



BUAP

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
Vicerrectoría De Investigación y Estudios de Posgrado

Facultad de Medicina

Instituto Mexicano del Seguro Social

Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Especialidades Puebla

Centro Médico Nacional, General de División

“Manuel Ávila Camacho”.

**“MORTALIDAD RELACIONADA AL USO PREHOSPITALARIO DE
ANTIMICROBIANOS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID 19 EN
LA UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PUEBLA”**

Trabajo de investigación para obtener el Grado de

Especialidad en Medicina Interna

Presenta:

Kevin Martin Cortés Nieto.

CVU: 1282604

Directores:

Dra. Juárez Santiesteban María del Rayo.

Dr. Barrera López José Alfredo.



Periodo de la especialidad 2019-2023.

Puebla de Zaragoza, 08 marzo del 2023



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **2101**.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL GRAL. DIV. MANUEL AVILA CAMACHO

Registro COFEPRIS **17 CI 21 114 055**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 21 CEI 002 2018073**

FECHA **Martes, 22 de noviembre de 2022**

M.C. MARIA DEL RAYO JUAREZ SANTIESTEBAN

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Mortalidad relacionada al uso prehospitalario de antimicrobianos en pacientes hospitalizados por COVID 19 en la UMAE Hospital de Especialidades Puebla** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2022-2101-091

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. JOSE ALVARO PARRA SALAZAR
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 2101

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

GOBIERNO DE
MÉXICO

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE
ALTA ESPECIALIDAD

CENTRO MÉDICO NACIONAL
"GRAL. DE DIV. MANUEL ÁVILA CAMACHO"
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE PUEBLA
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

PUEBLA, PUE., A 13 DE FEBRERO DEL 2023

AUTORIZACION DE IMPRESIÓN DE TESIS DE ESPECIALIDAD

LOS ASESORES: DR BARRERA LÓPEZ JOSE ALFREDO, MARÍA DEL RAYO JUÁREZ SANTIESTEBAN, DR GARCÍA GALICIA ARTURO

DE LA TESIS TITULADA "MORTALIDAD RELACIONADA AL USO PREHOSPITALARIO DE ANTIMICROBIANOS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID 19 EN LA UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PUEBLA"

REALIZADA POR EL MÉDICO RESIDENTE: KEVIN MARTIN CORTÉS NIETO

DE LA ESPECIALIDAD: MEDICINA INTERNA

HACEMOS CONSTAR QUE ESTE TRABAJO CIENTIFICO HA SIDO REVISADO Y AUTORIZADO EN EL SIRELIS CON **NÚMERO DE REGISTRO NACIONAL R-2022-2101-091**

AUTORIZAMOS SU IMPRESIÓN

Dr. José Alfredo Barrera López
MEDICINA INTERNA
Ced. Esp. 09714450
Mat. 98170450

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

12/02/2023

Dr. María del Rayo Juárez Santiesteban
Microbiología
Ced. Esp. 0754512
Mat. 98170459 C.E. 3223881

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

Kevin Martin Cortés Nieto
(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)
13/02/23

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES

INVESTIGADOR RESPONSABLE

Dra. Juárez Santiesteban María del Rayo.

Médico especialista en Alergia e Inmunología Clínica adscrita al Centro Médico Nacional General de División “Manuel Ávila Camacho”, IMSS.

Calle 2 Norte 2004, Colonia Centro, CP 72000, Puebla, Pue.

Matrícula: 8784612

Teléfono: 222 2424520 Ext. 61315 y 61324.

Correo electrónico: marirayo@hotmail.com

INVESTIGADORES ASOCIADOS

Dr. Barrera López José Alfredo.

Médico especialista en Medicina Interna adscrito al Centro Médico Nacional General de División “Manuel Ávila Camacho”, IMSS.

Calle 2 Norte 2004, Colonia Centro, CP 72000, Puebla, Pue.

Matrícula: 98170460

Teléfono: 221 166 8100

Correo electrónico: alfredo.barrera2310@gmail.com

Dr. Kevin Martin Cortés Nieto.

Médico residente de cuarto año de Medicina Interna del Centro Médico Nacional General de División “Manuel Ávila Camacho”, IMSS.

Calle 2 Norte 2004, Colonia Centro, CP 72000, Puebla, Pue.

Matrícula: 99188702

Teléfono: 55 40 18 1074

Correo electrónico: dr.kevincort@hotmail.com

RESUMEN

MORTALIDAD RELACIONADA AL USO PREHOSPITALARIO DE ANTIMICROBIANOS PREHOSPITALARIOS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID 19, EN LA UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PUEBLA

Cortés-Nieto Kevin Martin*, Barrera-Domínguez José Alfredo**, Juárez-Santiesteban María del Rayo***

*Residente de 4to año de Medicina interna, UMAE Hospital de Especialidades Puebla.

**Adscrito de Medicina Interna, UMAE Hospital de Especialidades Puebla.

***Adscrito de Alergología e Inmunología, UMAE Hospital de Especialidades Puebla

Correspondencia: dr.kevincort@hotmail.com

INTRODUCCIÓN: El uso prehospitalario de antimicrobianos en la pandemia de COVID 19 se realizó de forma descontrolada, práctica que continúa siendo una prescripción habitual en nuestro país en la actualidad, a pesar de no estar recomendados. Sin embargo, el uso sin indicación de los antimicrobianos prehospitalario podría suponer una de las causas principales de mortalidad en los pacientes hospitalizados por COVID 19.

OBJETIVO: Evaluar la mortalidad con el uso prehospitalario de antimicrobianos en pacientes hospitalizados por COVID 19.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y comparativo en la UMAE Hospital de Especialidades Puebla en pacientes hospitalizados por COVID 19, de abril a agosto del 2020. La muestra se tomó por muestreo determinístico. Se dividió a los pacientes de acuerdo con el uso o no de tratamiento prehospitalario con antimicrobianos. En ambos grupos, se determinó estadística descriptiva, así como chi cuadrada para determinar la relación entre la mortalidad y el uso o no de antimicrobianos.

RESULTADOS: Se incluyeron 470 pacientes, de los cuales 279 pacientes (59.4%) usaron tratamiento antimicrobiano previo a su hospitalización. Asimismo, se registró la defunción de 286 pacientes en ambos grupos, 217 de los cuales usaron tratamiento antimicrobiano prehospitalario y 69 pacientes que no lo usaron. Se realizó chi cuadrada, encontrándose relación entre el uso prehospitalario de antimicrobianos con la mortalidad, con un riesgo relativo de 6.188 (95% IC 4.113 – 9.310). Dentro de los pacientes fallecidos que usaron antimicrobianos, la mayoría llegó a usar 2 antimicrobianos (36.8%), y la claritromicina fue el fármaco más utilizado en el tratamiento antimicrobiano (68.6%). No existieron cambios respecto a lo reportado en los datos demográficos en relación con la literatura existente.

CONCLUSIÓN: La mortalidad relacionada al uso prehospitalario de antimicrobianos en los pacientes hospitalizados por COVID 19 es mayor que en aquellos que no los usaron, concluyendo que se desaconseja el uso de antimicrobianos en los pacientes con infección por COVID 19.

ÍNDICE

Contenido

RESUMEN.....	5
1. INTRODUCCIÓN.....	8
1.1. ANTECEDENTES GENERALES.....	8
1.2. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS.....	55
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	66
3. JUSTIFICACIÓN.....	68
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	69
5. RESULTADOS.....	74
6. DISCUSIÓN.....	98
7. CONCLUSIONES.....	107
8. REFERENCIAS.....	111
9. ANEXOS.....	116

1. INTRODUCCIÓN.

1.1. ANTECEDENTES GENERALES

DEFINICIÓN

La enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID 19 – Coronavirus Disease 2019) es una patología respiratoria del ser humano producida por la infección por el nuevo coronavirus denominado como *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Tuvo sus orígenes en diciembre del 2019, en pacientes que habían estado expuestos posiblemente a transmisión alimentaria desde animales salvajes en un mercado de la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China, siendo reconocida semanas después, en enero del 2020, cuando se realiza su primer aislamiento. Posteriormente, ante el aumento de número de contagios a nivel global, el 11 de marzo del 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS, o WHO, por sus siglas en inglés) declaró a esta enfermedad como pandemia de la cual, día a día, siguen elevándose las cifras de morbimortalidad (1).

