



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado e Investigación
Programa de Residencia de Medicina Interna
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

TÍTULO:

Impacto de la Pandemia de Covid-19 Sobre la Prescripción de Antibióticos en un Hospital de Tercer Nivel en la Ciudad De México: Un Estudio de Series de Tiempo Interrumpidas.

TESIS

Que para optar por el grado de:
Médico Especialista en Medicina Interna

PRESENTA:

Dra. Ivonne Hurtado Diaz de León

TUTOR PRINCIPAL:

Dr. José Sifuentes Osornio

Director General

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR:

Dr. Edgar Ortiz Brizuela

Dirección de Medicina

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. Alfonso Gulias Herrero

Dirección de Medicina

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Ciudad de México, agosto 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TÍTULO
Impacto de la Pandemia de Covid-19 Sobre la Prescripción de Antibióticos en un Hospital de Tercer Nivel en la Ciudad De México: Un Estudio de Series de Tiempo Interrumpidas.

Dr. Sergio Ponce de León Rosales

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. José Sifuentes Osornio

Director de Tesis de Medicina Interna

Dirección General

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. Edgar Ortiz Brizuela

Codirector de Tesis de Medicina Interna

Médico Investigador, Dirección de Medicina

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. Alfonso Gulias Herrero

Codirector de Tesis de Medicina Interna

Profesor Titular del Curso de Medicina Interna

Subdirector de Servicios Médicos

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

ÍNDICE

RESUMEN	4
MARCO TEÓRICO	5
METODOLOGÍA	6
OBJETIVOS	6
HIPÓTESIS	7
DISEÑO DEL ESTUDIO	7
ANÁLISIS DE SERIES TEMPORALES INTERRUMPIDAS	7
RESULTADOS	9
ANÁLISIS DESCRIPTIVO	9
ANÁLISIS DE SERIES TEMPORALES INTERRUMPIDAS	15
DISCUSIÓN	49
CONCLUSIONES	50
REFERENCIAS	51

RESUMEN

Introducción: Una de las principales causas de la resistencia antimicrobiana es el consumo inadecuado de antibióticos. En los últimos años, el mundo se ha visto afectado por el surgimiento de enfermedades con potencial pandémico, dentro de los cuales destaca la enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19). Al ser una enfermedad con síntomas predominantemente respiratorios, los pacientes con COVID-19 son frecuentemente tratados con antibióticos. Se desconoce el efecto de la pandemia de COVID-19 sobre el uso hospitalario de antibióticos en nuestro medio.

Objetivos: Estimar el efecto de la pandemia de COVID-19 sobre consumo de antibióticos (global, individual, por familia y por tipo de cobertura) en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ).

Metodología: Realizamos un estudio ecológico de series temporales en el cual analizamos la información sobre el consumo total de antimicrobianos documentada por el departamento de farmacia del INCMNSZ, desde el 1° de enero del año 2004 hasta el 1° de enero del año 2022. Creamos series temporales de consumo antimicrobiano, el cual se midió mensualmente en dosis diarias definidas (DDD) y se estandarizó por la tasa de ocupación hospitalaria (DDD/100 días cama / mes). Para evaluar el impacto de la pandemia de COVID-19 controlando por la tendencia previa del consumo de antibióticos, realizamos un análisis de series de tiempo interrumpido, dividiendo el período de estudio en post- y pre-COVID-19 (1° de marzo 2020 al 31 de diciembre de 2021 y previo al 1° de marzo de 2020, respectivamente) y empleando modelos de regresión quasi-Poisson segmentados. Los errores estándar de los coeficientes de estos modelos fueron calculados usando el método de Newey West.

Resultados: Durante el período de estudio entre el 1° de enero de 2004 y el 31 de diciembre de 2021, hubo un total de 1,064,805 días cama hospitalaria; 981,024 correspondieron al período pre-COVID-19 y 83,781 al período post-COVID-19. Asimismo, durante el período de estudio, se consumió un total de 1,201,109 DDDs de antibióticos; 1,114,754 DDDs correspondieron al período pre-COVID-19 y 86,355 al período post-COVID-19. Inmediatamente posterior a la conversión del instituto en un hospital de atención exclusiva de COVID-19, se observó una reducción significativa en el consumo total de antibióticos (IRR, 0.1 [95% CI, 0.04, 0.23]), beta-lactámicos (IRR, 0.04 [95% CI, 0.01, 0.14]), y carbapenémicos (IRR, 0.00 [95% CI, 0.00, 0.03]). Por otro lado, después de controlar la tendencia de consumo previa, observamos un incremento sostenido en el uso total de antibióticos (IRR, 1.01 [95% CI, 1.01, 1.01]), carbapenémicos (IRR, 1.02 [95% CI, 1.01, 1.03]), y beta-lactámicos (IRR, 1.01 [95% CI, 1.01, 1.02]).

Conclusiones: Inmediatamente posterior a la conversión del instituto en un hospital de atención exclusiva de pacientes con COVID-19. No obstante, esta reducción no se mantuvo sobre el tiempo. En el contexto de futuros brotes epidémicos, se requiere implementar de manera temprana estrategias para el control del consumo de antibióticos, así como para la prevención de infecciones nosocomiales.

MARCO TEÓRICO

La resistencia antimicrobiana es un problema de salud pública de carácter global, con impacto negativo tanto en el ámbito sanitario como en el económico (1). Se estima que, en el año 2019, cerca de 1.27 millones de personas murieron como consecuencia de la resistencia antimicrobiana, ocasionando más muertes que el VIH y la malaria, dos enfermedades que históricamente han sido prioritarias en salud global (2). De no implementarse ninguna acción que contrarreste o prevenga los efectos nocivos de la resistencia antimicrobiana, para el año 2050 podrían haber ocurrido un total de 300 millones de muertes atribuibles a esta problemática (3).

Para que se desarrolle resistencia a los antimicrobianos se requiere de dos factores: 1) variabilidad genética (la cual es inherente a los microorganismos), y 2) la exposición a los antimicrobianos. Por lo tanto, para prevenirla, es necesario el uso apropiado de los antibióticos, el cual es definido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un “uso costo efectivo que maximiza el efecto terapéutico y minimiza la toxicidad y el desarrollo de resistencia.” (4). No obstante, en las últimas décadas el consumo de antibióticos ha incrementado de manera importante. Según un estudio publicado en la revista *Lancet Planetary Health*, entre los años 2000 y 2018, el uso de antimicrobianos incrementó en un 46% a nivel mundial (5). Existen múltiples desencadenantes que pueden explicar dicho incremento, dentro de ellos destacan factores ambientales como el uso de antimicrobianos en la industria ganadera o en la agricultura; la redistribución global de enfermedades previamente endémicas a ciertas áreas (p.ej. dengue); el interés manifiesto por las compañías farmacéuticas por su venta y uso; entre muchos otros (1).

Otro factor relacionado con el uso indiscriminado de antimicrobianos es la falsa percepción comunitaria sobre la eficacia del tratamiento antibiótico en el manejo del resfriado común (6). De hecho, según estudios realizados en países con economías avanzadas, la mayor parte del consumo médico de antibióticos ocurre en la atención primaria, principalmente en pacientes con infecciones de vías respiratorias superiores de los cuales una proporción importante es innecesaria (7). En los últimos años, el mundo se ha visto afectado por el surgimiento de enfermedades con potencial pandémico, dentro de los cuales destaca la enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19). Al ser una enfermedad con síntomas predominantemente respiratorios, los pacientes con COVID-19 son frecuentemente tratados con antibióticos. Sin embargo, el uso de antibióticos en este contexto es frecuentemente inadecuado debido a que las co-infecciones bacterianas primarias o secundarias son poco frecuentes (~ 3,5% y ~ 14,3%, respectivamente) (8).

Por lo anterior, es esperable que la pandemia de COVID-19 tenga efectos negativos en el consumo global de antimicrobianos y, por ende, en las tasas de resistencia a antimicrobianos. Esta teoría se encuentra apoyada por las tasas elevadas del uso de antibióticos reportadas en los pacientes con COVID-19. Por ejemplo, en una revisión sistemática y metaanálisis que incluyó 30,623 pacientes provenientes de 154 estudios reportó que tres cuartas partes de los pacientes con COVID-19 recibe algún tratamiento antibiótico (9). No obstante, de manera paradójica, algunos estudios han reportado una disminución en el consumo global de antibióticos. Kitano y colaboradores realizaron un

análisis de series de tiempo interrumpidas sobre las prescripciones ambulatorias de antibióticos entre enero de 2017 y diciembre de 2020, en Ontario, Canadá. Dicho estudio reportó una reducción del 31.2 % (IC del 95 %, 27,0 % a 35,1 %) de la prescripción de antibióticos posterior al inicio de la pandemia de COVID-19 (10).

Hasta el momento, en nuestro país no hay estudios que evalúen el impacto de la pandemia de COVID-19 sobre el uso de antibióticos. Sin embargo, estudios realizados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) demostraron que hasta el 92% de los pacientes hospitalizados con neumonía por SARS CoV2 recibieron tratamiento antibiótico (11). Por otro lado, se han descrito brotes de infecciones por microorganismos multidrogoresistentes en dicha institución posterior a su transformación en un hospital de atención exclusiva de pacientes con COVID-19 (12). Esta información sugiere un incremento global en el uso de antimicrobianos. No obstante, se requiere de una evaluación formal del consumo de antibióticos en la cual se determine la magnitud del impacto de la pandemia de COVID-19 sobre el consumo de antibióticos y en la cual se controle por las tendencias previas del consumo de antibióticos.

El conocimiento de esta información es de suma relevancia para la apropiada planeación y monitorización en el consumo de antimicrobianos en este y en próximos brotes epidémicos o pandémicos, así como para comprender las potenciales consecuencias en términos de resistencia a antimicrobiana.

METODOLOGÍA

Objetivos

Objetivo principal

- Estimar el efecto de la pandemia de COVID-19 sobre consumo global de antibióticos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ).

Objetivos específicos.

- Estimar el efecto de la pandemia de COVID-19 sobre consumo de cada antibiótico empleado en el INCMNSZ.
- Estimar el efecto de la pandemia de COVID-19 sobre consumo de antibióticos, dividido por familias, en el INCMNSZ.
- Estimar el efecto de la pandemia de COVID-19 sobre consumo de antibióticos, dividido por tipo de cobertura, en el INCMNSZ.

Hipótesis

La pandemia COVID-19 ocasionó un cambio (incremento y o disminución) en la tasa consumo de antibióticos.

Diseño del estudio

Para estudiar el impacto de la pandemia de COVID-19 sobre el consumo de antibióticos, realizamos un estudio ecológico de series temporales en el cual analizamos la información sobre el consumo total de antimicrobianos documentada por el departamento de farmacia del INCMNSZ, desde el 1° de enero del año 2004 hasta el 1° de enero del año 2022. El consumo de antibióticos se calculó en dosis diarias definidas (DDD) siguiendo las directrices de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (13). Las DDDs son una unidad de consumo de medicamentos, la cual es definida por la OMS como “la dosis de mantenimiento promedio supuesta por día para un medicamento utilizado para su indicación principal en adultos” (13). Las DDDs usualmente son expresadas como tasas, frecuentemente en relación a días cama (para el cálculo de consumo intrahospitalario de fármacos), o en relación a el número de habitantes por unidad de tiempo (para el cálculo del consumo de fármacos en la comunidad) (13).

Dado que en nuestro estudio estamos interesados en las tasas de consumo hospitalario de antibióticos, normalizamos el consumo de antibióticos medido en DDDs por 100 días cama; de esta manera, el consumo de antibióticos se estandarizó por las tasas de ocupación hospitalaria. Posteriormente, empleamos esta información para la creación de series temporales del consumo de antibióticos (DDD/100 días cama por mes). Una serie temporal es un conjunto de mediciones repetidas de manera regular en el tiempo (14). Para evaluar el impacto de la pandemia de COVID-19 controlando por la tendencia previa del consumo de antibióticos, realizamos un análisis de series de tiempo interrumpido (dicha metodología será descrita en la siguiente sección). Debido a que el INCMNSZ se convirtió en una institución exclusiva de pacientes con COVID-19 en el mes de marzo del año 2020, definimos el período posterior a esta fecha como el período post-COVID-19, mientras que el período anterior (1° de enero del 2004 al 28 de febrero de 2020), se definió como el período pre-COVID-19.

Análisis de Series Temporales Interrumpidas

Los análisis de series temporales interrumpidas son una de las metodologías más frecuentemente utilizadas para el análisis de experimentos naturales (15). Un experimento natural se define como cualquier evento que no esté bajo el control de un investigador que divida una población en grupos expuestos y no expuestos (16). El análisis de series temporales interrumpidas consiste en una serie temporal dividida por uno o más puntos con relación a un evento, intervención, o fenómeno de interés (en nuestro caso, la transformación del INCMNSZ en una institución exclusiva de atención de pacientes con COVID-19). Para su análisis, una de las estrategias más comúnmente empleadas es el uso de modelos de regresión segmentados a través de los cuales se pueden obtener estimaciones

de la tendencia basal del desenlace de interés (en nuestro caso, la tasa de consumo de antibióticos), así como del cambio abrupto de su nivel en relación al evento índice y del cambio en la tendencia del desenlace (17). Asimismo, y como es el caso de todos los análisis estadísticos, es conveniente incluir un análisis descriptivo de las series temporales (17).

Para emplear los análisis de regresión segmentados, se requiere un mínimo de tres variables (17): i) Tiempo (T), variable ordinal con punto de inicio correspondiente a la primera fecha de recolección de datos; ii) Evento (COVID19), una variable binaria indicando los períodos pre- y post-intervención (en nuestro caso, pre- y post-COVID-19), y iii) Desenlace (Y), en nuestro caso, el consumo hospitalario de antibióticos medido en DDDs. Dado que nuestro evento de interés son conteos (DDD), y tomando en cuenta la sobre dispersión de los datos, empleamos regresión de quasi-Poisson siguiendo el siguiente modelo:

$$\log(\mu) = \beta_0 + \beta_1 T + \beta_2 \text{COVID19} + \beta_3 T:\text{COVID19} + \log(PT) + \varepsilon$$

Donde PT es el tiempo-persona medido en días camas. De esta manera, el coeficiente β_0 representa la tasa basal de consumo de antibióticos; β_1 la tendencia pre-COVID-19 del consumo de antibióticos medido como una relación de tasas de incidencia (IRR) por cada mes de incremento en el tiempo; β_2 el cambio abrupto en el nivel de consumo de antibióticos inmediatamente posterior a la intervención (medido en IRR); y β_3 el cambio sostenido en la tendencia de consumo de antibióticos posterior a la intervención. De esta manera, realizamos un modelo diferente para cada uno de los antimicrobianos empleados en nuestra institución durante el periodo de estudio.

Un punto a considerar en el análisis de las series temporales es la auto-correlación (17). Esto ocurre cuando observaciones sucesivas están relacionadas entre sí, por ejemplo, si el consumo de meropenem en marzo 2019 puede predecirse, parcial o totalmente, por el consumo del mismo antibiótico en uno, dos, o más meses previos. El no considerar a la auto-correlación en el análisis de series temporales puede tener como consecuencia un cálculo inapropiado de los errores estándar de los coeficientes mencionados previamente y, por lo tanto, un cálculo inadecuado de los intervalos de confianza (17). Dos maneras de corregir la auto-correlación es el uso de modelos ARIMA, y la otra es el uso de un estimador especial del error estándar denominado Newey West, el cual empleamos en este estudio (18). Finalmente, usamos gráficos de dispersión para mostrar las series temporales analizadas, así como los modelos estimados en el análisis de series temporales interrumpidas. Todos los análisis estadísticos fueron realizados con el software R (versión 4.0.2).

RESULTADOS

Análisis descriptivo

Durante el período de estudio, entre el 1° de enero de 2004 y el 31 de diciembre de 2021, hubo un acumulado de 1,064,805 días cama hospitalaria; de ellos, 981,024 días cama hospital correspondieron al período pre-COVID-19 y 83,781 días cama hospital al período post-COVID-19. Asimismo, durante todo el período de estudio, se consumió un total de 1,201,109 DDDs (todos los antibióticos); 1,114,754 DDDs correspondieron al período pre-COVID-19 y 86,355 al período post-COVID-19. En la Tabla 1 se muestra que la mediana de ocupación hospitalaria durante todo el período de estudio fue de 5021 días cama hospital (rango intercuartílico [RIC], 4693.50, 5260.25); 5,086 en el período pre-COVID-19 (RIC, 4828.25, 5297) y 3993 en el período post-COVID-19 (RIC, 3268.25, 4230.00). A su vez, la mediana de consumo de antibióticos durante todo el período de estudio fue de 5733.16 DDDs (RIC, 4964.61, 6293.58); 5830.75 en el período pre-COVID-19 (RIC, 5281.69, 6348.33) y 3994.93 en el período post-COVID-19 (RIC, 3187.20, 4724.16).

