUADOR: MÁS ALLÁ DEL MODELO BIOMÉDICO. PFR [Internet]. 2016 [citado 27 de julio de 2023];1(1). Disponible en: <http://saludrural.org/index.php/saludrural/article/view/128>
21. Merchán Reyes JJ, Gerardo Ortiz J. Mecanismos de resistencia en aislados clínicos de *Klebsiella pneumoniae*. revistavive [Internet]. 2021 [citado 27 de julio de 2023];4(12):443-56. Disponible en: <http://revistavive.org/index.php/revistavive/article/view/123>
22. Caicedo Loor S, Guerrero Loor JJ, Pachay Solórzano JW. Bacterias Gram negativas productoras de carbapenemasas aisladas de pacientes hospitalizados del Hospital General Portoviejo, Ecuador. QhaliKay Rev Cienc Salud [Internet]. 15 de enero de 2023 [citado 26

- de octubre de 2023];7(1). Disponible en: <https://revistas.utm.edu.ec/index.php/QhaliKay/article/view/5221>
23. Barbecho Coraisaca DV. Susceptibilidad antimicrobiana en *Pseudomona* spp., en el Hospital General Docente Cuenca-Ecuador. *revistavive* [Internet]. 13 de diciembre de 2021 [citado 26 de octubre de 2023];4(12):484-99. Disponible en: <http://revistavive.org/index.php/revistavive/article/view/126>
24. De Carvalho Hessel Dias VM, Tuon F, De Jesus Capelo P, Telles JP, Fortaleza CMCB, Pellegrino Baena C. Trend analysis of carbapenem-resistant Gram-negative bacteria and antimicrobial consumption in the post-COVID-19 era: an extra challenge for healthcare institutions. *Journal of Hospital Infection* [Internet]. 2022 [citado 26 de julio de 2023];120:43-7. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0195670121004096>
25. 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. *Revista Panamericana de Salud Pública* [Internet]. 19 de abril de 2023 [citado 13 de agosto de 2023];47: 1. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/57312>
26. Magnasco L, Mikulska M, Giacobbe DR, Taramasso L, Vena A, Dentone C, et al. Spread of Carbapenem-Resistant Gram-Negatives and *Candida auris* during the COVID-19 Pandemic in Critically Ill Patients: One Step Back in Antimicrobial Stewardship *Microorganisms* [Internet]. 3 de enero de 2021 [citado 13 de agosto de 2023];9(1):95. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2076-2607/9/1/95>
27. Gaus D, Larco D. La epidemiología microbiológica de una unidad rural de cuidados intensivos en Ecuador. *PFR* [Internet]. 2021 [citado 13 de agosto de 2023];6(1). Disponible en: <https://practicafamiliarrural.org/index.php/pfr/article/view/191>
28. Pascale R, Bussini L, Gaibani P, Bovo F, Fornaro G, Lombardo D, et al. Carbapenem-resistant bacteria in an intensive care unit during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: A multicenter before-and-after cross-sectional study. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2022 [citado 27 de octubre de 2023];43(4):461-6. Disponible en:

https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0899823X21001446/type/journal_article

29. Pazmiño Gómez BJ, Rodas Pazmiño JP, González Quinde GS, Guevara Viejó JF, Merejildo Amaguaña MJ, Rodas Neira ÉI, et al. Multidrug-Resistant *Klebsiella pneumoniae* in a Patient with SARS-Cov-2 Pneumonia in an Intensive Care Unit in Guayaquil, Ecuador: A Case Report. *Am J Case Rep* [Internet]. 2022 [citado 27 de octubre de 2023];23. Disponible en: <https://www.amjcaserep.com/abstract/index/idArt/936498>
30. Dawaher Dawaher JE, Salazar Montesdeoca R, Aguayo-Moscoso S, Bonilla Poma W, Vélez-Páez JL. COVID-19 and bacterial superinfections: clinical and microbiological profiles, and determinants of mortality in a reference center in Quito, Ecuador. *Investigación Clínica* [Internet]. 2023 [citado 27 de octubre de 2023];64(3):355-67. Disponible en: <https://www.produccioncientificaluz.org/index.php/investigacion/article/view/40769/46577>
31. Ochoa Yumbla C, Ordóñez Ojeda D, Alvarado Alvarado M, Ramírez Coronel A. Infección bacteriana asociada a ventilación mecánica en pacientes de UCI-COVID-19 del Hospital Homero Castanier Crespo. *INSPILIP* [Internet]. 2022 [citado 27 de octubre de 2023];1-7. Disponible en: <https://www.inspilip.gob.ec/index.php/inspi/article/view/295>



AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Karen Analis Zabala Aleman portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 0106786890. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación "RESISTENCIA BACTERIANA A BACILOS GRAM NEGATIVOS ASOCIADO CON USO DE CARBAPENÉMICOS DURANTE LA PANDEMIA DE COVID 19. REVISIÓN BILIOGRÁFICA" de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 10 de noviembre de 2023

F:

Karen Analis Zabala Aleman
C.I. 0106786890