EPIDEMIOLOGÍA

La pandemia de COVID 19 ha sido monitorizada desde la aparición de los primeros casos en diciembre del 2019. Según el Informe Integral de COVID 19 en México publicado el 12 de enero del 2022, se ha evidenciado un total de 287,441,128 casos acumulados de COVID 19 a nivel global, equivalente a 3,702.18 casos por cada cien mil habitantes. De estos casos, la mayor parte se ha dado en América con un

36.25%, y en Europa con un 35.6%. Respecto al número de defunciones por COVID 19, se estima que a nivel global se ha llegado a la cifra de 5,434,118 defunciones, siendo las regiones con mayor mortalidad: América con 44.38% de las mismas, seguido de Europa con 30.78%. La tasa de letalidad global es de 1.89% a nivel global, sin embargo, en América se reportó una tasa de letalidad de 2.31% (1).

Con relación a México, los casos totales acumulados para inicios del 2022 son de 3,943,789 pacientes, incluidos casos y defunciones con asociación clínica-epidemiológica. Con estos datos, se estima que la tasa de incidencia acumulada nacional es de 3057.9 casos por cada cien mil habitantes, siendo las entidades federativas más afectadas Ciudad de México, Baja California Sur, y Tabasco, con una tasa de incidencia de 11031.3, 7113.5, y 5543.2 casos por cada cien mil habitantes, respectivamente. La distribución de estos casos no presenta predominio específico por sexo, con una proporción de 49.8% en hombres, y 50.2% en mujeres, con una mediana de edad de 39 años. Respecto a las hospitalizaciones, se estima un total de 611,128 pacientes que han sido hospitalizados a lo largo de la pandemia. Finalmente, el número de defunciones registradas hacia enero del 2022 es de 298,739 pacientes, de las cuales, el 62% fueron en pacientes varones, a razón de 1.6 hombres fallecidos por cada mujer; la mayoría de las defunciones ocurrieron en el grupo etario de 60 a 69 años, con mediana de 65 años (1).

En relación con Puebla, esta entidad federativa ocupa el lugar 29 de 32 respecto a tasa de incidencia acumulada, reportándose una tasa de 1895.4 casos por cada cien mil habitantes, correspondiente al 61.33% del promedio nacional. Respecto a las defunciones registradas, se estima un total de 15,743 pacientes con prueba

confirmatoria, y 376 pacientes en sospecha, sin lograrse terminar su protocolo diagnóstico (1).

CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS

Los coronavirus pertenecen a la familia *Coronaviridae*, de la subfamilia *Orthocoronavirinae*, de la cual se derivan cuatro géneros: alfacoronavirus, betacoronavirus, gammacoronavirus, y deltacoronavirus. De ellos, sólo los primeros dos son de relevancia clínica, ya que pueden afectar al ser humano (2,3).

En el transcurso de los últimos 20 años, se han observado tres brotes importantes por betacoronavirus: el síndrome respiratorio agudo severo (SARS), el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS), y el SARS-CoV-2. De estos, SARS-CoV-2 llega a compartir con SARS-CoV hasta el 80% de su genoma viral, sin embargo, SARS-CoV-2 muestra una mayor estabilidad y transmisibilidad, responsable del comportamiento y alcance epidemiológico del COVID 19 (2,4–6).

Las características de estos coronavirus se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 1. Principales características de SARS, MERS y COVID 19

	SARS	MERS	COVID 19
Aparición del brote	Guangdong, China (2002)	Zarga, Jordania (2012)	Wuhan, China (2019)
Virus causante	SARS-CoV	MERS-CoV	SARS-CoV-2
Número de países afectados	29	26	185
Receptor celular	ACE2	CD26	ACE2
Periodo de incubación	4.6 días (2-7)	5.2 días (2-13)	5.2 días (2-14)
Letalidad estimada	9.6%	35% a 40%	1% a 3%

Tomado de Díaz-Castrillón FJ, Toro-Montoya AI. SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. Med y Lab. 2020;24(3) página 9.

Respecto al SARS-CoV-2, es un virus de ARN encapsulado, con polaridad positiva y una sola hebra de aproximadamente 30 mil ribonucleótidos. Su cápside es de forma helicoidal. Es de forma esférica o irregular, con un diámetro de 125 nm (5).

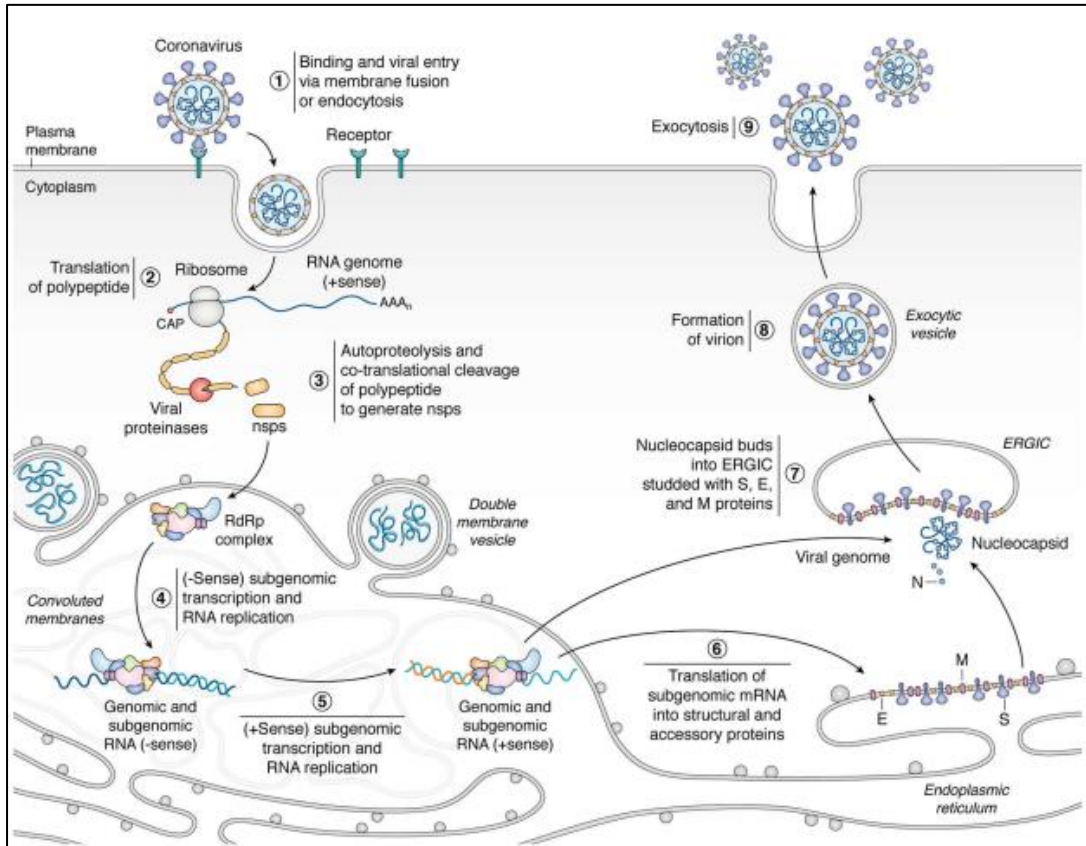
La estructura genética se compone de una cadena de ARN con 15 sitios de lectura abiertos (ORF), que le permiten sintetizar hasta 28 proteínas. El extremo 5' no es codificante, el cual tiene un gorro o *cap*; mientras que el extremo 3' tiene una cola de poli A, que le permite actuar como ARN mensajero (mRNA). Se divide en 16 genes de proteínas no estructurales (codifican para ORF1a y ORF1b, generadoras de RNA polimerasa dependiente de RNA, una helicasa y dos proteasas,

responsables de la creación de proteínas estructurales), 8 genes accesorios o subgenómicos, y 4 genes estructurales: S, E, M, y N. El gen S codifica para las proteínas de membrana, el gen E codifica la envoltura del virus, y el gen M se encarga de la generación de la membrana lipídica; los tres le dan la forma característica de una corona al virión. El gen N interviene en la replicación del material genético viral en la célula, y en creación de la nucleocápside, uniéndose al genoma viral en forma de 'rosario' (2,3,5).