Al clasificarse por familia de antibióticos o por tipo de cobertura, los antibióticos más empleados durante todo el período de estudio fueron, en primer lugar, los beta-lactámicos (mediana [IQR]; 3,319.53 DDDs [2690.99, 3843.98]), los antibióticos con actividad anti-pseudomonas (mediana [RIC]; 2,057.77 DDDs [1683.48, 2377.97]), y en tercer lugar los antibióticos con actividad anti *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (mediana [RIC]; 1405.46 DDDs [1183.60, 1779.29]). De manera individual, los cinco antibióticos más empleados durante todo el período de estudio fueron vancomicina (mediana [RIC]; 793.50 DDDs [569.19, 1025.56]), piperacilina-tazobactam (mediana [RIC]; 731.71 DDDs [414.57, 881.14]), ceftriaxona (mediana [RIC]; 663.50 DDDs [544.25, 838.50]), meropenem (mediana [RIC]; 446.83 DDDs [104.67, 748.58]) y ertapenem (mediana [RIC]; 409.00 [217.00, 952.00]).

De manera similar, durante el período pre-COVID-19, los antibióticos más empleados – agrupados por familia o por tipo de cobertura –, fueron en primer lugar los beta-lactámicos (mediana [RIC]; 3,431.13 DDDs [2,903.93, 3,945.54]), en segundo lugar, los antibióticos con actividad anti-*Pseudomonas aeruginosa* (mediana [RIC]; 2,125.95 DDDs [1,828.35, 2,447.51]), y en tercer lugar los antibióticos con actividad anti *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (median [RIC]; 1445.79 DDDs [1238.40, 1813.65]); (Tabla 1). Por el contrario, en el período de estudio post-COVID-19, aunque los dos antibióticos más empleados - por familia o por tipo de cobertura – fueron también los beta-lactámicos (mediana [RIC]; 2,692.05 [2,003.22, 3,188.52]), y los antibióticos con actividad anti-pseudomonas (mediana [RIC]; 1417.67 DDDs [1,199.24, 1,592.28]), el tercer grupo de antibióticos más empleado fueron los carbapenémicos (mediana [RIC]; 1,287.38 DDDs [1,020.75, 1,734.10]); (Tabla 1).

Al considerarse el consumo de antibióticos de manera individual, los cinco antibióticos más empleados en el período pre-COVID-19 fueron vancomicina (mediana [RIC]; 818.50 DDDs [593.62, 1051.88]), piperacilina-tazobactam (mediana [RIC]; 765.71 DDDs [474.64, 891.50]), ceftriaxona (mediana [RIC]; 690.00 DDDs [582.62, 857.38]), (Cont. ...)

Tabla 1. Resumen del total de días cama hospitalaria y del consumo de antibióticos agrupados por los períodos de estudio en el INCMNSZ.

Variable	Total, Mediana (RIC) ^a	Período Pre-Covid-19, Mediana (RIC) ^a	Período Post-Covid-19, Mediana (RIC) ^a
N (meses de observación)	216	194	22
Días Cama Hospital	5021.00 [4693.50, 5260.25]	5086.00 [4828.25, 5297.00]	3993.00 [3268.25, 4230.00]
Amikacina	340.75 [102.88, 927.25]	453.50 [131.88, 955.00]	70.25 [0.00, 87.12]
Amoxicilina-Sulbactam	128.83 [0.00, 276.83]	150.00 [7.75, 292.08]	0.00 [0.00, 0.00]
Ampicilina	103.33 [63.50, 155.88]	100.50 [63.71, 156.12]	116.83 [53.29, 149.29]
Cefalotina	96.88 [53.19, 160.62]	93.38 [50.12, 142.44]	194.75 [122.75, 233.56]
Ceftazidima	51.50 [23.00, 139.62]	47.62 [18.44, 164.38]	69.50 [60.19, 81.75]
Ceftolozano-Tazobactam	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 0.00]
Ceftazidima-Avibactam	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 5.25]
Ceftriaxona	663.50 [544.25, 838.50]	690.00 [582.62, 857.38]	419.00 [349.38, 476.00]
Claritromicina	91.00 [70.50, 137.12]	NA [NA, NA]	91.00 [70.50, 137.12]
Clindamicina	94.25 [1.50, 192.17]	106.75 [36.00, 209.25]	0.00 [0.00, 0.00]
Colistina	31.75 [0.00, 83.62]	31.75 [0.00, 88.62]	30.00 [11.50, 54.88]
Daptomicina	2.68 [0.00, 10.27]	NA [NA, NA]	2.68 [0.00, 10.27]
Dicloxacilina	65.12 [5.12, 148.75]	83.12 [18.94, 159.69]	0.00 [0.00, 0.00]
Ertapenem	409.00 [217.00, 952.00]	409.00 [215.00, 952.00]	449.50 [281.00, 905.50]
Imipenem	139.88 [4.12, 444.75]	135.00 [1.00, 438.44]	178.25 [54.75, 448.00]
Linezolid	90.25 [27.12, 168.12]	92.75 [7.13, 177.38]	74.75 [36.12, 102.62]
Meropenem	446.83 [104.67, 748.58]	416.17 [64.92, 755.00]	499.17 [381.42, 574.50]
Metronidazol	269.83 [197.58, 351.33]	282.50 [219.17, 369.42]	78.83 [28.42, 128.42]
Moxifloxacino	73.00 [42.00, 109.25]	77.00 [45.25, 113.00]	39.00 [26.25, 66.50]
Penicilina-G	5.92 [1.00, 59.42]	NA [NA, NA]	5.92 [1.00, 59.42]

Tigeciclina	57.75 [29.50, 68.75]	NA [NA, NA]	57.75 [29.50, 68.75]
Piperacilina-Tazobactam	731.71 [414.57, 881.14]	765.71 [474.64, 891.50]	443.29 [343.57, 499.00]
Trimetropim-Sulfametoxazol	309.25 [211.00, 452.75]	310.25 [214.75, 462.12]	308.50 [170.75, 413.50]
Vancomicina	793.50 [569.19, 1025.56]	818.50 [593.62, 1051.88]	606.00 [542.25, 746.94]
Todos los antibióticos	5733.16 [4964.61, 6293.58]	5830.75 [5281.69, 6348.33]	3994.93 [3187.20, 4724.16]
Cefalosporinas*	878.75 [728.56, 1085.12]	896.38 [749.12, 1117.94]	681.25 [588.00, 743.19]
Beta-lactámicos**	3319.53 [2690.99, 3843.98]	3431.13 [2903.93, 3945.54]	2692.05 [2003.22, 3188.52]
Carbapenémicos***	1281.62 [701.19, 1915.27]	1279.08 [672.56, 1925.21]	1287.38 [1020.75, 1734.10]
Anti-pseudomonas****	2057.77 [1683.48, 2377.97]	2125.95 [1828.35, 2447.51]	1417.67 [1199.24, 1592.28]
Anti-MRSA*****	1405.46 [1183.60, 1779.29]	1445.79 [1238.40, 1813.65]	1060.50 [995.93, 1168.17]

Abreviaturas: MRSA, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; RIC, rango intercuartílico.

a El consumo de antibióticos se resume en dosis diarias definidas por mes.

* Cefalotina, Ceftazidima, Ceftolozano-Tazobactam, Ceftazidima-Avibactam, Ceftriaxona.

** Amoxicilina-Sulbactam, Ampicilina, Cefalotina, Ceftazidima, Ceftolozano-Tazobactam, Ceftazidima-Avibactam, Ceftriaxona, Dicloxacilina, Ertapenem, Imipenem, Meropenem, Penicilina-G, Piperacilina-Tazobactam.

*** Ertapenem, Imipenem, Meropenem.

**** Amikacina, Ceftazidima, Ceftolozano-Tazobactam, Ceftazidima-Avibactam, Colistina, Imipenem, Meropenem, Piperacilina-Tazobactam.

***** Clindamicina, Daptomicina, Fosfomicina, Linezolid, Moxifloxacino, Tigeciclina, Trimetropim-Sulfametoxazol, Vancomicina.

Tabla 2. Resumen del consumo mensual de antibióticos en el INCMNSZ expresado en DDDs por 100 días cama de hospital.

Variable	Total, Mediana (RIC) ^a	Período Pre-Covid-19, Mediana (RIC) ^a	Período Post-Covid-19, Mediana (RIC) ^a
N (meses de observación)	216	194	22
Amikacina (DDDs)	6.49 [2.08, 18.26]	8.66 [2.68, 19.45]	1.61 [0.00, 2.13]
Amoxicilina-Sulbactam	2.58 [0.00, 5.34]	3.00 [0.14, 5.54]	0.00 [0.00, 0.00]
Ampicilina	2.05 [1.23, 3.33]	1.96 [1.20, 3.25]	2.68 [1.60, 3.76]
Cefalotina	2.05 [1.00, 3.21]	1.87 [0.95, 2.82]	5.27 [3.16, 6.06]
Ceftazidima	1.12 [0.41, 3.01]	0.97 [0.35, 3.16]	1.78 [1.48, 2.33]
Ceftolozano-Tazobactam	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 0.00]
Ceftazidima-Avibactam	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 0.14]
Ceftriaxona	13.31 [11.30, 16.79]	13.85 [11.38, 17.10]	11.73 [9.96, 12.43]
Claritromicina	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 0.00]	1.27 [0.00, 2.28]
Clindamicina	1.83 [0.03, 3.74]	2.14 [0.74, 4.20]	0.00 [0.00, 0.00]
Colistina	0.70 [0.00, 1.72]	0.67 [0.00, 1.72]	0.82 [0.27, 1.40]
Daptomicina	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 0.09]
Dicloxacilina	1.23 [0.11, 2.90]	1.52 [0.38, 3.19]	0.00 [0.00, 0.00]
Ertapenem	8.50 [4.28, 19.73]	7.95 [4.14, 19.23]	11.27 [8.53, 21.40]
Imipenem	2.89 [0.09, 8.85]	2.56 [0.02, 8.42]	5.37 [1.53, 10.50]
Linezolid	1.85 [0.66, 3.42]	1.85 [0.13, 3.51]	1.89 [1.05, 3.00]
Meropenem	9.09 [2.20, 15.04]	8.31 [1.30, 14.62]	12.49 [9.33, 18.78]
Metronidazol	5.33 [4.01, 6.93]	5.61 [4.28, 7.31]	2.36 [0.96, 3.21]
Moxifloxacino	1.50 [0.84, 2.15]	1.53 [0.89, 2.19]	1.01 [0.73, 1.50]
Penicilina-G	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 0.19]
Tigeciclina	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 0.00]	0.26 [0.00, 1.46]
Piperacilina-Tazobactam	14.86 [9.92, 17.52]	15.40 [9.06, 17.97]	11.45 [10.51, 12.53]

Trimetropim-Sulfametoxazol	6.34 [4.19, 9.41]	6.15 [4.20, 9.22]	8.05 [4.15, 12.95]
Vancomicina	16.66 [11.95, 20.54]	15.86 [11.40, 21.31]	17.98 [16.54, 18.53]
Todos los antibióticos	113.75 [100.43, 125.47]	114.77 [101.45, 126.60]	102.00 [92.29, 112.12]
Cefalosporinas*	18.14 [15.03, 21.41]	17.98 [14.89, 21.46]	18.22 [15.79, 19.27]
Beta-lactámicos**	67.08 [56.92, 78.57]	67.19 [56.13, 78.59]	63.62 [59.41, 77.42]
Carbapenémicos***	26.66 [14.56, 39.40]	24.54 [12.11, 39.22]	34.54 [27.49, 42.16]
Anti-pseudomonas****	41.02 [35.48, 47.09]	42.67 [35.78, 47.83]	36.80 [34.24, 38.68]
Anti-MRSA*****	28.55 [23.84, 35.64]	29.01 [23.79, 36.13]	27.53 [25.08, 33.39]

Abreviaturas: DDD, dosis diaria definida; MRSA, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; RIC, rango intercuartílico.

a El consumo de antibióticos se resume en dosis diarias definidas por cien días cama hospital por mes.

* Cefalotina, Ceftazidima, Ceftolozano-Tazobactam, Ceftazidima-Avibactam, Ceftriaxona.

** Amoxicilina-Sulbactam, Ampicilina, Cefalotina, Ceftazidima, Ceftolozano-Tazobactam, Ceftazidima-Avibactam, Ceftriaxona, Dicloxacilina, Ertapenem, Imipenem, Meropenem, Penicilina-G, Piperacilina-Tazobactam.

*** Ertapenem, Imipenem, Meropenem.

**** Amikacina, Ceftazidima, Ceftolozano-Tazobactam, Ceftazidima-Avibactam, Colistina, Imipenem, Meropenem, Piperacilina-Tazobactam.

***** Clindamicina, Daptomicina, Fosfomicina, Linezolid, Moxifloxacino, Tigeciclina, Trimetropim-Sulfametoxazol, Vancomicina.

(Continúa de página 9) amikacina (mediana [RIC]; 453.50 DDDs [131.88, 955.00]) y meropenem (mediana [RIC]; 416.17 DDDs [64.92, 755.00]). En contraste, durante el período post-COVID-19, los más consumidos de manera individual fueron vancomicina (mediana [RIC]; 606.00 DDDs [542.25, 746.94]), meropenem (mediana [RIC]; 499.17 DDDs [381.42, 574.50]), ertapenem (mediana [RIC]; 449.50 DDDs [281.00, 905.50]), piperacilina-tazobactam (mediana [RIC]; 443.29 DDDs [343.57, 499.00]) y ceftriaxona (mediana [RIC]; 419.00 [349.38, 476.00]); (Tabla 1).

Encontramos resultados similares al estandarizar la medición de consumo de antibióticos por la tasa de ocupación hospitalaria (Tabla 2). Al clasificarse por familia de antibióticos o por tipo de cobertura, los antibióticos más empleados durante todo el período de estudio fueron, en primer lugar, los beta-lactámicos (mediana [RIC]; 67.08 DDDs/100 días cama / mes [56.92, 78.57]), los antibióticos con actividad anti-pseudomonas (mediana [RIC]; 41.02 DDDs/100 días cama / mes [35.48, 47.09]), y, y en tercer lugar los antibióticos con actividad anti *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (mediana [RIC]; 28.55 DDDs/100 días cama / mes [23.84, 35.64]). De manera individual, los cinco antibióticos más empleados durante todo el período de estudio fueron vancomicina (mediana [RIC]; 16.66 DDDs/100 días cama / mes [11.95, 20.54]), piperacilina-tazobactam (mediana [RIC]; 14.86 DDDs/100 días cama / mes [9.92, 17.52]), ceftriaxona (mediana [RIC]; 13.31 DDDs/100 días cama / mes [11.30, 16.79]), meropenem (mediana [RIC]; 9.09 DDDs/100 días cama / mes [2.20, 15.04]) y ertapenem (mediana [RIC]; 8.50 DDDs/100 días cama / mes [4.28, 19.73]).

De manera similar, durante el período pre-COVID-19, los antibióticos más empleados – agrupados por familia o por tipo de cobertura -, fueron en primer lugar los beta-lactámicos (mediana [RIC]; 67.19 DDDs/100 días cama / mes [56.13, 78.59]), en segundo lugar, los antibióticos con actividad anti-*Pseudomonas aeruginosa* (mediana [RIC]; 42.67 DDDs/100 días cama / mes [35.78, 47.83]), y en tercer lugar los antibióticos con actividad anti *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (median [RIC]; 29.01 DDDs/100 días cama / mes [23.79, 36.13]); (Tabla 2). Por el contrario, en el período de estudio post-COVID-19, aunque los dos antibióticos más empleados - por familia o por tipo de cobertura – fueron también los beta-lactámicos (mediana [RIC]; 63.62 DDDs/100 días cama / mes [59.41, 77.42]), y los antibióticos con actividad anti-pseudomonas (mediana [RIC]; 36.80 DDDs/100 días cama / mes [34.24, 38.68]), el tercer grupo de antibióticos más empleado fueron los carbapenémicos (mediana [RIC]; 34.54 DDDs/100 días cama / mes [27.49, 42.16]); (Tabla 2).

Al considerarse el consumo de antibióticos de manera individual, los cinco antibióticos más empleados en el período pre-COVID-19 fueron vancomicina (mediana [RIC]; 15.86 DDDs/100 días cama / mes [11.40, 21.31]), piperacilina-tazobactam (mediana [RIC]; 15.40 DDDs/100 días cama / mes [9.06, 17.97]), ceftriaxona (mediana [RIC]; 13.85 DDDs/100 días cama / mes [11.38, 17.10]), amikacina (mediana [RIC]; 8.66 DDDs/100 días cama / mes [2.68, 19.45]) y meropenem (mediana [RIC]; 8.31 DDDs/100 días cama / mes [1.30, 14.62]). En contraste, durante el período post-COVID-19, los más consumidos fueron vancomicina (mediana [RIC]; 17.98 DDDs/100 días cama / mes [16.54, 18.53]), meropenem (mediana [RIC]; 12.49 DDDs/100 días cama / mes [9.33, 18.78]), ceftriaxona

(mediana [RIC]; 11.73 DDDs/100 días cama / mes [9.96, 12.43]), piperacilina-tazobactam (mediana [RIC]; 11.45 DDDs/100 días cama / mes [10.51, 12.53]) y ertapenem (mediana [RIC]; 11.27 DDDs/100 días cama / mes [8.53, 21.40]), (Table 2).

Análisis de series temporales interrumpidas

A continuación, de la Figura 1 a la Figura 30 (páginas 18 a 47), se muestran las tendencias pre- y post-COVID-19 del consumo de antibióticos, de manera individual, así como agrupados por familia o por cobertura antibiótica, así como las tasas de consumo de antibióticos esperadas (contrafactuales) en el período post-COVID-19. En las Tablas 3 y 4, se muestran los resultados del análisis de series temporales interrumpidas con modelos de regresión de Poisson segmentados comparando las tasas de consumo de antibióticos post- y pre-COVID-19 agrupadas por familia o cobertura antibiótica y de manera individual, respectivamente.