FISIOPATOGENIA

El SARS-CoV-2, al igual que el SARS-CoV, utiliza como receptor a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), solo que, a diferencia de esta primera, SARS-CoV-2 tiene una afinidad 10 a 20 veces mayor. LA ACE2 se encuentra, principalmente, en tejido pulmonar, renal y cardíaco. Al llegar a la célula blanco, la proteína S del virus se une a la ACE2 de la célula. La proteína S, posteriormente, es fragmentada por una proteasa viral en dos subunidades, S1 y S2. La subunidad S1 presenta el dominio de unión a receptor (RBD), mientras que la subunidad S2 contiene el péptido para la fusión de membrana, el cual, genera un endosoma que permite el ingreso del virus al interior de la célula (3,7,8).

Figura 1. Ciclo de replicación del SARS-CoV2



Tomado de Hartenian E, Nandakumar D, Lari A, Ly M, Tucker JM, Glaunsinger BA. The molecular virology of coronaviruses. J Biol Chem [Internet]. 2020;295(37) página 12911.

Al entrar, el virus se desintegra, y el RNA viral es liberado al citoplasma, donde inicia la traducción al integrarse a los ribosomas. Se generan los genes ORF 1a y 1b, responsables de generar poliproteínas largas que, con ayuda de la segunda proteasa, darán lugar a las proteínas necesarias para la replicación viral, proceso dirigido por la helicasa. Las proteínas estructurales codificadas hacia 3' son traducidas a partir de los mRNA transcritos durante la replicación del genoma viral. Estas proteínas estructurales son ensambladas con el genoma viral, en las membranas celulares internas del retículo endoplasmático y del aparato de Golgi,

formándose nuevas partículas virales. Finalmente, las vesículas que contienen los nuevos viriones se fusionan con la membrana celular para exocitar los nuevos virus (3,6).

Desde su descubrimiento, la infección por COVID 19 se ha descrito con dos fases principales: 1. La fase de respuesta viral; 2. La fase de respuesta inflamatoria del paciente (6).

La carga viral de SARS-CoV-2 permanece alta durante los primeros días de la infección, posteriormente disminuye al pasar del tiempo en pacientes inmunocompetentes. En estos días, la infección por SARS-CoV-2 puede pasar como asintomática o con síntomas leves en la mayor parte de los pacientes, y generalmente incluye sintomatología de vías aéreas altas, o síntomas sistémicos inespecíficos, pseudo gripales. El COVID 19 grave usualmente se desarrolla posterior de la primera semana de instaurarse la enfermedad, al implicarse la respuesta inmune disregulada más que la acción viral directa. Algunas evaluaciones en la historia natural de la enfermedad del COVID 19 han mencionado que la mediana entre el tiempo de desarrollo de los síntomas, la admisión hospitalaria, la disnea y el síndrome de distrés respiratorio agudo, la ventilación mecánica y el ingreso a la unidad de cuidados intensivos es de 7.0, 8.0, 9.0, 10.5 y 10.5 días, respectivamente (6).

La respuesta inmunitaria innata se activa cuando los receptores del huésped reconocen los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP). Los PAMP son moléculas pequeñas, formadas por lipopolisacáridos, peptidoglicanos, ácido lipoteico, y ácidos nucleicos, presentes en distintos patrones y que desencadenan

cascadas inmunitarias una vez reconocidas por el huésped. Los receptores de proteínas en el huésped responsables de detectar las PAMP se denominan receptores de reconocimiento de patrones. Estos receptores incluyen receptores de tipo-Toll, receptores de lectina tipo C, receptores de tipo NOD y receptores de tipo RIG-I. Una vez activados, estos receptores inician las vías de señalización que conducen a la secreción de interferones tipo I y tipo III, así como al ensamblaje y activación del inflamasoma P3 del receptor similar a NOD, y otros complejos de inflamasomas que promueven la secreción de citocinas inflamatorias, incluidas IL-1b e IL-18 (6).

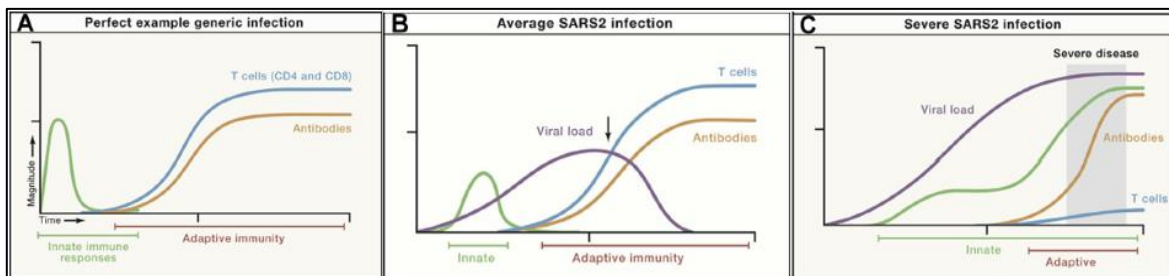
La activación de las células presentadoras de antígenos por parte de las citocinas proinflamatorias también reclutan a la inmunidad adaptativa para mejorar la eliminación viral mediante la neutralización mediada por anticuerpos y la citotoxicidad mediada por las células T. La vía de inflamasoma desencadena la cascada de coagulación, lo que contribuye con la coagulopatía y los eventos trombóticos que se observan en el COVID 19 grave. Al igual que las PAMP, las células del huésped también son activadas por células dañadas o estresadas en el contexto de inflamación, necrosis, o hipoxia, aún si no hay PAMP microbiano presente. Estos se denominan patrones moleculares asociados a daño. Aunque el PAMP activado y las vías de patrón molecular asociados al daño contribuyen a la eliminación viral, una respuesta sobreactivada conduce a un sistema inmune disregulado y exagera la inflamación y el daño a través de una 'tormenta de citocinas'; sin embargo, quedan por identificar las vías específicas correspondientes del SARS-CoV-2 (6).

Una citocina inflamatoria, la IL-6, atrajo la atención después de que los informes de SDRA se volvieran comunes en los pacientes con COVID 19 grave. La IL-6 es un mediador de las respuesta inmunes, tanto innata como adaptativa, y actúa como citocina proinflamatoria y miocina antiinflamatoria. Los macrófagos secretan IL-6 cuando los PAMP se unen a los receptores de reconocimiento de patrones. Se informó que la elevación de IL-6 a niveles séricos se asociaba con un mal pronóstico, y en consecuencia, se puso en su momento énfasis en el tratamiento de COVID 19 con antagonistas de receptor de IL-6. Una respuesta inmunitaria innata temprana es fundamental para activar los sistemas inmunitarios de células T y B y terminar la infección en una etapa asintomática, o con sintomatología de leve a moderada. Una respuesta inmunitaria innata retrasada o ausente, ya sea por evasión inmune por parte del virus, o por inmunidad defectuosa por parte del huésped, o ambas, no logra preparar el sistema inmune adaptativo y contribuye a un alto riesgo de COVID 19 grave o crítico (5,6).

Se ha observado que los pacientes con cuadro grave de COVID 19 presentan niveles de angiotensina altos, correlacionados con la carga viral y el daño pulmonar. Por otro lado, el SARS-CoV-2 induce la producción de daño cardíaco agudo e insuficiencia cardíaca, con un aumento en los niveles de troponina, asociados a una mayor mortalidad. La alta incidencia de síntomas cardiovasculares parece estar relacionada con la respuesta inmune inflamatoria sistémica. Se sugiere que, en gran parte, la virulencia de SARS-CoV-2 es debida a su capacidad de activar una respuesta inmune, con una cascada de citoquinas inflamatorias, como uno de los mecanismos para el daño a nivel de órganos (3)(5).

Tanto la respuesta inmune humoral como la celular son activadas por células presentadores de antígenos, como sugiere la presencia de células B y T específicas de virus en casos convalecientes. Se ha planteado la hipótesis de que las respuestas inmunitarias humorales y celulares coordinadas son protectoras, y se ha culpado a una respuesta descoordinada de la enfermedad descontrolada. Además, una activación tardía de la inmunidad adaptativa se ha correlacionado con mayor carga viral de SARS-CoV-2, y por tanto, a COVID grave y crítica (6).

Figura 2. Cronología de la respuesta inmune y la carga viral en la infección por SARS- CoV.2



Tomado de Hernandez Acosta RA, Esquer Garrigos Z, Marcelin JR, Vijayvargiya P. COVID-19 Pathogenesis and Clinical Manifestations. *Infect Dis Clin North Am.* 2022;36(2) página 237.

Se ha planteado la hipótesis de que la respuesta inmune innata intenta compensar el vacío por la ausencia de una respuesta funcional del sistema inmunitario adaptativo, lo que conduce a respuestas de citocinas y quimiocinas innatas sobreactivadas y daño pulmonar exacerbado provocado por neutrófilos, como lo demuestra la presencia de número sustancial de neutrófilos en la etapa terminal de COVID 19 (6).

Se ha demostrado que los títulos de anticuerpos neutralizantes y la cantidad de células T específicas de virus están positivamente correlacionados. Al igual que con otras infecciones virales agudas, se producen subtipos de anticuerpos IgG e IgM contra las proteínas S y N. Los anticuerpos IgM persisten durante 4 a 6 semanas después del inicio de los síntomas, mientras que los IgG persisten durante aproximadamente 6 meses después del inicio de los síntomas en la mayoría de los casos. Se ha demostrado que las personas que experimentaron una infección asintomática tienen una seropositividad más baja, y una seroconversión tardía en comparación con las personas que desarrollaron COVID 19 sintomático. Además, los anticuerpos en personas que se han recuperado de COVID 19, pueden persistir durante más de 6 meses (6,9).

La respuesta de las células T a SARS-CoV-2 incluyen células T CD41 y CD81. Se ha sugerido que las células T CD41 son más abundantes y eficaces contra la infección por SARS-CoV-2 que las células CD81. Se observa una respuesta predominante de células T CD41 contra las proteínas S, M y N, aunque las células CD41 responden contra casi todas las proteínas del SARS-CoV-2. Después del inicio de los síntomas, se puede detectar una respuesta de células T CD41 dentro de 2 a 4 días, mientras que una respuesta de células CD81 se puede detectar tan pronto como 1 día después de se desarrollan los síntomas (6,9).

Un estudio encontró que, aunque el número total de células T CD4 y CD8 en pacientes con COVID 19 disminuye, las células se activan en exceso, con una mayor expresión de HLA proinflamatorios y correceptores. Se encontró que las células T CD8 tenían una mayor densidad de gránulos citotóxicos. Es probable que

este factor contribuya a la 'tormenta de citocinas' responsable del SDRA y la inflamación sistémica, a través de la liberación de citocinas proinflamatorias (que incluyen interferón, IL-6, y factor de necrosis tumoral alfa) y quimiocinas (CCL5, CXCL8, entre otras). Esta respuesta inmune exagerada es lo que conduce a la afección multiorgánica y a la alta mortalidad que se observa en COVID 19 (6).

Aunque la inmunidad de memoria a largo plazo aún no está aclarada para SARS-CoV-2, se sabe que las células T de memoria CD4 y CD8 persisten durante años después de la recuperación de la infección por SARS-CoV-2 y pueden responder a los antígenos de SARS-CoV incluso después de 6 años. Por el contrario, parece que la respuesta de las células B de memoria está casi ausente después de 6 años después de la recuperación del SARS (6,9).

En el seguimiento de las infecciones tempranas por SARS-CoV-2 y después de la vacunación, también parece claro que las respuestas de las células T son más largas que las respuestas de los anticuerpos. Se requiere un seguimiento a largo plazo para dilucidar completamente la duración de las respuestas posteriores a la infección.(6)

VARIANTES DEL VIRUS

Como otros RNA virus, SARS-CoV-2 se encuentra en constante evolución gracias a las mutaciones aleatorias, producidas por la sustitución puntual de un aminoácido en el genoma viral. Estas mutaciones suceden de manera espontánea durante la replicación viral, con errores de 10^{-6} a 10^{-4} sustituciones por nucleótido por cada célula afectada (5,8).

De acuerdo con las características de cada una de estas, las nuevas mutaciones, por selección natural, pueden incrementar o decrecer su infecciosidad y su virulencia. Asimismo, las mutaciones pueden incrementar la capacidad del virus para evadir la respuesta inmune adaptativa generada de pasadas infecciones por SARS-CoV-2, e incluso de las vacunas, lo cual incrementa el riesgo de reinfección o de disminución de eficacia de las vacunas (8,10).

Se denomina variante a un cambio en el genoma del virus, que puede contener una o más mutaciones, que pueden modificar su fenotipo. Existe evidencia que algunas variantes de SARS-CoV-2 han reducido su susceptibilidad al plasma de pacientes convalecientes, así como de los anticuerpos monoclonales que eran considerados previamente usados como prevención y tratamiento gracias a estas mutaciones (5,10).

Desde diciembre del 2020, varias variantes han sido identificadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS o WHO por sus siglas en inglés). Las variantes de SARS-CoV-2 son designadas como 'variantes de preocupación' (VOC por sus siglas en inglés) si presentan las siguientes características:

- Aumento de la transmisibilidad o cambio perjudicial en la epidemiología de COVID 19.
- Aumento de la virulencia o cambios en la presentación de la enfermedad.
- Disminución de la eficiencia de las medidas sociales y de salud pública o de los medios de diagnóstico, las vacunas, y los tratamientos disponibles (11).

Se designa 'variante de interés' (VOI por sus siglas en inglés) a las variantes importantes que aún no se han visto sus características por completo. Presentan las siguientes características:

- Presentan cambios en el genoma que afectan características del virus como su transmisibilidad, la gravedad de la enfermedad, y su capacidad para evadir al sistema inmune, así como afectan la detección por los métodos diagnósticos convencionales y con menor actividad de los medicamentos.
- Dan lugar a una transmisión significativa en medios extrahospitalarios, o causan conglomerados en distintos países, por su prevalencia relativa creciente, o bien, presentan otras características que pueden generar un nuevo riesgo a la salud pública mundial (11).

Respecto a las variantes que presentan potencial, o un claro impacto, sobre las medidas sanitarias ya establecidas, o a aquellas variantes que se han asociado con alguna enfermedad, aumentando su tasa de transmisión, pero que al no detectarse, o al circular en niveles muy bajos en los sitios con mayor infectocontagiosidad por otras variantes, no plantean un impacto significativo o riesgo inminente sobre la salud pública, son denominados por el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC por sus siglas en inglés) como ‘variantes en monitorización’ (VBM, por sus siglas en inglés), mientras que la OMS los denominó ‘linajes de variantes preocupantes bajo vigilancia’ (10,11).

La variante B.1.617.2 (Delta) fue de las primeras variantes encontradas, al cual se le designó como VOC ya que es más infecciosa que otras variantes de COVID 19, por lo que incrementó su transmisibilidad casi al doble a comparación de otras variantes, principalmente en Norteamérica, con riesgo de admisión hospitalaria por enfermedad grave en un 85% (5,10,11).

La variante B.1.1.529 (Ómicron) fue designada VOC en noviembre del 2021 al observarse que presentaba tres veces más infecciosidad que la variante Delta por

presentar más de 30 mutaciones en la proteína S, volviéndose predominante en África, y en algunas otras partes del mundo, como Norteamérica (10,11).

La variante B.1.1.7 (Alfa) fue la primera variante designada como VOC, vista inicialmente en Reino Unido, con mayor infecciosidad y transmisibilidad que el resto de las variantes en su momento de identificación (tasa de reproducción 90% más alta, y mortalidad 60% mayor que la variante original) (5,10,11).

La variante B.1.351 (Beta) se ha encontrado en el sur de África, y en algunos sitios aislados de Estados Unidos; en su momento mostró un OR de 3.6 para hospitalización por cuadro grave, así como poca respuesta a la vacunación (5).

La variante P.1 (Gamma) fue identificada en Brasil, y en algunos sitios de Estados Unidos; inicialmente se categorizaba como VOC, posteriormente se le calificó como VBM; presentaba mayor afinidad al receptor ACE2, lo cual le confería mayor transmisibilidad, así como menor neutralización por anticuerpos (5,10,11).

Otras variantes, como la B.1.526 (Iota), la B.429 (Épsilon), y la B.1.617.1 (Kappa), han sido identificadas en ciudades aisladas, como Nueva York, que, por sus características epidemiológicas, terminaron siendo categorizadas como VBM (10,11).

FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo más importantes para enfermedad grave por COVID 19 en el paciente adulto son los siguientes:

- Edad (el riesgo incrementa por cada década después de los 50 años).