Según nuestros resultados, cuando analizamos las tasas de consumo antibiótico pre-COVID-19 agrupados por familia o por tipo de cobertura, en el período pre-COVID-19, sólo se observó un incremento significativo en las tasas de consumo de carbapenémicos el cual fue de 1.00% mensual (IRR, 1.01, 95% CI, 1.01, 1.01); Tabla 3. Por otro lado, inmediatamente posterior a la conversión del instituto en un hospital de atención exclusiva de pacientes con COVID-19, se observó una reducción significativa en el consumo total de antibióticos, la cual fue del 90% (IRR, 0.1 [95% CI, 0.04, 0.23]). De manera similar, se observó una reducción significativa en el consumo de beta-lactámicos la cual fue del 96% (IRR, 0.04 [95% CI, 0.01, 0.14]), y una reducción absoluta en el uso de carbapenémicos (IRR, 0.00 [95% CI, 0.00, 0.03]). Por el contrario, no observamos un cambio significativo en el consumo de cefalosporinas, antibióticos anti-*P. aeruginosa* y anti-*S. aureus* resistente a meticilina (Tabla 3).

Por otro lado, después de controlar la tendencia de consumo de antibióticos en el periodo pre-COVID-19, observamos un incremento sostenido significativo en el uso total de antibióticos, sin embargo, este fue solo del 1% (IRR, 1.01 [95% CI, 1.01, 1.01]), Tabla 3. De manera similar, observamos un incremento significativo del 2% mensual en el consumo total de carbapenémicos (IRR, 1.02 [95% CI, 1.01, 1.03]), así como del total de beta-lactámicos, el cual fue del 1% (IRR, 1.01 [95% CI, 1.01, 1.02]). Por el contrario, no observó un cambio significativo de manera sostenida en el consumo de cefalosporinas, antibióticos anti-*Pseudomonas aeruginosa*, y antibióticos anti-*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (Tabla 3).

Cuando analizamos cada antibiótico de manera individual, frecuentemente los coeficientes se mostraron inestables a consecuencia del número limitado de observaciones pre- y / o post-COVID-19. No obstante, como se muestra en la Tabla 4, observamos un incremento sostenido significativo en el consumo de amikacina, ampicilina, cefalotina, ceftazidima-avibactam, ertapenem, y moxifloxacino. Así como una reducción sostenida significativa en el uso de colistina y trimetropim-sulfametoxazol (Tabla 4).

Tabla 3. Análisis de series temporales interrumpidas con modelos de regresión de Poisson segmentados comparando las tasas de consumo de antibióticos, agrupadas por familia o cobertura antibiótica, pre- y post-COVID-19.

Grupo de antibióticos	Tendencia pre-COVID-19 (DDDs/100 HBDs IRR) a	(95% CI, límite inferior)	(95% CI, límite superior)	Cambio inmediato post-COVID-19 (DDDs/100 HBDs IRR) b	(95% CI, límite inferior)	(95% CI, límite superior)	Cambio sostenido en tendencia post- (COVID-19 DDDs/100 HBDs IRR) c	(95% CI, límite inferior)	(95% CI, límite superior)
Total	1.00	1.00	1.00	0.10	0.04	0.23	1.01	1.01	1.01
Cefalosporinas	1.00	1.00	1.00	2.21	0.37	13.26	1.00	0.99	1.01
Beta-lactámicos	1.00	1.00	1.01	0.04	0.01	0.14	1.01	1.01	1.02
Carbapenémicos	1.01	1.01	1.01	0.00	0.00	0.03	1.02	1.01	1.03
Anti-<i>P. aeruginosa</i>	1.00	1.00	1.00	0.59	0.11	3.29	1.00	0.99	1.01
Anti-<i>S. aureus</i> resistente a meticilina	1.00	1.00	1.00	13.38	2.15	83.32	0.99	0.98	0.99

Abreviaturas: 95% CI, intervalos de confianza del 95%; DDD, dosis diaria definida; HBD, días cama hospital; IRR, relación de tasas de incidencia.

a) relación de tasas de incidencia de DDDs por 100 días cama hospital mensual (DDDs/100 HBDs IRR) comparando dos períodos de observación con diferencia de un mes en el período pre-covid-19.

b) DDDs/100 HBDs IRR comparando el primer mes post-covid-19 con la última observación del período pre-covid-19.

c) DDDs/100 HBDs IRR comparando la tendencia post-intervención con lo esperado según la tendencia pre-intervención.

Tabla 4. Análisis de series temporales interrumpidas con modelos de regresión de Poisson segmentados comparando las tasas de consumo de antibióticos, de manera individual, pre- y post-COVID-19.

Grupo de antibióticos	Tendencia pre-COVID-19 (DDD _s /100 HBD _s IRR) a	(95% CI, límite inferior)	(95% CI, límite superior)	Cambio inmediato post-COVID-19 (DDD _s /100 HBD _s IRR) b	(95% CI, límite inferior)	(95% CI, límite superior)	Cambio sostenido en tendencia post-COVID-19 (COVID-19 DDD _s /100 HBD _s IRR) c	(95% CI, límite inferior)	(95% CI, límite superior)
Amikacina	0.99	0.98	0.99	0.00	0.00	0.00	1.16	1.08	1.26
Amoxicilina-Sulbactam	0.99	0.99	0.99	0.00	0.00	6577.24	0.99	0.88	1.12
Ampicilina	1.01	1.01	1.01	0.00	0.00	0.03	1.05	1.01	1.09
Cefalotina	1.01	1.01	1.01	0.00	0.00	1.56	1.03	1.00	1.07
Ceftazidima	0.99	0.98	0.99	1.89	0.00	912.92	1.01	0.98	1.04
Ceftolozano-Tazobactam	1.00	Na	Na	770.15	0.00	58381925896254.70	1.07	0.96	1.20
Ceftazidima-Avibactam	1.00	0.94	1.06	0.00	0.00	462.62	1.23	1.07	1.41
Ceftriaxona	1.00	1.00	1.00	152.66	2.89	8059.34	0.98	0.96	1.00
Claritromicina	1.05	1.01	1.10	Na	Na	Na	Na	Na	Na
Clindamicina	0.98	0.98	0.98	0.00	0.00	597.23	1.00	0.89	1.13
Colistina	1.02	1.01	1.02	30729962.73	28.96	32607737794249.60	0.91	0.85	0.98

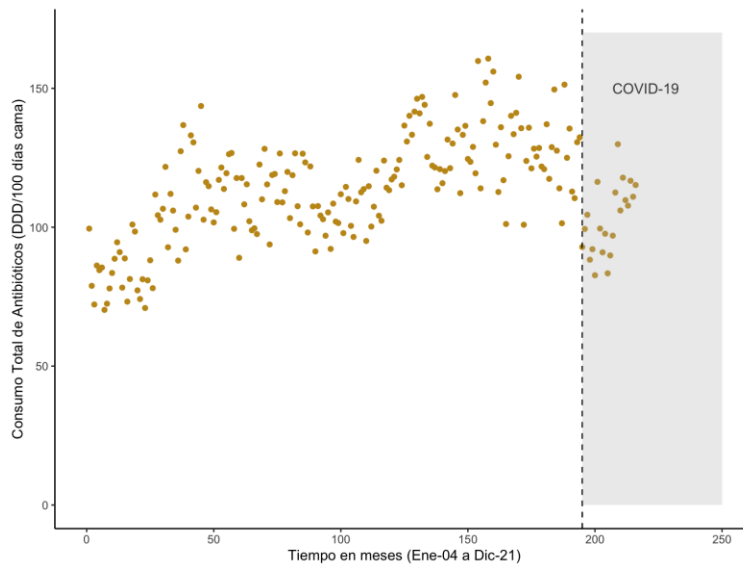
Daptomicina	0.94	0.84	1.06	Na	Na	Na	Na	Na	Na
Fosfomicina	1.00	1.00	1.01	46.56	0.00	1651006741624.11	0.98	0.87	1.11
Dicloxacilina	1.01	1.00	1.01	0.00	0.00	52692.25	0.98	0.87	1.10
Ertapenem	1.01	1.01	1.02	0.00	0.00	0.00	1.06	1.03	1.09
Imipenem	1.01	1.00	1.01	0.04	0.00	64652.18	1.01	0.95	1.09
Linezolid	1.01	1.01	1.02	7.07	0.00	297074.57	0.98	0.94	1.04
Meropenem	1.01	1.01	1.01	6.48	0.00	52870.25	0.99	0.95	1.03
Metronidazol	1.00	0.99	1.00	0.00	0.00	69.47	1.03	0.98	1.08
Moxifloxacino	1.00	1.00	1.00	0.00	0.00	0.00	1.07	1.03	1.11
Penicilinag	1.23	1.08	1.39	Na	Na	Na	Na	Na	Na
Tigeciclina	1.04	0.96	1.13	Na	Na	Na	Na	Na	Na
Piperacilina-Tazobactam	1.01	1.00	1.01	11.81	0.27	515.26	0.98	0.97	1.00
Trimetropim-Sulfametoxazol	1.01	1.01	1.01	2791498.39	118.22	65914337785.22	0.93	0.88	0.98
Vancomicina	1.01	1.00	1.01	1.14	0.13	9.78	1.00	0.99	1.01

Abreviaturas: 95% CI, intervalos de confianza del 95%; DDD, dosis diaria definida; HBD, días cama hospital; IRR, relación de tasas de incidencia; NA, no disponible.

- relación de tasas de incidencia de DDDs por 100 días cama hospital mensual (DDD/100 HBDs IRR) comparando dos períodos de observación con diferencia de un mes en el período pre-covid-19.
- DDD/100 HBDs IRR comparando el primer mes post-covid-19 con la última observación del período pre-covid-19.
- DDD/100 HBDs IRR comparando la tendencia post-intervención con lo esperado según la tendencia pre-intervención.

Figura 1. a) Serie temporal del consumo total de antibióticos (DDD/ 100 días cama hospitalaria / mes) durante todo el período de estudio (1° de enero de 2004 y el 31 de diciembre de 2021). b) Misma serie temporal en la cual se añade la tendencia del consumo pre- y post-intervención (línea continua) así como escenario contra-factual.

a)



b)

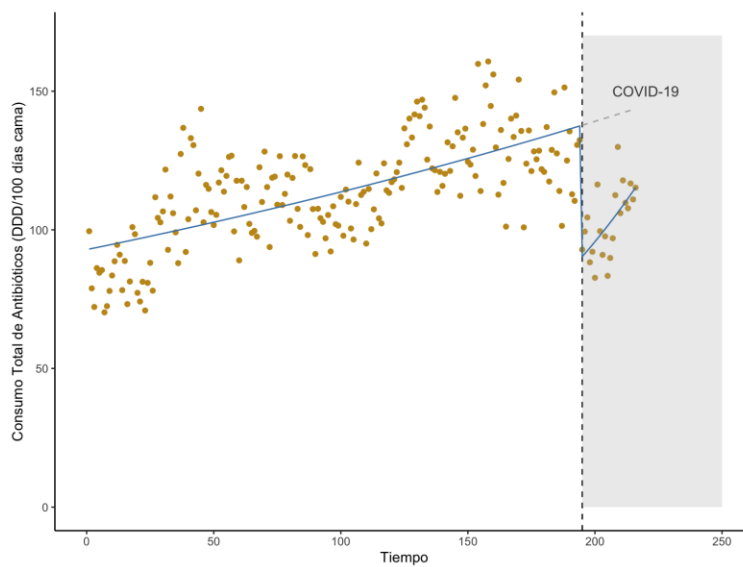
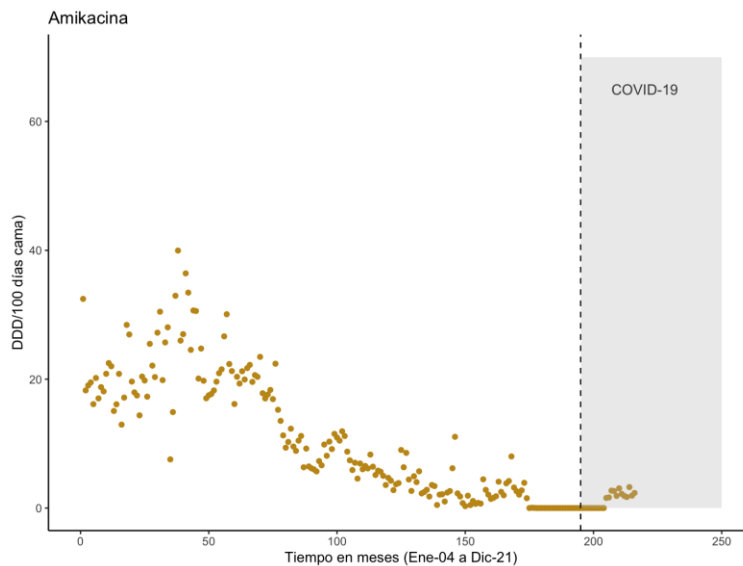


Figura 2. a) Serie temporal del consumo total de amikacina (DDD/ 100 días cama hospitalaria / mes) durante todo el período de estudio (1° de enero de 2004 y el 31 de diciembre de 2021). b) Misma serie temporal en la cual se añade la tendencia del consumo pre- y post-intervención (línea continua) así como escenario contra-factual.

a)



b)

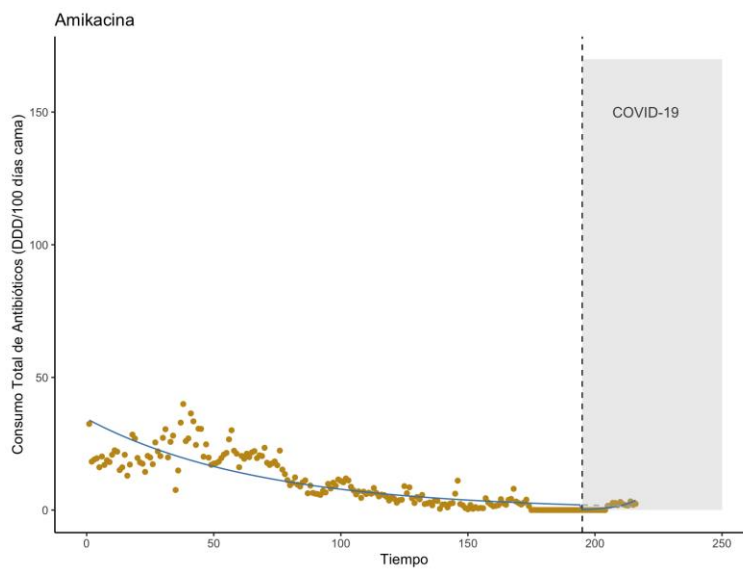
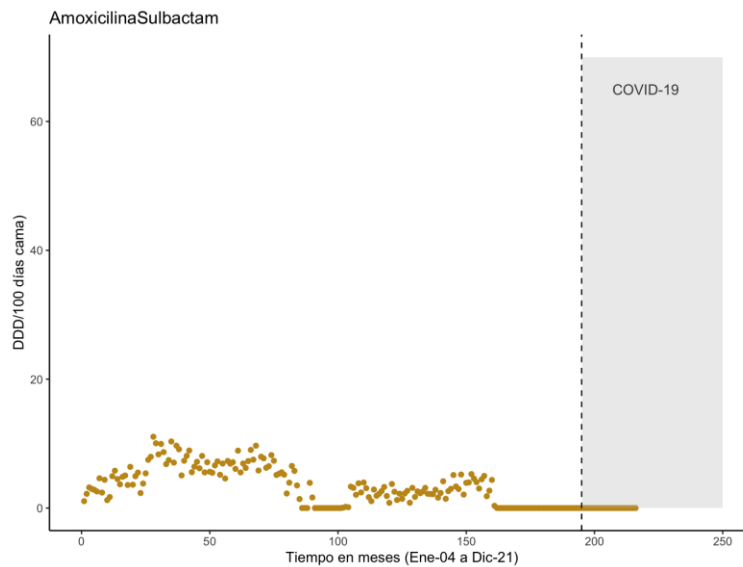


Figura 3. a) Serie temporal del consumo total de amoxicilina-sulbactam (DDD_s / 100 días cama hospitalaria / mes) durante todo el período de estudio (1° de enero de 2004 y el 31 de diciembre de 2021). b) Misma serie temporal en la cual se añade la tendencia del consumo pre- y post-intervención (línea continua) así como escenario contra-factual.

a)



b)