- Cáncer
- Enfermedad cardiovascular o cerebrovascular
- Enfermedad Renal Crónica
- Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
- Hipertensión Arterial
- Diabetes
- Condiciones que generen inmunosupresión, o usuarios de tratamiento inmunosupresor.
- Obesidad (IMC mayor de 30 kg/m²)
- Embarazo
- Anemia drepanocítica

La mortalidad a 28 días, con la inclusión de estos factores de riesgo, cambia de acuerdo con la zona geográfica y la capacidad del centro hospitalario para la atención de pacientes críticos, sin embargo, oscila en un 35.4% de mortalidad (12,13).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La gravedad de la infección por COVID 19 varía según la virulencia de la variante SARS-CoV-2, y a la respuesta inmunitaria del huésped, con manifestaciones que van desde la infección asintomática hasta el síndrome inflamatorio grave y la disfunción orgánica múltiple (6).

El periodo de incubación de SARS-CoV-2 es de 2 a 14 días, y varía según las variantes de interés. Cabe destacar que, en comparación con las variantes anteriores de preocupación, se ha documentado periodos de incubación más cortos en la variante ómicron, con una mediana de periodo de 4 días de incubación, a comparación de la mediana convencional de 5.1 días (6,14).

Los signos y síntomas más frecuentes en la enfermedad por COVID 19, así como la frecuencia de presentación, se ilustran en la tabla 2. (14)

De acuerdo con los signos y síntomas que presentan los pacientes, a su intensidad, y a la severidad de estos mismos, el cuadro clínico de enfermedad por COVID 19 se puede categorizar en:

Asintomático o pseudo asintomático: Las infecciones asintomáticas se presentan en al menos el 50% de las personas que dan una prueba positiva para SARS-CoV-2. La proporción general de infecciones asintomáticas es de 25%, aproximadamente, sin embargo, tiende a ser mayor en personas con inmunidad preexistente. Son más comunes en pacientes jóvenes y de mediana edad (menores de 50 años), mujeres y personas sin condiciones comórbidas subyacentes. Sin embargo, a pesar de la ausencia de síntomas, se ha visto que una proporción importante puede tener evidencia tomográfica de neumonía, por lo que una parte de estos pacientes desarrollará sintomatología a partir de las 48 hrs de haber sido tomado su muestra, al ser catalogados como presintomáticos (6).

Tabla 2. Signos y síntomas, y su frecuencia, en enfermedad por COVID 19

Signos y síntomas de enfermedad por COVID 19	
<ul style="list-style-type: none"> • Anosmia o alteraciones del gusto (64%) • Fiebre (56% a 99%) • Tos (55% a 82%) • Anorexia (40%) • Fatiga (38% a 70%) • Producción de esputo (27% a 34%) • Disnea (19% a 57%) • Escalofríos (12% a 15%) • Mialgias (11% a 45%) • Convulsiones (8% a 9%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Odinofagia (5% a 14%) • Cefalea (3% a 14%) • Diarrea (2% a 24%) • Dolor torácico (2% a 15%) • Rinorrea (2% a 5%) • Rash (1% a 20%) • Náusea y vómito (1% a 19%) • Hemoptisis (1% a 2%) • Conjuntivitis (1%)

Traducido y adaptado de Cheng A, Caruso D, Mcdougall C. Outpatient Management of COVID-19: Rapid Evidence Review. Am Fam Phisician. 2020;102(8) página 480.

Enfermedad leve: Los casos leves de COVID 19 incluyen personas con la sintomatología previamente descrita en los cuadros, sin embargo, presentan la característica de no presentar síntomas asociados a infección de tracto respiratorio bajo, tales como disnea o dificultad para respirar. Asimismo, sus imágenes de tórax suelen ser normales (6).

Enfermedad moderada: Pacientes que muestran evidencia de enfermedad de vías respiratorias inferiores durante su evolución clínica, o con evidencia de imágenes de tórax, pero que mantienen saturación mayor o igual a 94% al aire ambiente.

Enfermedad grave: Pacientes que tienen menos de 94% de saturación de oxígeno al aire ambiente, una PaO₂/FiO₂ menor de 300 mmHg, y una frecuencia respiratoria mayor de 30 rpm, o bien, infiltrados en más del 50% del área pulmonar (6).

Enfermedad crítica: Pacientes que tienen cuadro compatible con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), choque séptico, y/o disfunción orgánica múltiple (6).

Es importante recalcar que estas categorías no son mutuamente excluyentes, y que muchos pacientes, de acuerdo con la historia natural de la enfermedad, pueden progresar de una categoría a otra (6).

Durante la fase inicial de la pandemia, la enfermedad grave representó hasta el 14% de los casos, y la enfermedad crítica se observó en el 5% de los casos. Sin embargo, la tasa de enfermedad grave varía según varios factores, incluyendo los factores de riesgo para progresión, el estado de vacunación, la variante que causa la infección (por ejemplo, ómicron se asocia con una enfermedad más leve que delta), y los recursos de atención médica disponible. El riesgo de progresión a enfermedad grave y crítica disminuye notablemente en personas con inmunidad previa, especialmente en personas ya vacunadas (6).

La característica principal del cuadro grave es la enfermedad respiratoria, que es la consecuencia de la inflamación severa y del daño al tejido pulmonar. La replicación del virus dentro del epitelio respiratorio provoca un estado proinflamatorio a través de la producción de quimiocinas y citocinas, incluidas IL-1 e IL-6, así como el factor de necrosis tumoral alfa. El principal mecanismo de lesión pulmonar es el daño

alveolar difuso. El daño al endotelio mediado por fibrina e inflamación provoca edema y trombosis de los vasos pulmonares. Este proceso puede causar lesiones extensas y edema alveolar con formación de depósitos de proteínas y membranas hialinas. Esta inflamación en el parénquima pulmonar se manifiesta con producción de moco, tos y disnea. En las imágenes tomográficas, se puede ver el típico vidrio despulido, de distribución periférica o subpleural, con afección bilateral. La neumonía puede ser lo suficientemente significativa como para causar insuficiencia respiratoria hipoxémica y, en algunos casos, progresar a SDRA y a la muerte. Está bien descrito que estos pacientes evolucionarán a enfermedad crítica de 10 a 12 días posterior del inicio de los síntomas de COVID 19 (6).

El síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), en COVID 19, es originado debido a la infiltración de células y mediadores inflamatorios. Las células inflamatorias, las enzimas líticas, y las citocinas producen engrosamiento y fibrosis de la barrera alveolo-vascular, destrucción de los alveolos, formación de membranas hialinas proteínicas, y edema grave del intersticio, culminando en la hipoxemia severa. Se desarrolla en el 30% a 50% de los pacientes con neumonía, cantidad que se modifica con la implementación de la terapia con esteroides, la vacunación, y la terapia ambulatoria. La tasa de mortalidad en SDRA por COVID 19 es más alta que en otras causas de SDRA, debido principalmente al daño adicional del parénquima pulmonar por el virus, así como la microangiopatía trombótica y la trombosis que se desarrolla en el COVID grave (6).

MANIFESTACIONES EXTRAPULMONARES DE COVID 19

Debido a la afinidad del SARS-CoV-2 por el receptor de ACE2, y a que la presencia de estos receptores no es exclusiva del tejido cardiaco, pueden existir afección a tejido extrapulmonar, principalmente dérmicas, neurológicas, cardíacas, renales y hepáticas, sitios donde se encuentra una cantidad considerable de receptores (6).

Neurológicos: El mareo y la cefalea se encuentran dentro de los síntomas neurológicos más comunes informados en la literatura. Una minoría de los pacientes con enfermedad grave por COVID 19 presenta encefalopatía aguda, accidentes cerebrovasculares, cambios en la visión, convulsiones, y radiculopatía. También se ha descrito la 'niebla mental' (*brain fog*), en particular como secuela de COVID 19, referida como la incapacidad inespecífica y subjetiva para concentrarse o realizar determinadas tareas, probablemente debida a la interferencia viral directa en la función mitocondrial de las neuronas. Se ha estimado que la prevalencia de accidentes cerebrovasculares es del 5%, principalmente isquémicos, y conlleva a una tasa alta de mortalidad del 30% al 40%, observado principalmente en pacientes mayores de 70 años, aunque también se ha observado en pacientes más jóvenes; dentro de los factores de riesgo se encuentran eventos vasculares cerebrales previos, hipertensión arterial, diabetes, enfermedad renal crónica, enfermedad hepática crónica, entre otros. En caso de presentarse, su manejo con cambia respecto a la población general, aunque aún no está claro si existe mayor riesgo de conversión hemorrágica con el uso de trombólisis (15).

Cardíacos: La lesión cardíaca por COVID-19 ha sido reportada en la literatura en pacientes con condiciones cardiovasculares subyacentes, que conllevan a un mal

pronóstico. El rango de manifestaciones puede ir desde la elevación asintomática de la troponina, hasta miocarditis severa e insuficiencia cardiaca. Los mecanismos fisiopatológicos propuestos incluyen la infección viral directa, la 'tormenta de citocinas', embolia pulmonar, trombosis coronaria, hipercoagulabilidad y desequilibrio V/Q. Los microtrombos son la causa patológica más común de necrosis de los miocitos, cuya composición es distinta frente a otras causas de microtrombosis. Por su parte, el riesgo de miocarditis en COVID 19 es 16 veces mayor que en la población general, siendo más susceptibles los pacientes menores de 16 años, y los mayores de 75 años. A pesar de existir casos posvacunación, el riesgo de miocarditis sigue siendo mayor (4 a 40 veces mayor) por el propio COVID 19 que por la vacunación (16).

Dérmicos: Las manifestaciones cutáneas son raras, con tasas notificadas inferiores al 2%, y por tanto, inespecíficas. Sin embargo, ciertas características que acompañan a las manifestaciones cutáneas han sido reportadas en la literatura. El rash urticariforme se asocia comúnmente a COVID 19 de moderado a grave. Se puede encontrar erupciones maculopapulares después del inicio de los síntomas sistémicos, mientras que los exantemas papulovesiculares ocurren con frecuencia antes del inicio de la sintomatología. Dentro de las lesiones que se pueden encontrar en COVID 19 son: lesiones de patrón similar a lívido racemosa, asociado con coagulopatía grave, isquémica acral con cianosis de los dedos del pie (dedos de pie de COVID), lesiones ampollosas, y gangrena seca (17).

ENTIDADES CLÍNICAS POR CONSIDERAR EN EL PACIENTE CRÍTICO POR COVID 19

Al igual que en la influenza, el daño epitelial pulmonar resultante de COVID 19 aumenta el riesgo de aspergilosis pulmonar invasiva. Se estima una prevalencia del 5 al 30%, aunque no se ha estudiado con amplitud. Los factores de riesgo para muerte por aspergilosis pulmonar asociada a COVID 19 (CAPA, por sus siglas en inglés) fueron la edad, el sexo masculino, la inmunosupresión (ya sea por antecedente del paciente, o por efecto de los medicamentos esteroideos e inmunomoduladores), y la enfermedad pulmonar crónica preexistente. Es importante señalar que no todos los casos de CAPA presentan una infección o una colonización previa, sin embargo, cabe mencionar que es una entidad para considerar en el paciente crítico por COVID 19 en caso de ausencia de mejoría clínica con el tratamiento instaurado, o empeoramiento de este una vez que se hayan existido avances, y que, en caso de sospecha diagnóstica alta, se recomienda tratar (18).

Por su parte, el síndrome de respuesta inflamatoria multisistémica es el término dado a aquel paciente con confirmación de enfermedad por COVID 19, sin embargo, con síntomas respiratorios mínimos y elevación importante de los marcadores de inflamación aguda, además de síntomas que van desde la fiebre hasta el choque, con afección extrapulmonar (cardíaca, gastrointestinal, dermatológica, renal, neurológica). Los criterios de este síndrome son:

1. Presentación grave de la enfermedad, que requiera hospitalización en pacientes con edad mayor o igual a 21 años.

2. Infección actual o pasada con SARS-CoV-2.
3. Disfunción severa extrapulmonar en uno o más sistemas.
4. Evidencia de elevación de marcadores de inflamación (proteína C reactiva, ferritina, dímero D, interleucina 6).
5. Ausencia de enfermedad respiratoria grave
6. Ausencia de diagnóstico alternativo más probable

El diagnóstico de dicha entidad es, principalmente, por exclusión, debiéndose descartar causas como choque séptico y SDRA. Aunque no existe evidencia suficiente respecto al tratamiento de esta entidad, se ha llegado a usar tratamiento con inmunoglobulina, corticoesteroides, y terapia anti-IL6 (10).

Finalmente, el síndrome poscuidados intensivos es un espectro de afecciones cognitivas, psiquiátricas y/o físicas que afecta a los supervivientes de la enfermedad crítica, y que persiste posterior a su egreso de la unidad de cuidados intensivos. Dentro de su espectro clínico podemos encontrar: debilidad muscular marcada, problemas con el pensamiento y el juicio, deterioro cognitivo, así como alteraciones en la salud mental, como problemas de sueño, estrés postraumático, depresión y ansiedad. Como factores de riesgo para presentar este síndrome se enuncian: uso de ventilación mecánica, estancia en unidad de cuidados intensivos por más de 1 semana, presencia de sepsis durante su evolución clínica. Se estima que aquellas personas afectadas por este síndrome, con las medidas de rehabilitación y de tratamiento al egreso, regresan a sus labores después del primer año desde su egreso (10).

DIAGNÓSTICO

Pruebas de amplificación de ácido nucleicos (NAAT)

Toda persona con sintomatología sugestiva de COVID 19, así como personas expuestas a conocidos con alto riesgo de padecer SARS-CoV-2, deben ser analizadas para confirmar la infección por SARS-CoV-2. Para diagnosticar infección por SARS-CoV-2, se recomienda usar una prueba de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT, por sus siglas en inglés), o una prueba de antígenos para SARS-CoV-2, mediante una muestra recolectada de vía aérea superior, por ejemplo: nasal, nasofaríngea, u orofaríngea. Se recomienda la muestra nasofaríngea sobre el resto de las muestras previamente referidas. Las muestras de vías respiratorias bajas, a pesar de presentar adecuados resultados para identificar el virus de COVID 19, no son recomendadas por el riesgo de aerosolización del virus durante la toma de la muestra. La muestra debe ser de 1 a 5 ml (2,10).

Dentro del grupo de NAAT, la reacción de cadena polimerasa de transcriptasa reversa (RT-PCR) es considerado, actualmente, el *gold standard* para confirmar infección por SARS-CoV-2. Clínicamente, puede haber un periodo ventana de 5 días después de la exposición del paciente al virus, para que el material genético viral pueda ser detectado. Puede existir falso negativo en caso de que la prueba no identifique el genoma viral, por ejemplo, en alguna variante de COVID 19. Por tanto, se recomiendan las NAAT que puedan evaluar varios genomas, sobre los que evalúan solo uno. Sin embargo, una sola prueba negativa no excluye la probabilidad de infección por SARS-CoV-2 en personas con alta probabilidad de infección según su historial de exposición o de presentación clínica. La NAAT no debe repetirse en

pacientes asintomáticos en los primeros 90 días de haber cursado con una infección por SARS-CoV-2, a menos que haya presentado una exposición significativa (10).

En caso de pacientes intubados, con ventilación mecánica invasiva, y que no presenten un diagnóstico confirmatorio, se recomienda la obtención de muestra de tracto respiratorio inferior para establecer el diagnóstico de COVID 19, si la prueba inicial de tracto respiratorio superior fue negativa, para lo cual se prefiere aspirado endotraqueal sobre lavado broncoalveolar (10).

Pruebas de antígenos

Las pruebas rápidas en individuos sospechosos de COVID 19 ha presentado gran utilidad en el aislamiento de los pacientes infectados por SARS-CoV-2, así como en la identificación de los pacientes de riesgo. En personas con signos y síntomas de COVID 19, la sensibilidad es más alta en la primera semana de la enfermedad, cuando la carga viral es más alta (2).

A pesar de su sensibilidad baja a comparación de la RT-PCR, las pruebas antigénicas presentaron una especificidad del 99.5% de los pacientes sintomáticos y 98.9% en asintomáticos, siendo una prueba de bajo costo y rápida, de ahí el aumento en su uso. Sin embargo, la probabilidad de que individuos infectados no sean detectados es 20% más alta que la RT-PCR. La posibilidad de falsos negativos tiene que considerarse en individuos con sospecha clínica alta, sobre todo si la prueba se tomó varios días después de la aparición de los síntomas (2,10).