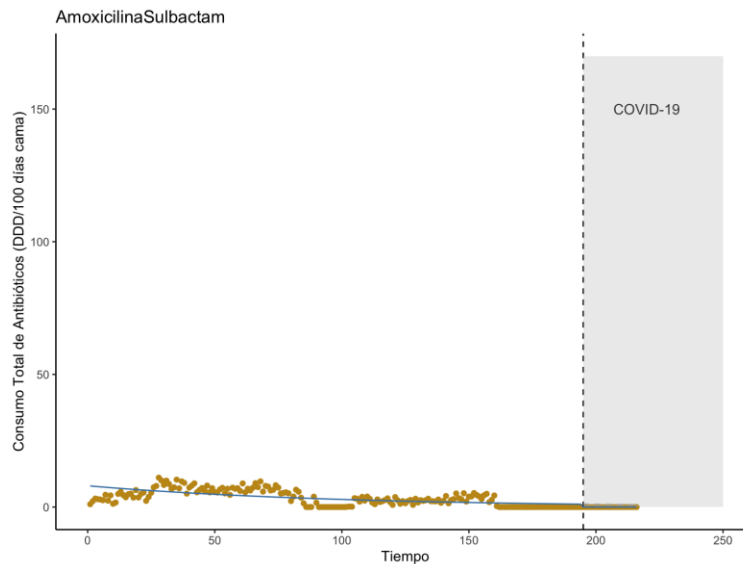
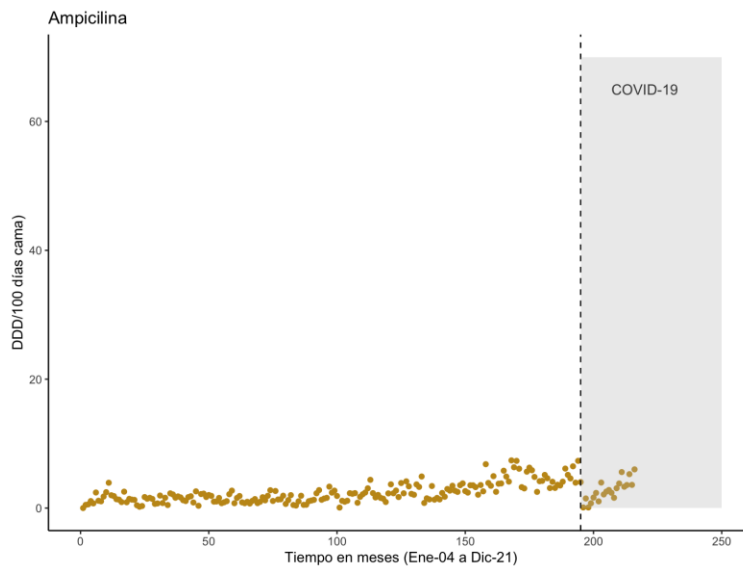


Figura 4. a) Serie temporal del consumo total de ampicilina (DDDs / 100 días cama hospitalaria / mes) durante todo el período de estudio (1° de enero de 2004 y el 31 de diciembre de 2021). b) Misma serie temporal en la cual se añade la tendencia del consumo pre- y post-intervención (línea continua) así como escenario contra-factual.

a)



b)

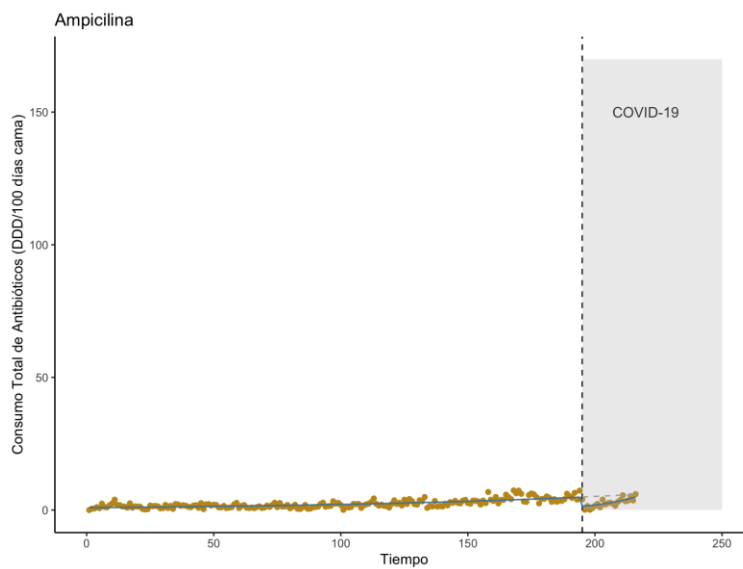
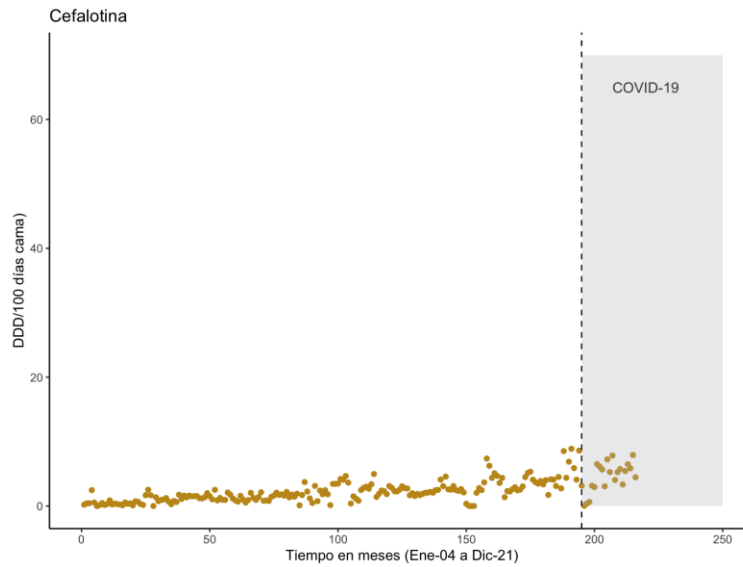


Figura 5. a) Serie temporal del consumo total de cefalotina (DDDs / 100 días cama hospitalaria / mes) durante todo el período de estudio (1° de enero de 2004 y el 31 de diciembre de 2021). b) Misma serie temporal en la cual se añade la tendencia del consumo pre- y post-intervención (línea continua) así como escenario contra-factual.

a)



b)

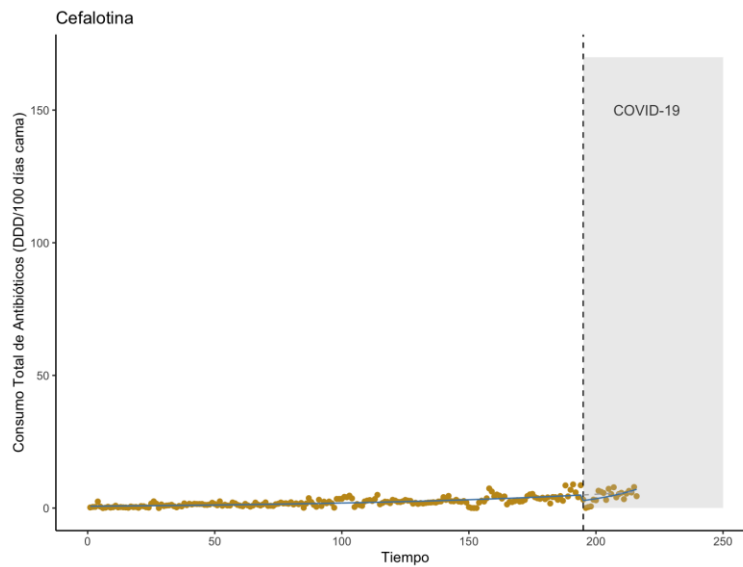
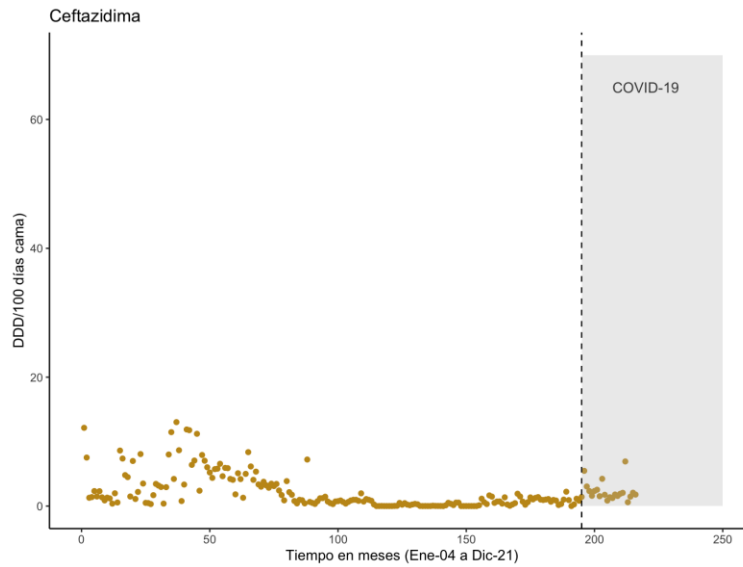


Figura 6. a) Serie temporal del consumo total de ceftazidima (DDD/100 días cama hospitalaria / mes) durante todo el período de estudio (1° de enero de 2004 y el 31 de diciembre de 2021). b) Misma serie temporal en la cual se añade la tendencia del consumo pre- y post-intervención (línea continua) así como escenario contra-factual.

a)



b)

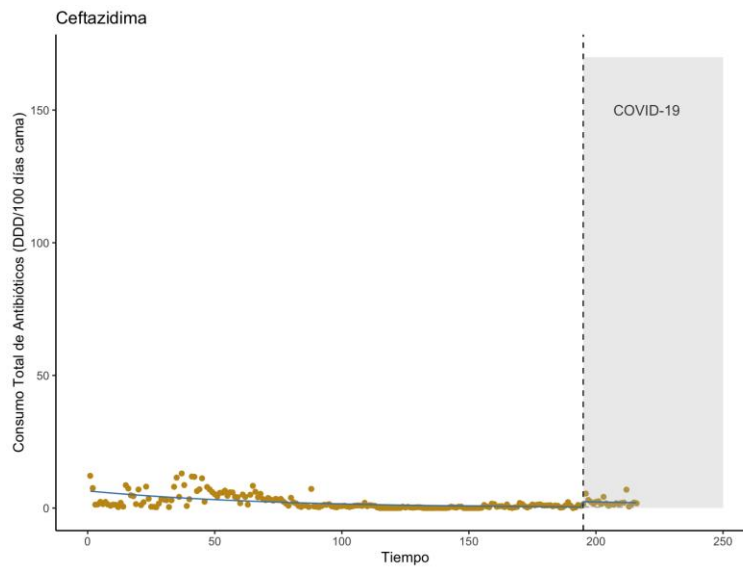
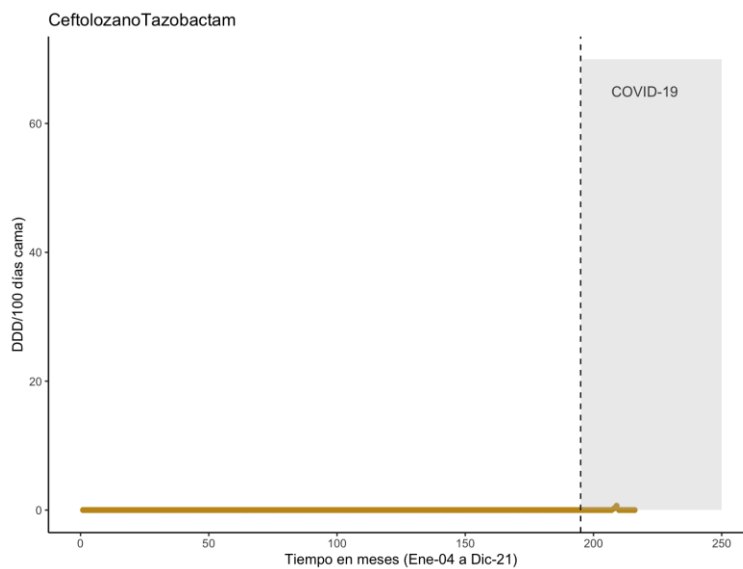


Figura 7. a) Serie temporal del consumo total de ceftolozano-tazobactam (DDD/ 100 días cama hospitalaria / mes) durante todo el período de estudio (1° de enero de 2004 y el 31 de diciembre de 2021). b) Misma serie temporal en la cual se añade la tendencia del consumo pre- y post-intervención (línea continua) así como escenario contra-factual.

a)



b)

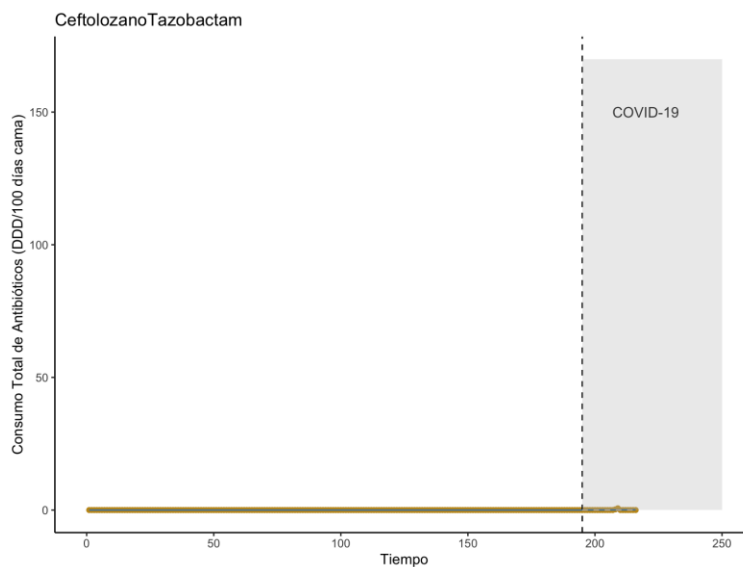
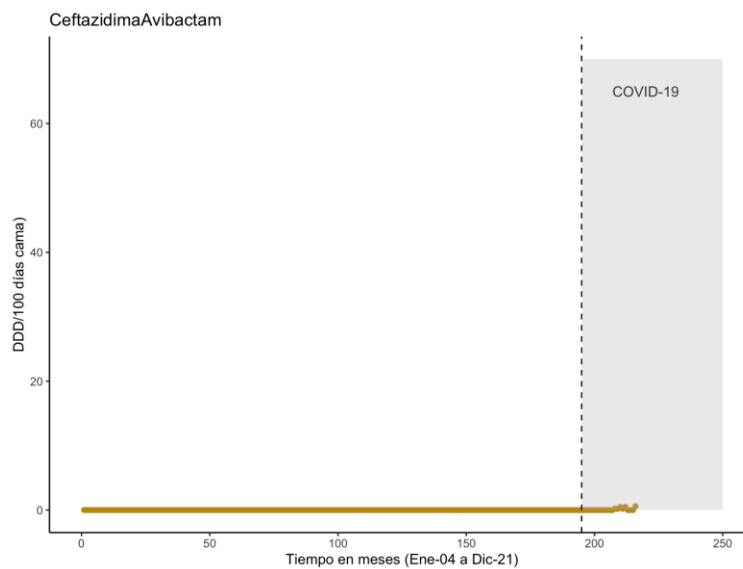


Figura 8. a) Serie temporal del consumo total de ceftazidima-avibactam (DDD/ 100 días cama hospitalaria / mes) durante todo el período de estudio (1° de enero de 2004 y el 31 de diciembre de 2021). b) Misma serie temporal en la cual se añade la tendencia del consumo pre- y post-intervención (línea continua) así como escenario contra-factual.

a)



b)

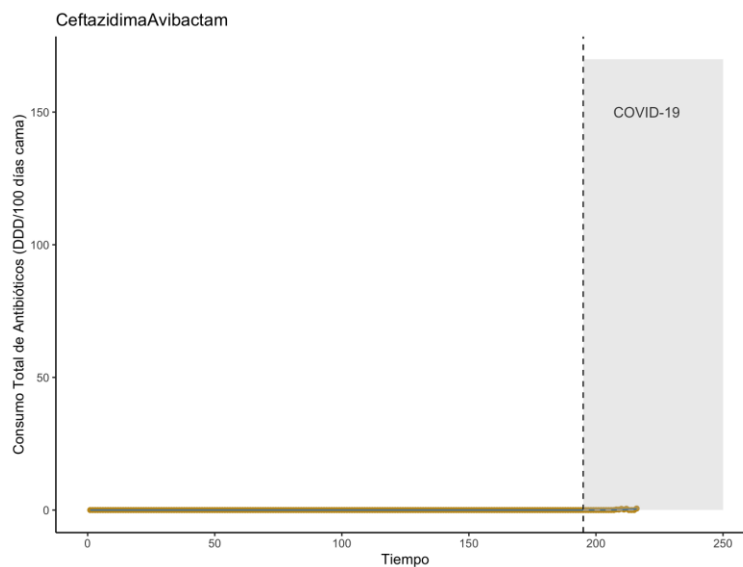
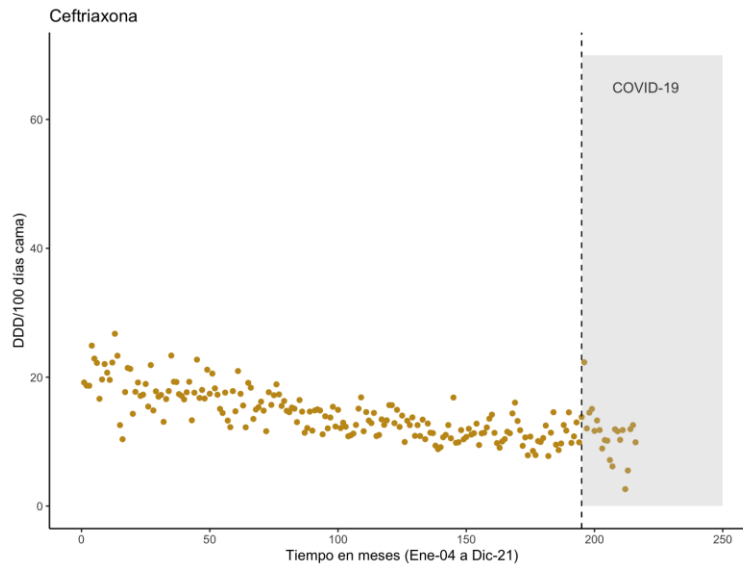