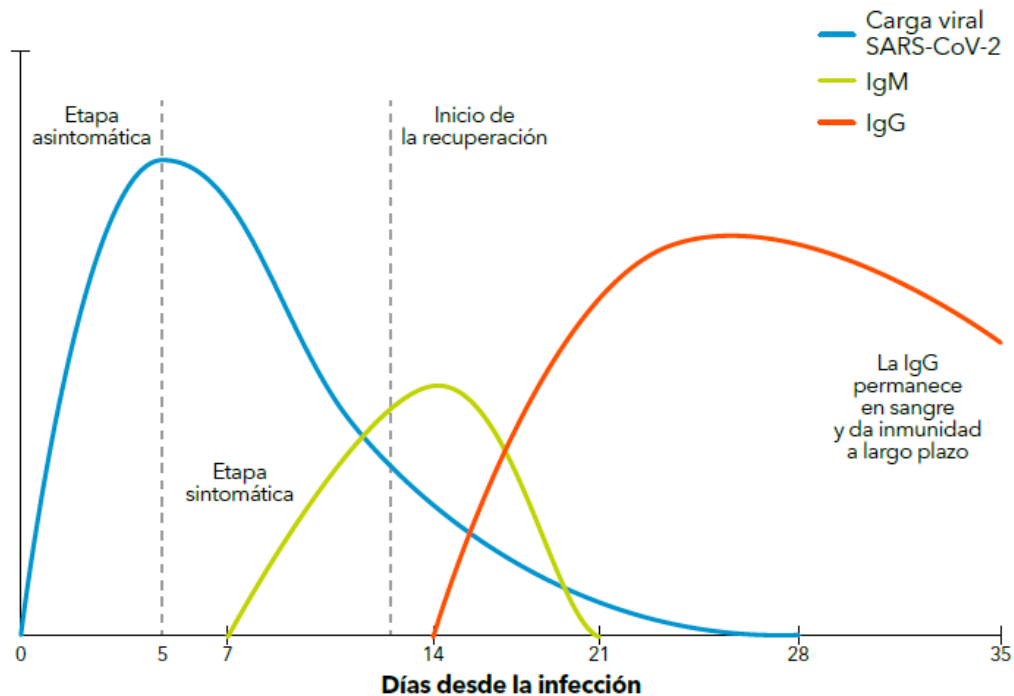
Para el análisis de las pruebas rápidas de antígenos, el blanco es la proteína N porque es la que más se expresa en las fases tempranas de las infecciones por SARS-CoV-2, y tiene mínimas variaciones en su secuencia genética. Sin embargo, existen algunas variables que pueden llegar a influir en la cantidad de antígenos en las muestras: gravedad de la enfermedad, tiempo de muestra, y manipulación adecuada de la misma. Asimismo, se tiene que considerar las variables circulantes en la población, ya que ciertas pruebas antigénicas pueden expresar falso negativo al no detectar determinada variante (10).

Pruebas serológicas

Los anticuerpos específicos IgM para SARS-CoV-2 pueden detectarse a partir del tercer día de la exposición inicial en pacientes asintomáticos. La IgM llega a un pico máximo entre la segunda y tercera semana, por lo que puede detectarse durante un mes después de la exposición al virus. La IgA e IgG específicas para SARS-CoV-2 se detectan a partir del cuarto día de la enfermedad, con incremento gradual hasta llegar a un pico después de las dos semanas de exposición (2).

La sensibilidad de las pruebas de anticuerpos es muy baja en la primera semana de exposición (40%), ya que su mejor sensibilidad se alcanza 11 días después de la aparición de los síntomas, y no son una herramienta adecuada para la identificación de pacientes asintomáticos ante la falta de respuesta inmune al agente. Por eso mismo, no es una prueba recomendada para el diagnóstico de enfermedad por COVID 19. Puede recurrirse a ella como auxiliar diagnóstico si contamos con RT-PCR para confirmar el diagnóstico (2,10).

Figura 3. Detección de carga viral y de anticuerpos de acuerdo con la historia natural de la enfermedad



Tomada de Díaz-Castrillón FJ, Toro-Montoya AI. SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. Med y Lab. 2020;24(3), página 196.

Tomografía de tórax

Respecto a la tomografía de tórax, el sistema CORADS provee un nivel de sospecha de acuerdo con la extensión pulmonar de la neumonía por COVID 19, que se reporta desde muy bajo hasta muy alto. Dependiendo de la evolución, podrá evaluarse la 'antigüedad de las lesiones'. En fases tempranas se encuentra el vidrio despolido, en fases intermedias el empedrado o *crazy paving*, mientras que en fases tardías

se encontrará la consolidación, recordando que, de acuerdo con el curso clínico del padecimiento del paciente, podrán mostrar hasta las tres etapas (2,19).

El índice de severidad se obtiene al dividir los 18 segmentos pulmonares en 20 regiones, lo que genera que se puedan medir por la localizaciones de las lesiones del 0 al 40; además de que permite calcular en enfermedad leve hasta 20% (hasta 10 puntos), moderada hasta 50% (hasta 20 puntos), y severa más del 50% (más de 20 puntos) (19).

Finalmente, la escala reportará los siguientes hallazgos:

- CORADS 0: Tomografía incompleta o de mala calidad para describirla
- CORADS 1: Tomografía normal o con hallazgos inequívocos de enfermedad no infecciosa, con nivel muy bajo de sospecha.
- CORADS 2: Hallazgos tomográficos típicos de infección, pero no se consideran compatibles con COVID 19, con nivel bajo de sospecha.
- CORADS 3: Hallazgos no concluyentes para infección por COVID 19, basado en imágenes que pueden encontrarse en otras neumonías virales o en enfermedades no infecciosas. Se considera como 'hallazgos indeterminados'.
- CORADS 4: Presencia de hallazgos atípicos por infección por COVID 19, pero con ciertas características que pueden coexistir en otras infecciones virales, con nivel de sospecha alta.
- CORADS 5: Hallazgos típicos de neumonía por COVID 19: opacidades en vidrio despolido, con o sin consolidaciones, en regiones pulmonares cercanas a la superficie pleural visceral, y distribución bilateral multifocal, requiriendo al menos un hallazgo obligado; muy alto nivel de sospecha.

- CORADS 6: Caso de neumonía por COVID 19 con PCR positiva para SARS-CoV-2.

DEFINICIONES EPIDEMIOLÓGICAS EN MÉXICO

De acuerdo con el Lineamiento Estandarizado para la Vigilancia Epidemiológica y por laboratorio de la Enfermedad Respiratoria Viral (enero 2022), se establecen las siguientes definiciones operacionales:

- Caso sospechoso de enfermedad respiratoria viral: Se considera caso sospechoso a las personas de cualquier edad que en los últimos días haya presentado alguno de los siguientes síntomas: tos, disnea, fiebre, cefalea; y que, además, esté acompañado de al menos uno de los siguientes signos o síntomas: mialgias, artralgias, odinofagia, escalofríos, rinorrea, polipnea, anosmia, conjuntivitis.
- Caso de infección respiratoria aguda grave (IRAG): Toda persona que cumpla con la definición de caso sospechoso de Enfermedad Respiratoria Viral, y con presencia de alguno de los siguientes datos de gravedad: disnea, dolor torácico, desaturación.
- Caso confirmado por laboratorio: Persona que cumpla con la definición operacional de caso sospechoso y que cuente con diagnóstico confirmado por laboratorio. En este rubro se puede realizar mediante dos vías: RT-PCR y por prueba antigénica rápida para SARS-CoV-2. La toma de la muestra deberá realizarse en los primeros 7 días a partir del inicio de los síntomas (20).

- Caso confirmado por asociación epidemiológica: Persona que cumpla con definición operacional de caso sospechoso, y que haya estado en contacto estrecho (convivencia a menos de 1 metro de distancia por 15 minutos o más continuos o acumulados) con un caso confirmado por laboratorio a RT-PCR o prueba antigénica rápida para SARS-CoV-2, desde 2 hasta 14 días antes del inicio de síntomas y que el caso confirmado al cual se encuentra asociado, se encuentre en la plataforma SISVER o SINOLAVE (20).
- Defunción con diagnóstico confirmado por laboratorio: Persona fallecida que cumple con la definición operacional de caso sospechoso que se haya confirmado por laboratorio (20).
- Defunción confirmada por asociación clínica epidemiológica: Persona fallecida que cumpla con la definición operacional de caso sospechoso, con resultado de muestra rechazada, no amplificada, no adecuada, no recibida, o sin toma de muestra y que haya tenido contacto con un caso confirmado por laboratorio a RT-PCR o prueba antigénica rápida para SARS-CoV-2 durante los últimos 14 días previos a la fecha de inicio de síntomas y que el caso confirmado al cual se encuentra asociado se encuentre en plataforma SISVER (20).
- Definición confirmada por dictaminación clínica epidemiológica: Persona fallecida que cumple con la definición operacional de caso sospechoso, con resultado de muestra rechazada, no amplificada, no adecuada, no recibida o sin toma de muestra y que de acuerdo con los criterios clínicos epidemiológicos sea dictaminada como caso confirmado a COVID 19 (20).