Figura 9. a) Serie temporal del consumo total de ceftriaxona (DDD/100 días cama hospitalaria / mes) durante todo el período de estudio (1° de enero de 2004 y el 31 de diciembre de 2021). b) Misma serie temporal en la cual se añade la tendencia del consumo pre- y post-intervención (línea continua) así como escenario contra-factual.

a)



b)

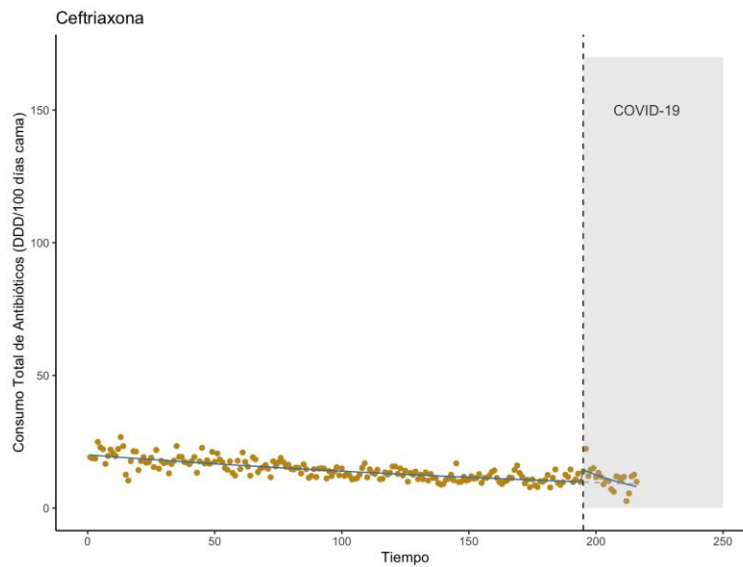
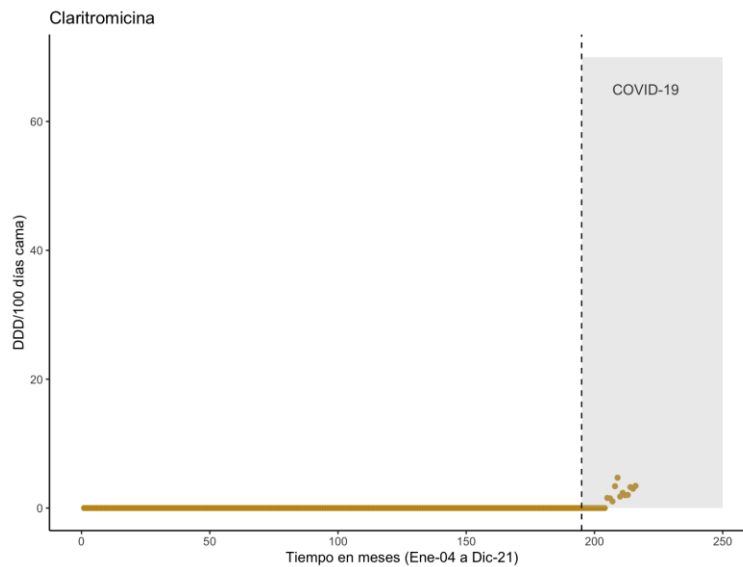


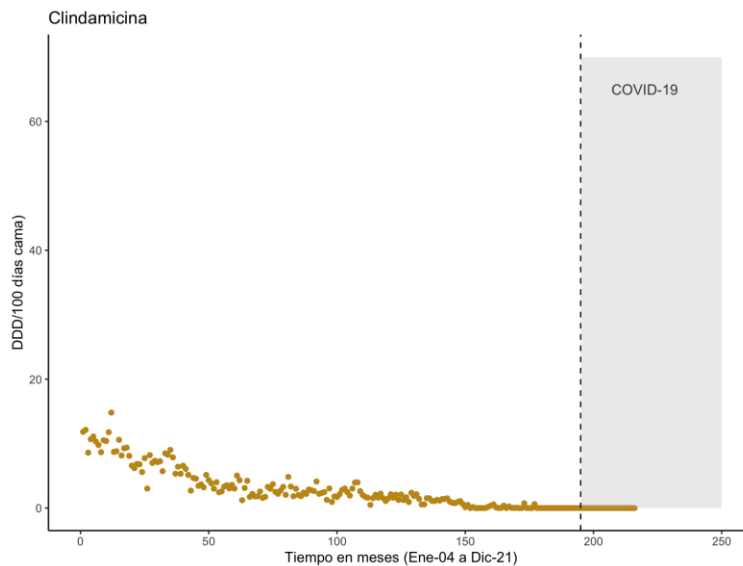
Figura 10. Serie temporal del consumo total de claritromicina (DDDs / 100 días cama hospitalaria / mes) durante todo el período de estudio (1° de enero de 2004 y el 31 de diciembre de 2021).



Nota: No se muestra escenario contra-factual puesto que modelo no convergió debido a la ausencia de datos de consumo en el período pre-COVID-19.

Figura 11. a) Serie temporal del consumo total de clindamicina (DDDs / 100 días cama hospitalaria / mes) durante todo el período de estudio (1° de enero de 2004 y el 31 de diciembre de 2021). b) Misma serie temporal en la cual se añade la tendencia del consumo pre- y post-intervención (línea continua) así como escenario contra-factual.

a)



b)

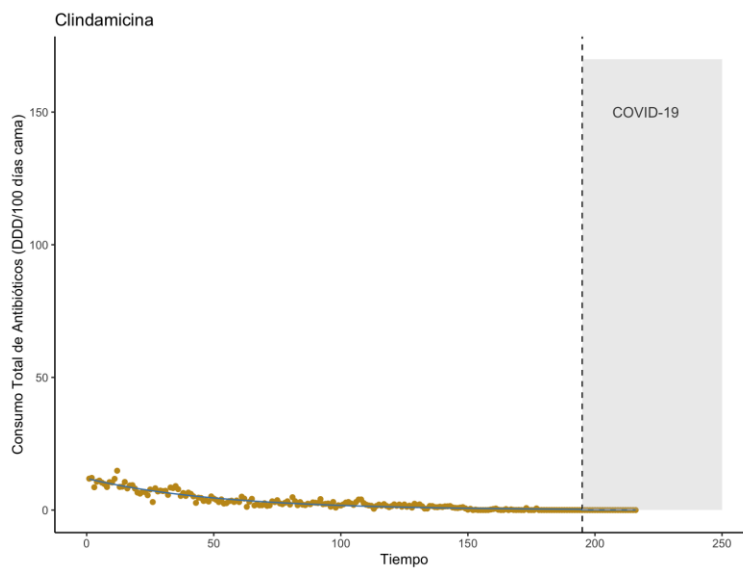
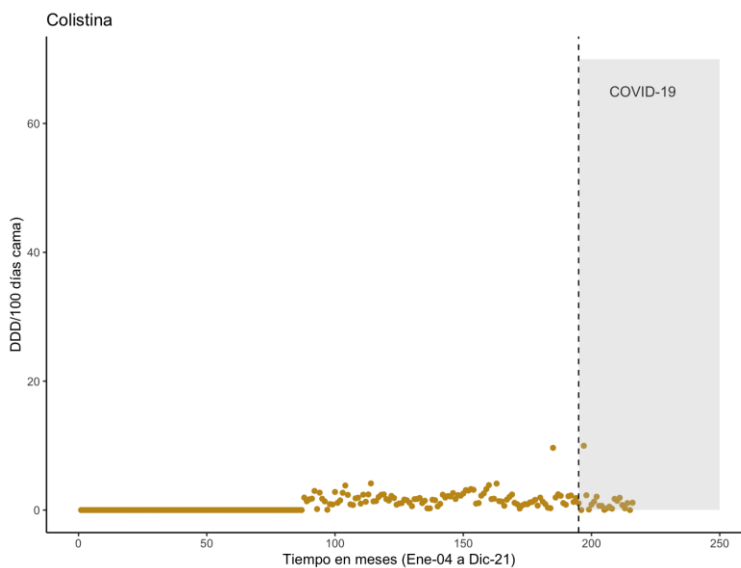


Figura 12. a) Serie temporal del consumo total de colistina (DDDs / 100 días cama hospitalaria / mes) durante todo el período de estudio (1° de enero de 2004 y el 31 de diciembre de 2021). b) Misma serie temporal en la cual se añade la tendencia del consumo pre- y post-intervención (línea continua) así como escenario contra-factual.

a)



b)

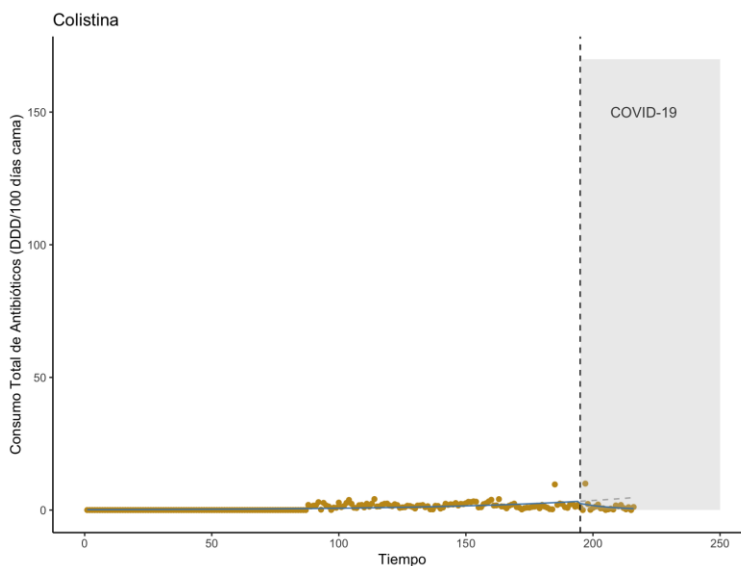
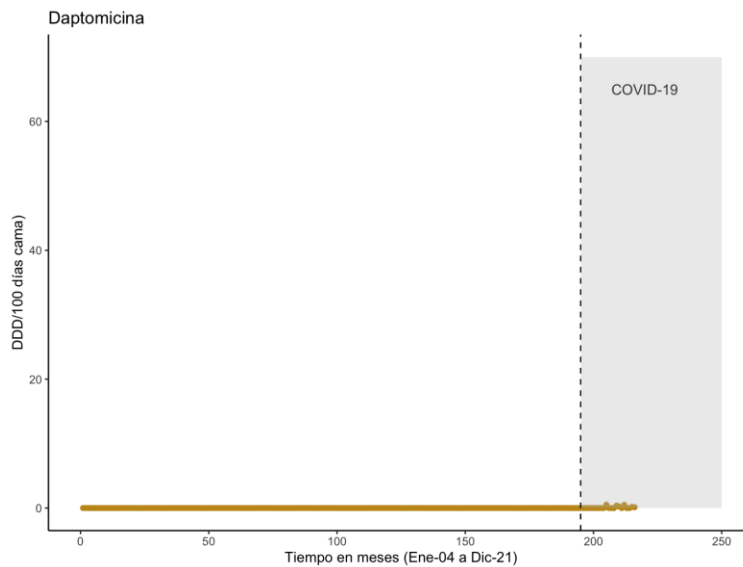


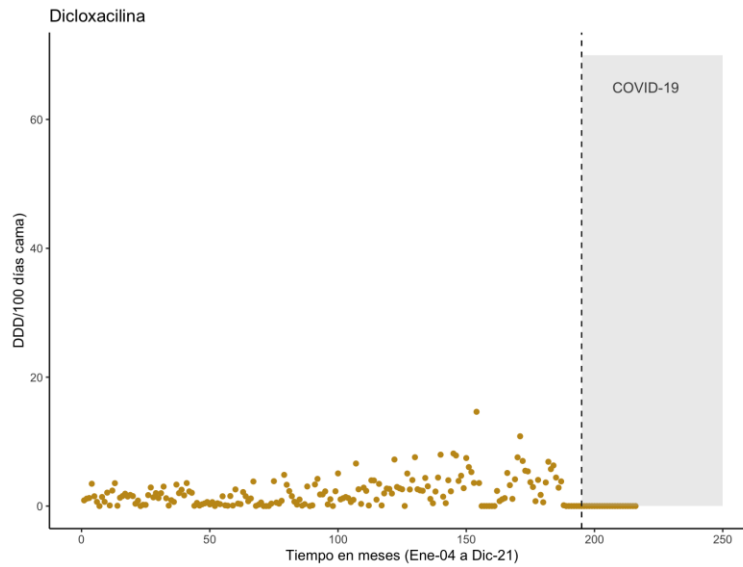
Figura 13. Serie temporal del consumo total de daptomicina (DDDs / 100 días cama hospitalaria / mes) durante todo el período de estudio (1° de enero de 2004 y el 31 de diciembre de 2021).



Nota: No se muestra escenario contra-factual puesto que modelo no convergió debido a la ausencia de datos de consumo en el período pre-COVID-19.

Figura 14. a) Serie temporal del consumo total de dicloxacilina (DDDs / 100 días cama hospitalaria / mes) durante todo el período de estudio (1° de enero de 2004 y el 31 de diciembre de 2021). b) Misma serie temporal en la cual se añade la tendencia del consumo pre- y post-intervención (línea continua) así como escenario contra-factual.

a)



b)

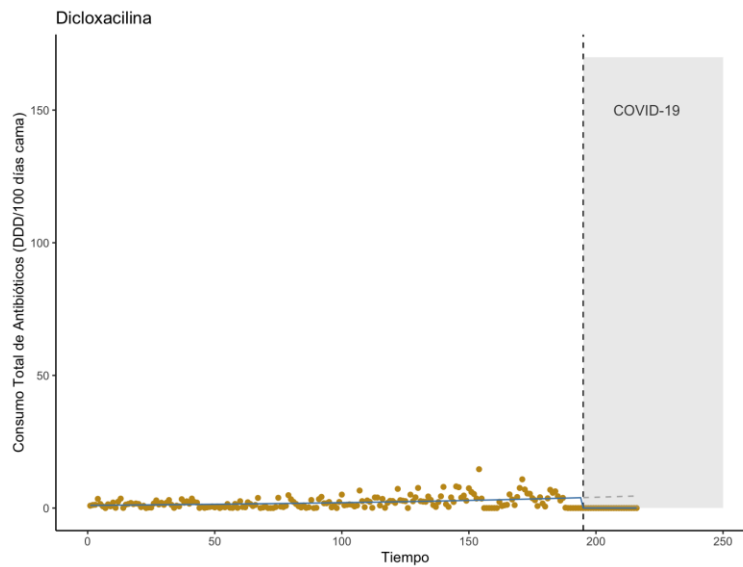
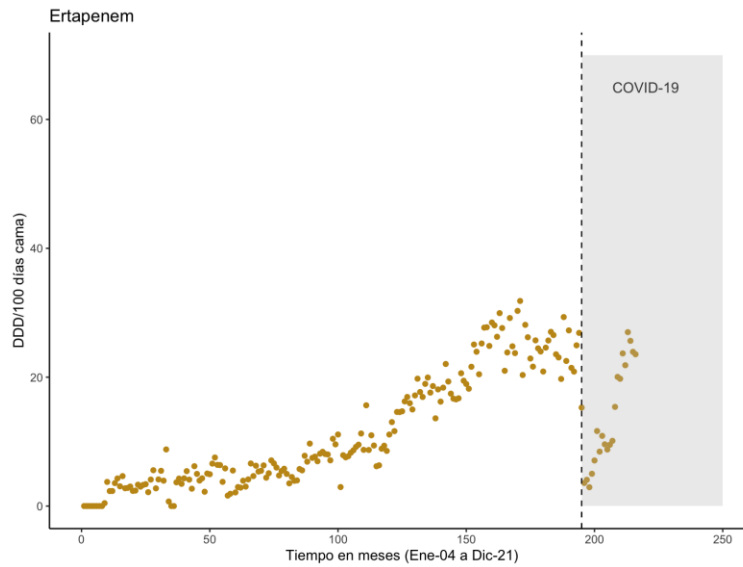


Figura 15. a) Serie temporal del consumo total de ertapenem (DDD/ 100 días cama hospitalaria / mes) durante todo el período de estudio (1° de enero de 2004 y el 31 de diciembre de 2021). b) Misma serie temporal en la cual se añade la tendencia del consumo pre- y post-intervención (línea continua) así como escenario contra-factual.

a)



b)

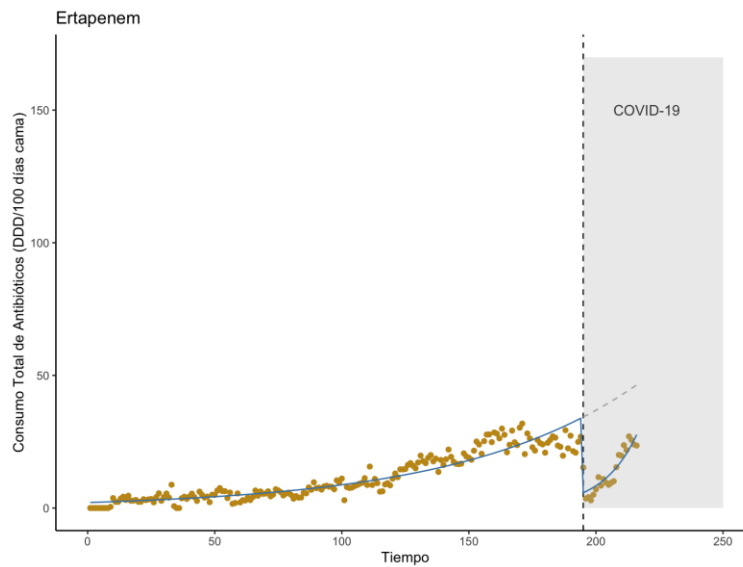
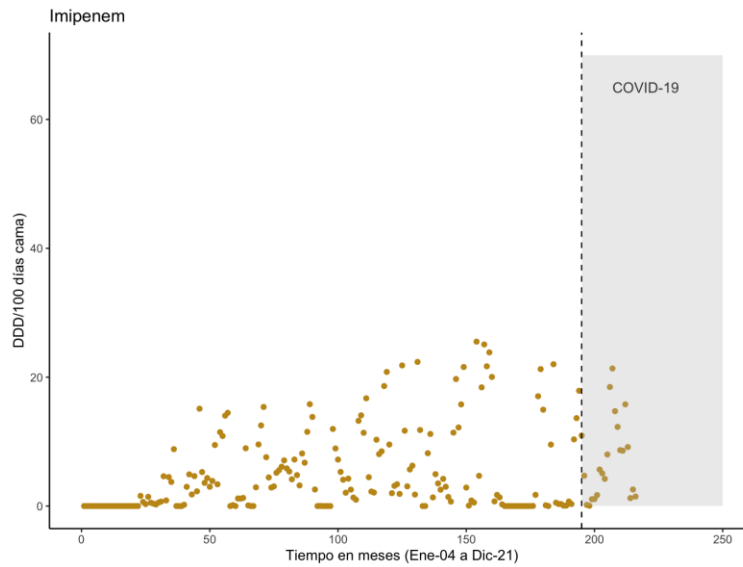


Figura 16. a) Serie temporal del consumo total de imipenem (DDD/100 días cama hospitalaria / mes) durante todo el período de estudio (1° de enero de 2004 y el 31 de diciembre de 2021). b) Misma serie temporal en la cual se añade la tendencia del consumo pre- y post-intervención (línea continua) así como escenario contra-factual.

a)



b)

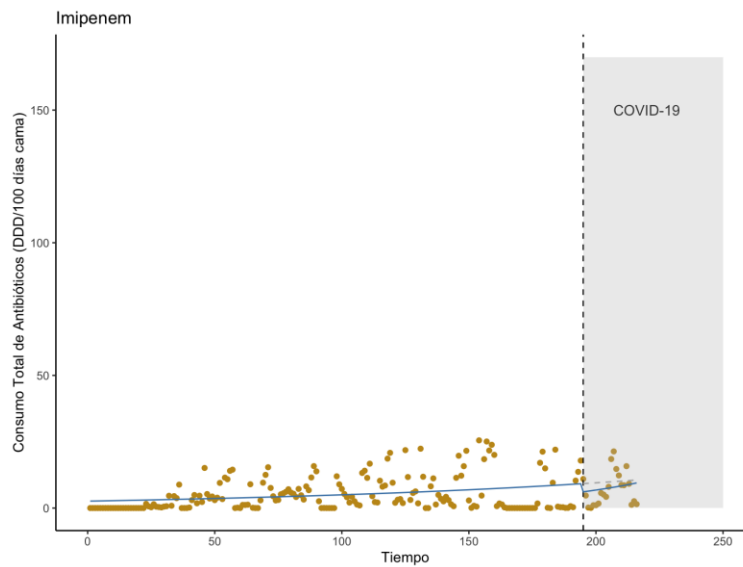
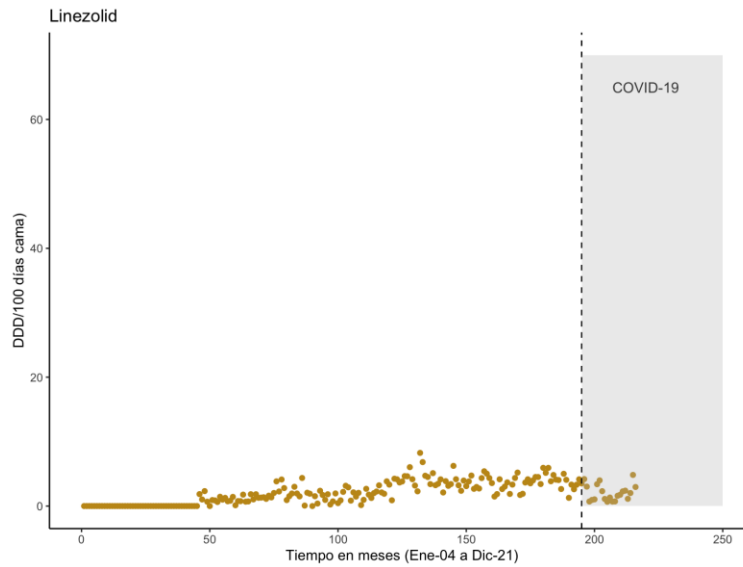


Figura 17. a) Serie temporal del consumo total de linezolid (DDDs / 100 días cama hospitalaria / mes) durante todo el período de estudio (1° de enero de 2004 y el 31 de diciembre de 2021). b) Misma serie temporal en la cual se añade la tendencia del consumo pre- y post-intervención (línea continua) así como escenario contra-factual.

a)



b)

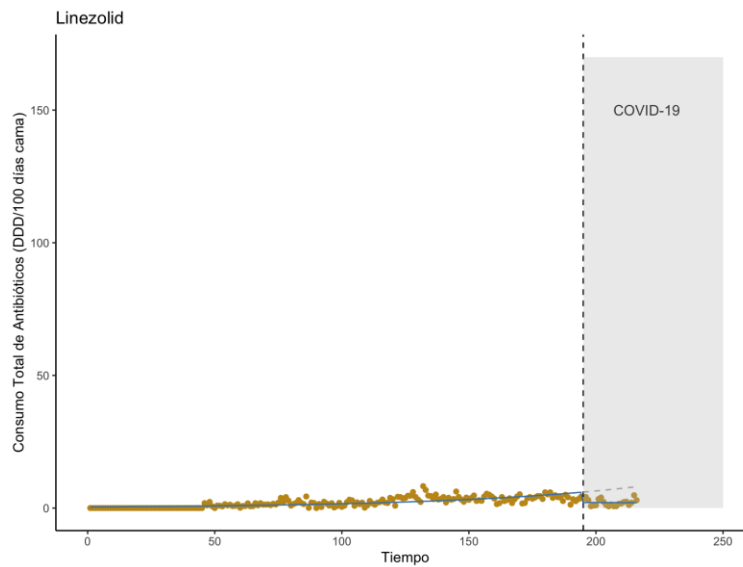
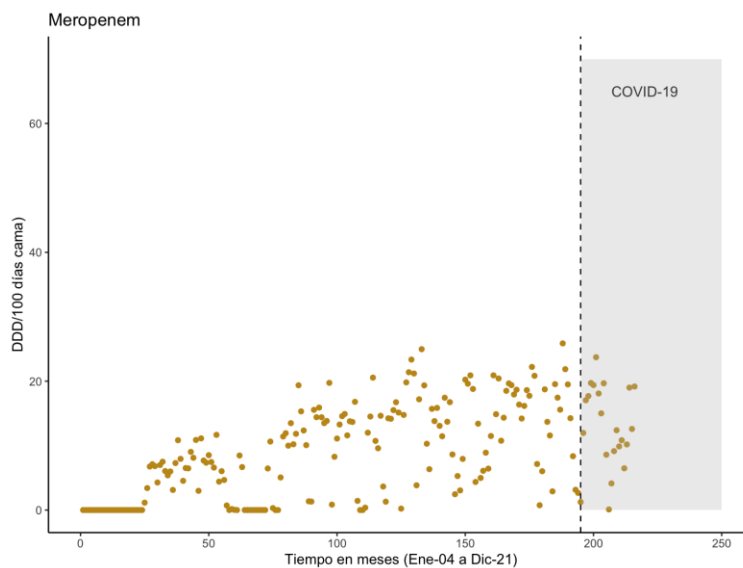


Figura 18. a) Serie temporal del consumo total de meropenem (DDD/ 100 días cama hospitalaria / mes) durante todo el período de estudio (1° de enero de 2004 y el 31 de diciembre de 2021). b) Misma serie temporal en la cual se añade la tendencia del consumo pre- y post-intervención (línea continua) así como escenario contra-factual.

a)



b)

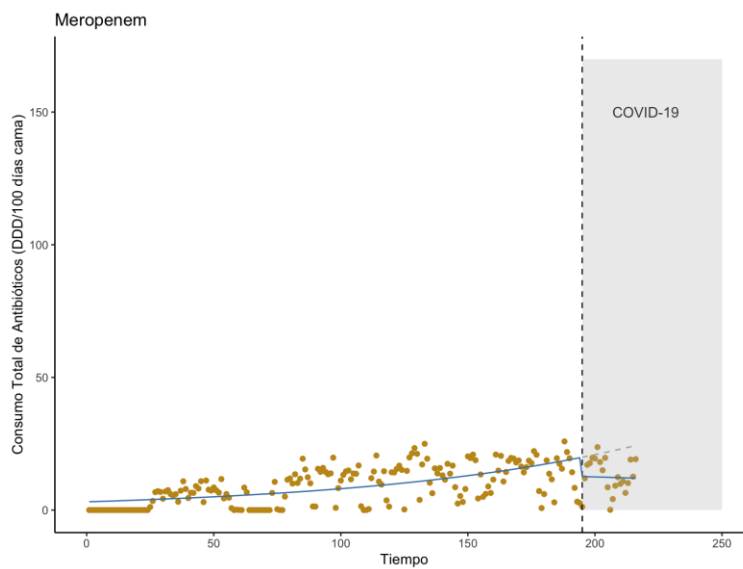
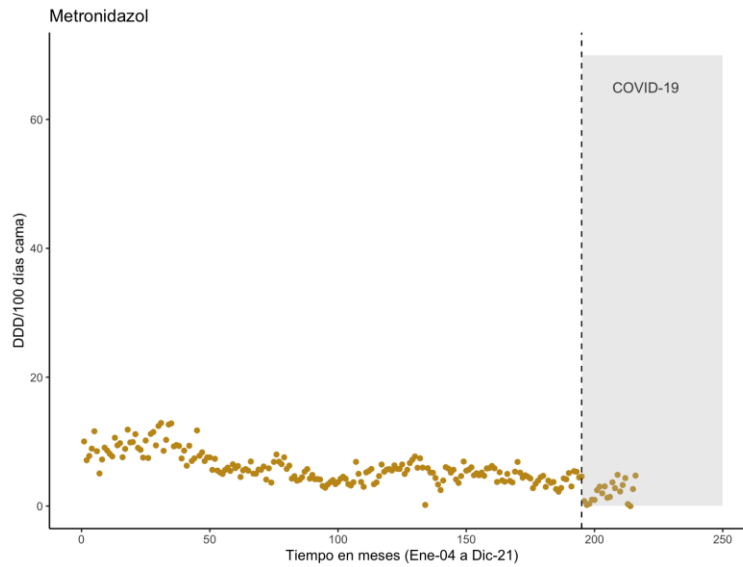


Figura 19. a) Serie temporal del consumo total de metronidazol (DDD/ 100 días cama hospitalaria / mes) durante todo el período de estudio (1° de enero de 2004 y el 31 de diciembre de 2021). b) Misma serie temporal en la cual se añade la tendencia del consumo pre- y post-intervención (línea continua) así como escenario contra-factual.

a)



b)

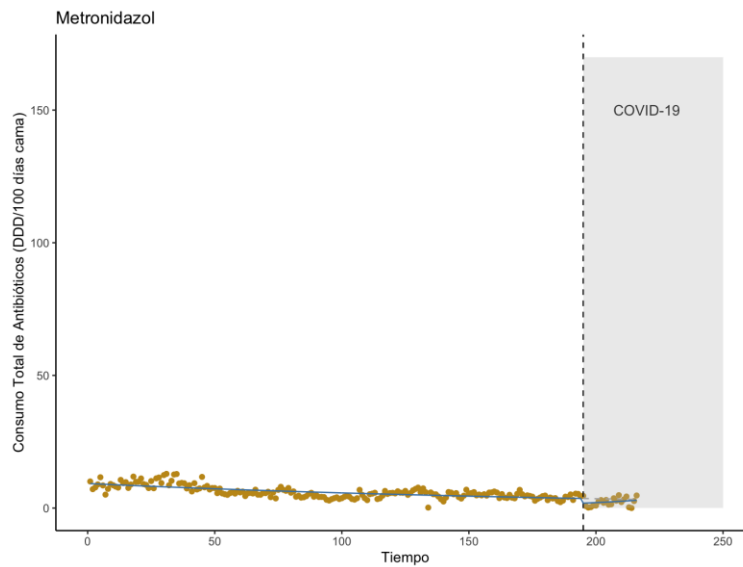
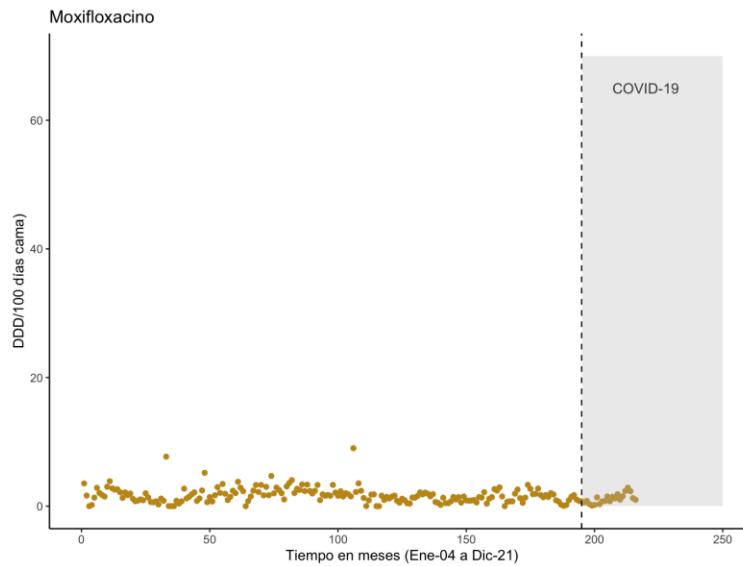


Figura 20. a) Serie temporal del consumo total de moxifloxacino (DDDs / 100 días cama hospitalaria / mes) durante todo el período de estudio (1° de enero de 2004 y el 31 de diciembre de 2021). b) Misma serie temporal en la cual se añade la tendencia del consumo pre- y post-intervención (línea continua) así como escenario contra-factual.

a)



b)

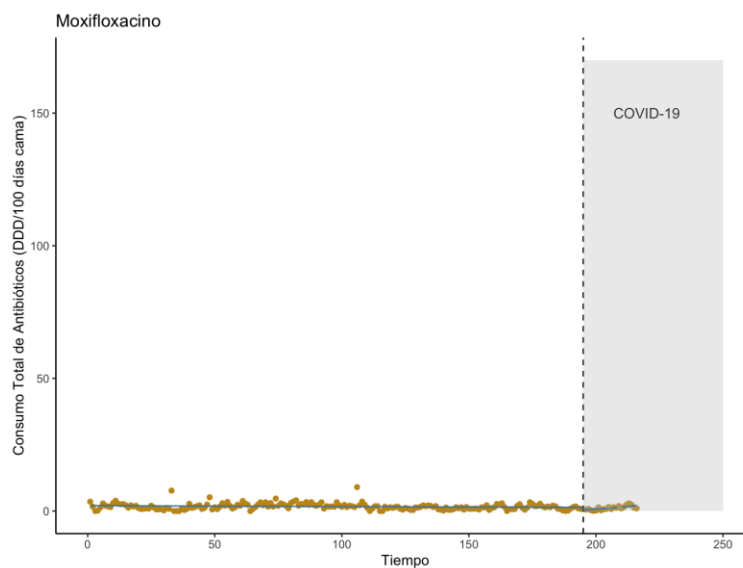
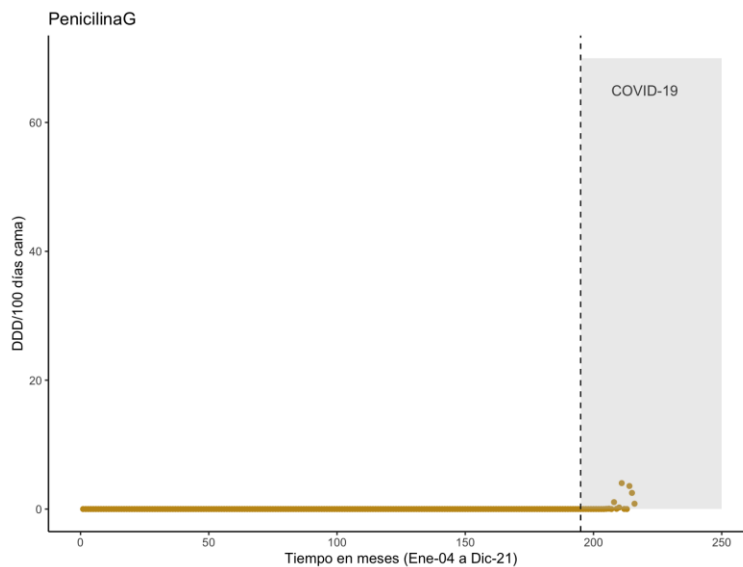
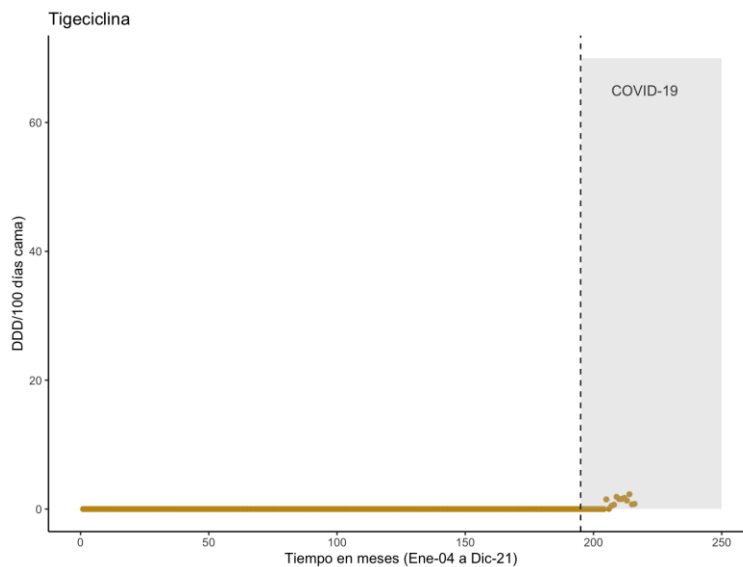


Figura 21. Serie temporal del consumo total de penicilina G (DDDs / 100 días cama hospitalaria / mes) durante todo el período de estudio (1° de enero de 2004 y el 31 de diciembre de 2021).



Nota: No se muestra escenario contra-factual puesto que modelo no convergió debido a la ausencia de datos de consumo en el período pre-COVID-19.

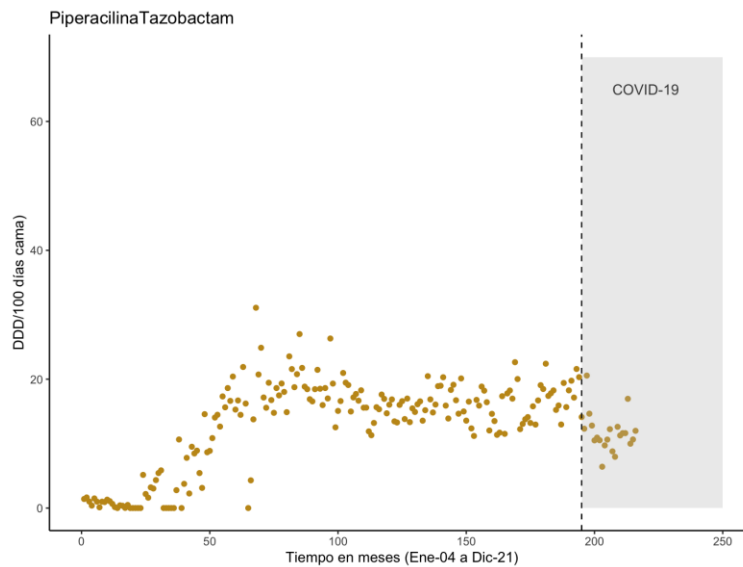
Figura 22. Serie temporal del consumo total de tigeciclina (DDD / 100 días cama hospitalaria / mes) durante todo el período de estudio (1° de enero de 2004 y el 31 de diciembre de 2021).



Nota: No se muestra escenario contra-factual puesto que modelo no convergió debido a la ausencia de datos de consumo en el período pre-COVID-19.

Figura 23. a) Serie temporal del consumo total de piperacilina-tazobactam (DDDs / 100 días cama hospitalaria / mes) durante todo el período de estudio (1° de enero de 2004 y el 31 de diciembre de 2021). b) Misma serie temporal en la cual se añade la tendencia del consumo pre- y post-intervención (línea continua) así como escenario contra-factual.

a)



b)

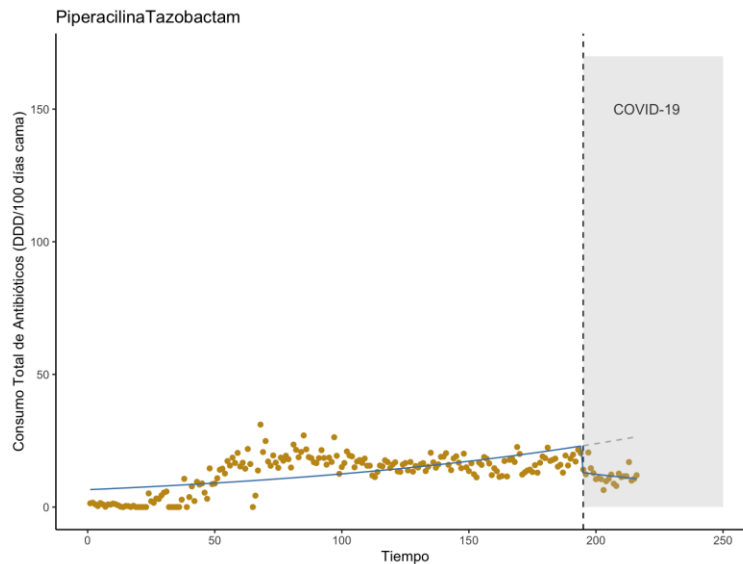
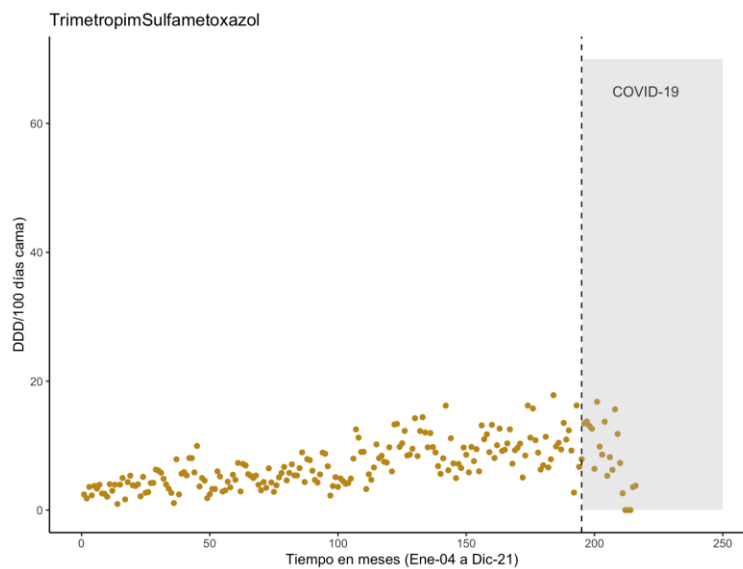


Figura 24. a) Serie temporal del consumo total de trimetropim-sulfametoxazol (DDD / 100 días cama hospitalaria / mes) durante todo el período de estudio (1° de enero de 2004 y el 31 de diciembre de 2021). b) Misma serie temporal en la cual se añade la tendencia del consumo pre- y post-intervención (línea continua) así como escenario contra-factual.

a)



b)

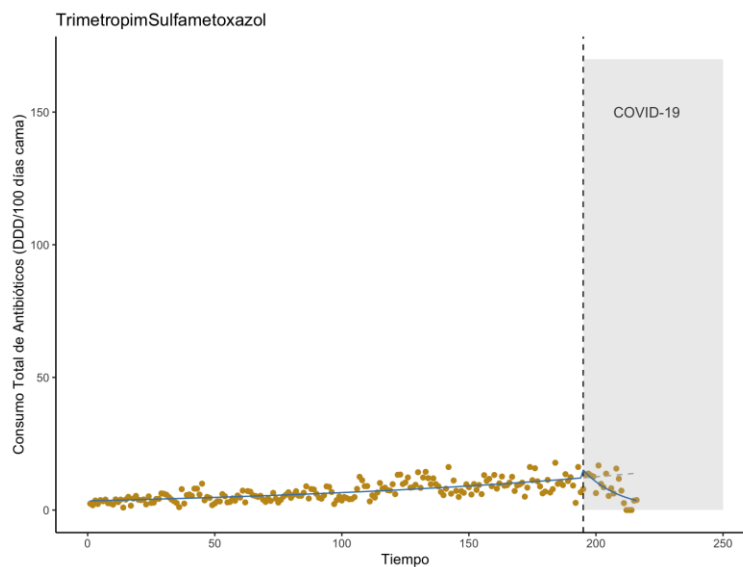
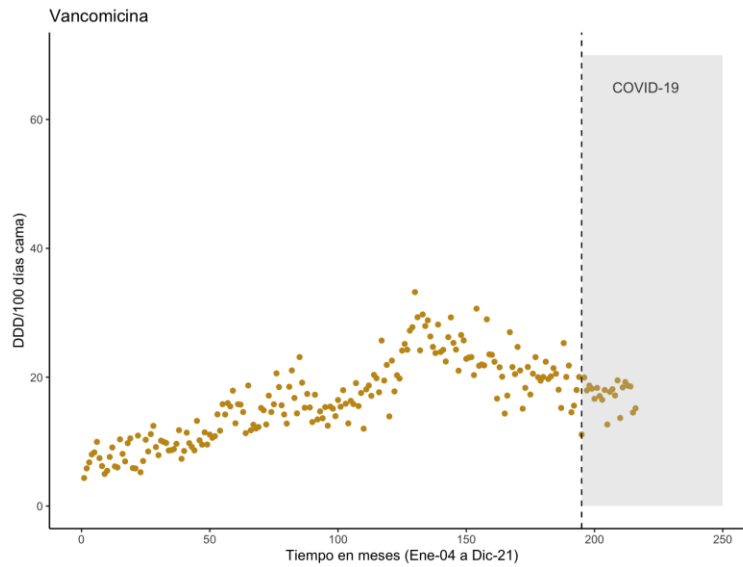


Figura 25. Serie temporal del consumo total de vancomicina (DDD/100 días cama hospitalaria / mes) durante todo el período de estudio (1° de enero de 2004 y el 31 de diciembre de 2021). b) Misma serie temporal en la cual se añade la tendencia del consumo pre- y post-intervención (línea continua) así como escenario contra-factual.

a)



b)

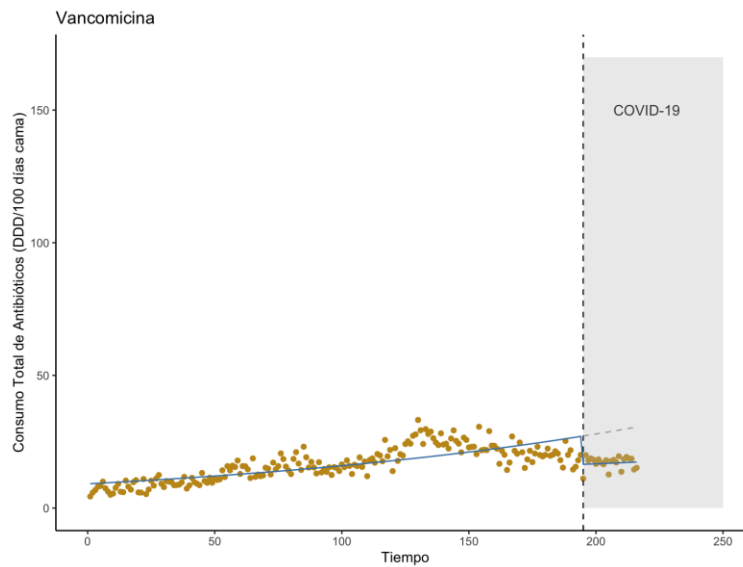
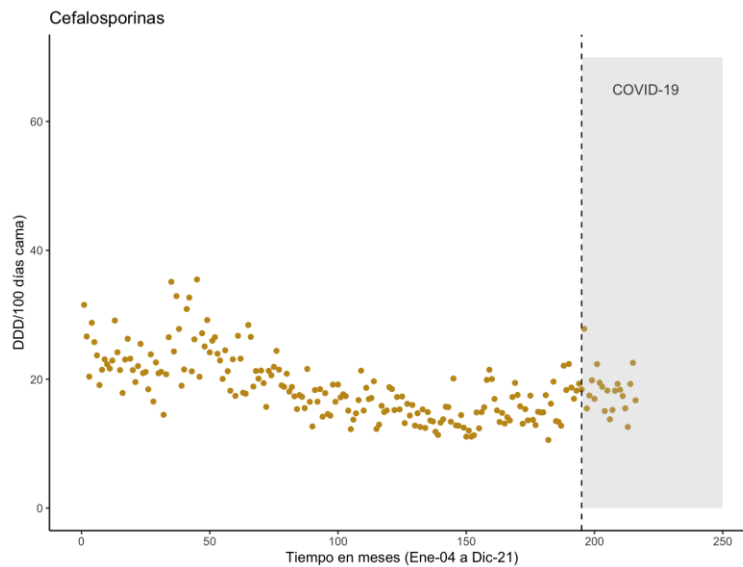


Figura 26. a) Serie temporal del consumo total de cefalosporinas (DDDs / 100 días cama hospitalaria / mes) durante todo el período de estudio (1° de enero de 2004 y el 31 de diciembre de 2021). b) Misma serie temporal en la cual se añade la tendencia del consumo pre- y post-intervención (línea continua) así como escenario contra-factual.

a)



b)

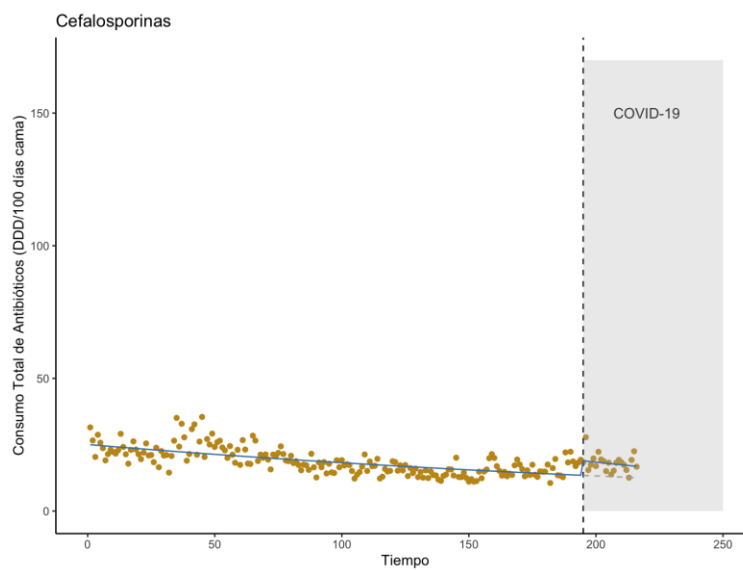
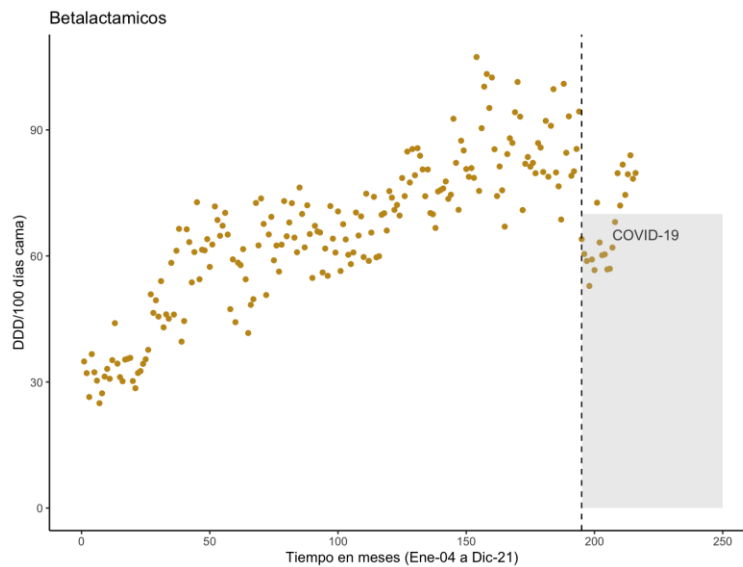


Figura 27. a) Serie temporal del consumo total de beta-lactámicos (DDDs / 100 días cama hospitalaria / mes) durante todo el período de estudio (1° de enero de 2004 y el 31 de diciembre de 2021). b) Misma serie temporal en la cual se añade la tendencia del consumo pre- y post-intervención (línea continua) así como escenario contra-factual.

a)



b)

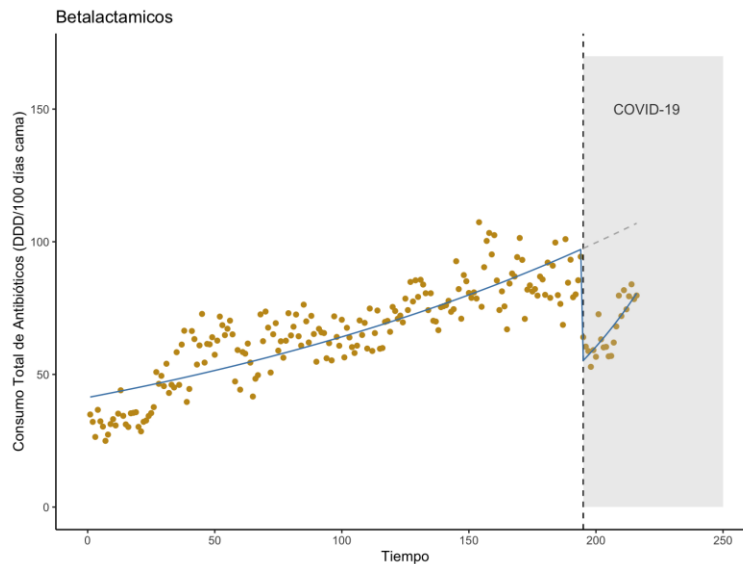
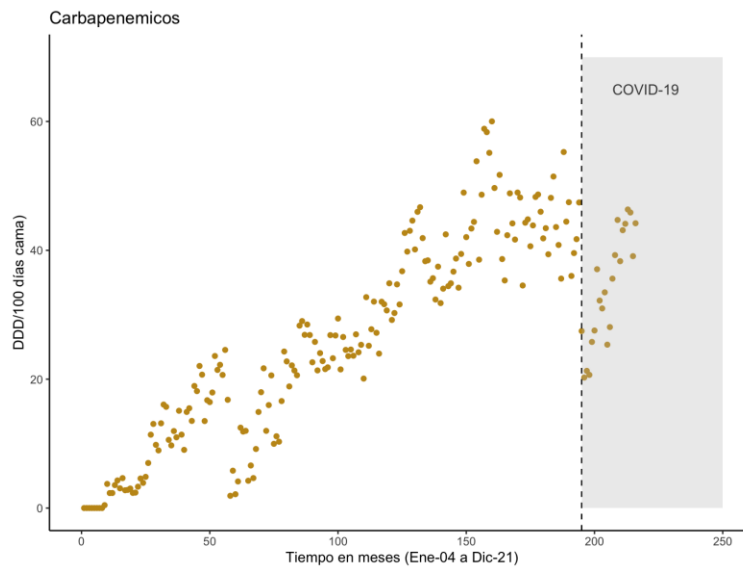


Figura 28. a) Serie temporal del consumo total de carbapenémicos (DDD / 100 días cama hospitalaria / mes) durante todo el período de estudio (1° de enero de 2004 y el 31 de diciembre de 2021). b) Misma serie temporal en la cual se añade la tendencia del consumo pre- y post-intervención (línea continua) así como escenario contra-factual.

a)



b)

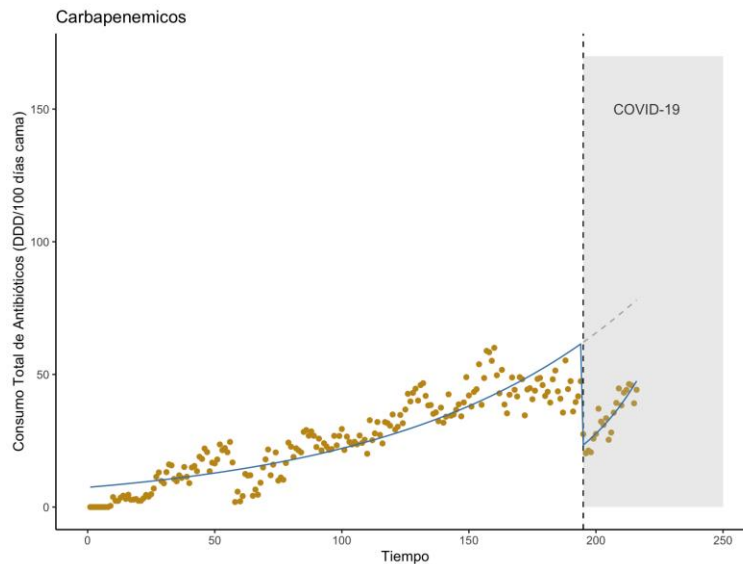
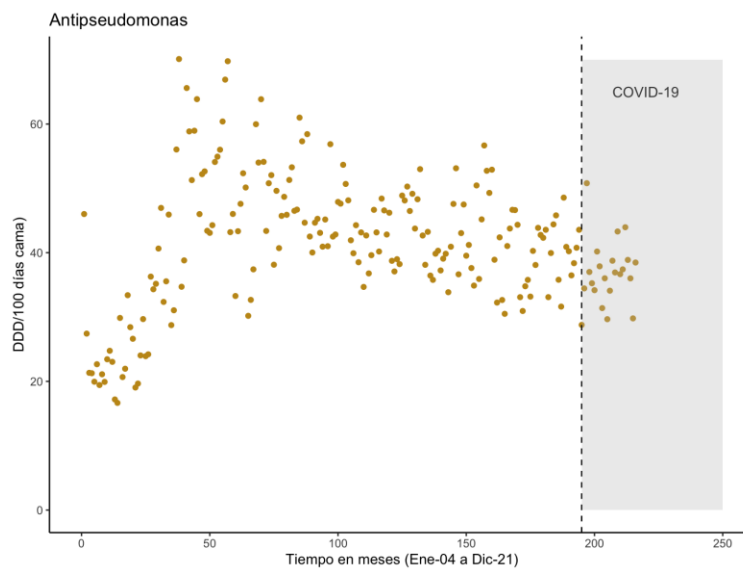


Figura 29. a) Serie temporal del consumo total de antibióticos con actividad anti-*Pseudomonas aeruginosa* (DDDs / 100 días cama hospitalaria / mes) durante todo el período de estudio (1° de enero de 2004 y el 31 de diciembre de 2021). b) Misma serie temporal en la cual se añade la tendencia del consumo pre- y post-intervención (línea continua) así como escenario contra-factual.

a)



b)

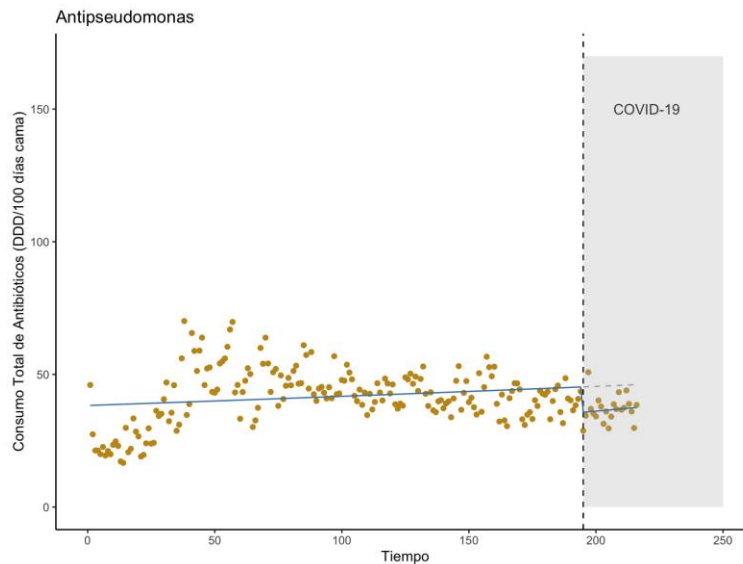
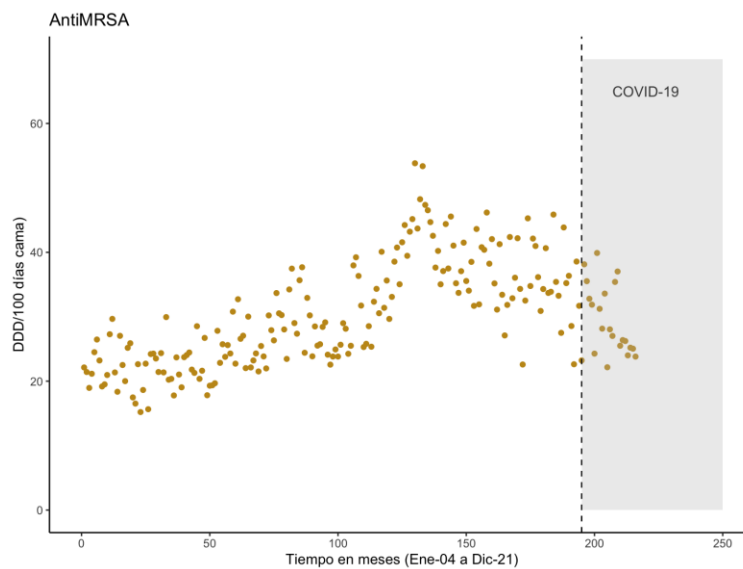
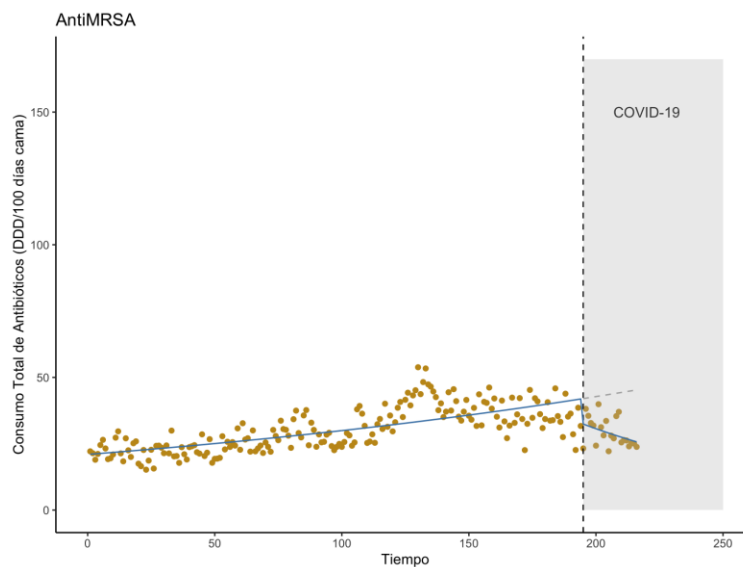


Figura 30. a) Serie temporal del consumo total de antibióticos con actividad anti-*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (DDD / 100 días cama hospitalaria / mes) durante todo el período de estudio (1° de enero de 2004 y el 31 de diciembre de 2021). b) Misma serie temporal en la cual se añade la tendencia del consumo pre- y post-intervención (línea continua) así como escenario contra-factual.

a)



b)



DISCUSIÓN

En las últimas décadas, se ha observado un importante incremento en el consumo de antimicrobianos a nivel global (5). No obstante, este incremento no ha sido homogéneo a través de las naciones. Estudios previos han documentado un mayor uso de antibióticos en países de escasos recursos (19). Como es de esperarse, dado que las tasas de consumo de antibióticos conllevan un aumento en el número de infecciones resistentes a antimicrobianos, algunos estudios han reportado una correlación negativa entre el producto interno bruto y la prevalencia de microorganismos resistentes (20).

Una de las intervenciones más efectivas para la reducción en las tasas de infecciones por microorganismos resistentes a antimicrobianos es la reducción del uso de antibióticos. Este tipo de intervenciones pueden condicionar cambios en las resistencias en períodos breves de tiempo. Es por ello que es fundamental el comprender el comportamiento del uso de los antimicrobianos y los determinantes de su consumo. El conocer esta información es de suma relevancia para la apropiada planeación y monitorización en el consumo de antimicrobianos en este y en próximos brotes epidémicos y, por lo tanto, para el desarrollo de estrategias locales y o nacionales que permitan combatir el aumento en la tasa de infecciones resistentes.

Al ser una enfermedad con síntomas predominantemente respiratorios, los pacientes con COVID-19 son frecuentemente tratados con antibióticos. En otros entornos, se ha demostrado que la pandemia de COVID-19 ha condicionado una disminución del uso de antibióticos (10). No obstante, previo a nuestro análisis, no existían estudios que evaluaran el efecto de la pandemia de COVID-19 sobre el consumo de antibióticos en México. En este estudio, evaluamos si la pandemia COVID-19 ocasionó un cambio (incremento y o disminución) en la tasa consumo de antibióticos.

Al tener en cuenta las tendencias previas a la intervención, los estudios de series temporales interrumpidas permiten realizar inferencia causal de una manera más sólida que los diseños transversales o aquellos que solo contrastan períodos pre- y post-intervención sin controlar por las tendencias previas (15). En nuestro estudio, demostramos que inmediatamente posterior a la conversión del instituto en un hospital de atención exclusiva de pacientes con COVID-19, se observó una reducción significativa en el consumo total de antibióticos, la cual fue del 90%. Esto cambio era esperable puesto que COVID-19 es una infección de etiología viral y las tasas reportadas de coinfección bacteriana son poco frecuentes (~ 3,5% y ~ 14,3%, respectivamente) (8).

Por otro lado, se apreció un incremento abrupto, aunque no significativo, en el consumo de cefalosporinas, no obstante, este no fue sostenido en el período post-COVID-19. Esto se debe a que en la institución de estudio se implementaron diversas estrategias para limitar el uso de antibióticos en pacientes con esta enfermedad. Por el contrario, aunque el uso de carbapenémicos se redujo de manera abrupta en el periodo inmediato post-COVID-19, esta disminución no pudo sostenerse. Uno de los factores que puede explicar este hallazgo fue la presencia de infecciones intrahospitalarias, las cuales se incrementaron de manera importante en el periodo post-COVID-19.

CONCLUSIONES

En este estudio, evaluamos si la pandemia COVID-19 ocasionó un cambio (incremento y o disminución) en la tasa consumo de antibióticos. Inmediatamente posterior a la conversión del instituto en un hospital de atención exclusiva de pacientes con COVID-19, se observó una reducción significativa en el consumo total de antibióticos, la cual fue del 90%. No obstante, esta reducción no se mantuvo sobre el tiempo. Entre los factores que puede explicar este hallazgo fue la presencia de infecciones intrahospitalarias, las cuales se incrementaron de manera importante en el periodo post-COVID-19. En el contexto de futuros brotes epidémicos, se requiere implementar de manera temprana estrategias para el control del consumo de antibióticos, así como para la prevención de infecciones nosocomiales.

REFERENCIAS

1. Holmes AH, Moore LS, Sundsfjord A, Steinbakk M, Regmi S, Karkey A, et al. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *Lancet*. 2016;387(10014):176-87.
2. Antimicrobial Resistance C. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10325):629-55.
3. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. 2016.
4. World Health Organization. Anti-Infective Drug Resistance S, Containment T. WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization; 2001.
5. Browne AJ, Chipeta MG, Haines-Woodhouse G, Kumaran EPA, Hamadani BHK, Zaraa S, et al. Global antibiotic consumption and usage in humans, 2000-18: a spatial modelling study. *Lancet Planet Health*. 2021;5(12):e893-e904.
6. Zoorob R, Sidani MA, Fremont RD, Kihlberg C. Antibiotic use in acute upper respiratory tract infections. *Am Fam Physician*. 2012;86(9):817-22.
7. Huttner B, Goossens H, Verheij T, Harbarth S, consortium C. Characteristics and outcomes of public campaigns aimed at improving the use of antibiotics in outpatients in high-income countries. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(1):17-31.
8. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(12):1622-9.
9. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Soucy JR, Westwood D, et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(4):520-31.
10. Kitano T, Brown KA, Daneman N, MacFadden DR, Langford BJ, Leung V, et al. The Impact of COVID-19 on Outpatient Antibiotic Prescriptions in Ontario, Canada; An Interrupted Time Series Analysis. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(11):ofab533.
11. Martinez-Guerra BA, Gonzalez-Lara MF, de-Leon-Cividanes NA, Tamez-Torres KM, Roman-Montes CM, Rajme-Lopez S, et al. Antimicrobial Resistance Patterns and Antibiotic Use during Hospital Conversion in the COVID-19 Pandemic. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(2).
12. Fernandez-Garcia OA, Gonzalez-Lara MF, Villanueva-Reza M, de-Leon-Cividanes N, Xancal-Salvador LF, Esteban-Kenel V, et al. Outbreak of NDM-1-Producing *Escherichia coli* in a Coronavirus Disease 2019 Intensive Care Unit in a Mexican Tertiary Care Center. *Microbiol Spectr*. 2022;10(1):e0201521.
13. Methodology WHOIWGfDS, Methodology WHOCCfDS, Research WHOCCfDU, Clinical Pharmacological S. Introduction to drug utilization research. Geneva: World Health Organization; 2003.
14. Montgomery DC, Jennings CL, Kulahci M. Introduction to time series analysis and forecasting: John Wiley & Sons; 2015.

15. Craig P, Katikireddi SV, Leyland A, Popham F. Natural Experiments: An Overview of Methods, Approaches, and Contributions to Public Health Intervention Research. *Annu Rev Public Health*. 2017;38:39-56.
16. Craig P, Cooper C, Gunnell D, Haw S, Lawson K, Macintyre S, et al. Using natural experiments to evaluate population health interventions: new Medical Research Council guidance. *J Epidemiol Community Health*. 2012;66(12):1182-6.
17. Bernal JL, Cummins S, Gasparrini A. Interrupted time series regression for the evaluation of public health interventions: a tutorial. *Int J Epidemiol*. 2017;46(1):348-55.
18. Bottomley C, Scott JAG, Isham V. Analysing Interrupted Time Series with a Control. *Epidemiologic Methods*. 2019;8.
19. Klein EY, Van Boeckel TP, Martinez EM, Pant S, Gandra S, Levin SA, et al. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(15):E3463-E70.
20. Alvarez-Uria G, Gandra S, Laxminarayan R. Poverty and prevalence of antimicrobial resistance in invasive isolates. *Int J Infect Dis*. 2016;52:59-61.