- Definición de segundo episodio por COVID 19: Persona con resultado positivo a SARS-CoV-2 que después de un periodo mayor o igual a 45 días de haber presentado la primera infección, inicie con sintomatología y el resultado de la prueba de este segundo episodio sea positivo para SARS-CoV-2 (20).

TRATAMIENTO

El tratamiento para los pacientes con COVID 19 se indica de acuerdo con su condición clínica de ingreso, que conlleva a determinar si el tratamiento del paciente deberá ser ambulatorio y hospitalario, y al riesgo de progresión de la enfermedad (10).

La priorización de los pacientes para el tratamiento oportuno de la enfermedad se va a determinar al riesgo que presenten los pacientes, dado por los siguientes elementos: edad, estatus de vacunación, estatus inmune, y factores de riesgo clínicos. El orden de prioridad, de mayor a menor, se muestra en la tabla 3 (10).

Pacientes sanos con exposición reciente

En este rubro aplica a aquellos pacientes sanos que tuvieron exposición con algún paciente que cursa con la enfermedad por COVID 19, principalmente aquellos que, por alguna circunstancia personal, de salud, ideológica, religiosa, sociopolítica, económica, y/o demográfica, no aceptaron o no pudieron iniciar o terminar su esquema de vacunación contra SARS-CoV-2, y que cuenten con alto riesgo para

presentar enfermedad grave. Estos pacientes pueden ser candidatos a profilaxis posexposición en base a anticuerpos monoclonales anti-SARS-CoV-2 mencionados a continuación:

- Bamlanivimab + etesevimab (700 mg/1400 mg) en infusión intravenosa
- Casirivimab + imdevimab (600 mg/600 mg) en infusión intravenosa, o en inyección subcutánea. Se puede repetir la mitad de la dosis cada 4 semanas, en pacientes con exposición continua con personas enfermas por COVID 19.

El medicamento debe aplicarse dentro de los primeros 7 días de exposición al riesgo, y debe ser observado en la primera hora posterior a la aplicación del medicamento, por riesgo a anafilaxia. No se recomienda el uso de medicamentos como cloroquina, hidroxiclороquina, ivermectina, inmunoglobulina, plasma convaleciente, tenofovir con o sin emtricitabina, vitamina D, como profilaxis preexposición o posexposición para COVID 19 (10).

Tabla 3. Priorización de pacientes con factores de riesgo para enfermedad grave por COVID 19

Nivel	Grupos de riesgo
1	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes inmunocomprometidos que se espera no desarrollen una respuesta inmunológica adecuada a la vacunación por COVID 19 o infección por SARS-CoV-2 debido a sus condiciones subyacentes, independientemente de su estatus de vacunación. • Pacientes no vacunados con mayor riesgo de enfermedad grave (cualquier paciente mayor de 75 años, o pacientes mayores de 65 años con factores de riesgo adicionales).
2	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes no vacunados con riesgo de enfermedad grave no incluidos en el nivel 1 (cualquier paciente con edad mayor a 65 años, o pacientes menores de 65 años con un factor de riesgo clínico).
3	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes vacunados con alto riesgo de enfermedad grave (cualquier paciente mayores de 75 años, o pacientes mayores de 65 años con un factor de riesgo clínico)^{***}.
4	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes vacunados con riesgo de enfermedad severa (cualquier paciente mayor de 65 años, o menores de 65 años con factores de riesgo clínicos)^{***}.

Traducido y adaptado de National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [Internet]. 2019. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> *** Los pacientes vacunados que no recibieron la tercera dosis de vacunación contra COVID 19 (booster) serán tratados como riesgo alto de enfermedad grave; a los pacientes de este nivel con esta condición se les deberá priorizar su tratamiento.

Pacientes no hospitalizados

En los pacientes no hospitalizados, la base del tratamiento es sintomático, dentro del cual se incluyen las medidas de hidratación, antipiréticos, analgésicos, y antitusivos, los cuales se deberán indicar de acuerdo con las características propias de cada paciente. Asimismo, se recomienda reposo en la fase aguda de la enfermedad, sin suspender la deambulación o las actividades cotidianas del paciente, a tolerancia de este. Los pacientes que presenten disnea, sin presentar disminución en la oximetría de pulso, se pueden beneficiar de la pronación (10,21).

En aquellos pacientes que no requieren hospitalización u oxígeno suplementario, con cuadros leves o moderados, y que presenten alto riesgo de progresión de la enfermedad, se recomiendan los siguientes medicamentos:

- Nirmatrelvir + Ritonavir (300 mg/100 mg) (Paxlovid) vía oral, cada 12 hrs durante 5 días.
- Sotrovimab 500 mg, en infusión intravenosa, dosis única.
- Remdesivir 200 mg en infusión intravenosa el día 1, posteriormente 100 mg en infusión intravenosa los días 2 y 3.
- Molnupiravir vía oral, 800 mg cada 12 hrs durante 5 días.

Asimismo, también pueden estar indicados los anticuerpos monoclonales contra SARS-CoV-2 (anti-SARS-CoV-2 mAb), dentro de los cuales se enuncian las siguientes opciones:

- Bamlanivimab + etesevimab (700 mg/1400 mg) en infusión vía intravenosa

- Casirivimab + imdevimab (600 mg/600 mg) en infusión vía intravenosa o inyección subcutánea.
- Sotrovimab 500 mg en infusión intravenosa

El tratamiento con anti-SARS-CoV-2 mAb deberá iniciarse a la brevedad. En caso de recibir este tratamiento, se deberá diferir la vacunación contra COVID 19 al menos por 90 días, ya que puede interferir en la respuesta inmune esperada por la vacuna. Asimismo, las personas previamente vacunadas no cuentan con contraindicaciones para el uso de anticuerpos monoclonales (10).

Respecto al uso de esteroides, no se recomienda su uso en pacientes ambulatorios con cuadro leve o moderado de COVID 19 que no requieran hospitalización u oxígeno suplementario, ya que no se ha observado mejoría significativa del cuadro clínico, y puede asociarse a otros efectos adversos, como hiperglicemia, síntomas neuropsiquiátricos, e infecciones secundarias. En caso de los pacientes que reciban dexametasona o algún otro corticoesteroide por alguna otra indicación, deberá continuar su tratamiento sin cambios (10,21).

En pacientes previamente hospitalizados, dados de alta, y sin requerimiento de oxígeno suplementario, se deberá suspender el tratamiento con dexametasona inmediatamente. En pacientes egresados con oxígeno, deberán continuar el tratamiento con el corticoesteroide mientras usan el oxígeno suplementario, sin embargo, no deberá exceder los 10 días (incluidos los días de hospitalización), en vigilancia para descartar la aparición de efectos adversos. Para ello, se recomienda dexametasona 6 mg vía oral cada 24 hrs, sin exceder los 10 días previamente descritos (10,21).

En pacientes con requerimiento de oxígeno suplementario que recibieron remdesivir de manera hospitalaria, se deberá suspender el tratamiento con dicho fármaco al egreso, en caso de no requerir oxígeno domiciliario. En caso de continuar requerimiento de oxígeno, no existe evidencia suficiente para recomendar o desaprobar su uso, sin embargo, hay que tomar en cuenta que este medicamento sólo se puede administrar de manera intravenosa, por lo que, en caso de continuar con dicho fármaco, deberá ser administrado por personal de salud calificado (10).

Respecto al baricitinib, se desaconseja su uso al egreso, independientemente de su requerimiento de manera hospitalaria, y de que, si el paciente cuente o no con oxígeno suplementario al alta, salvo que se encuentre en algún ensayo clínico.

Además de los fármacos ya expuestos, no se recomiendan los siguientes tratamientos, debido a la falta de evidencia que apoye su uso: cloroquina, hidroxiclороquina, azitromicina, lopinavir/ritonavir, otros inhibidores de proteasa para VIH, tratamiento antimicrobiano empírico en ausencia de indicación, agentes antivirales como ivermectina y nitazoxanida, plasma, inmunomoduladores como colchicina y fluvoxamina, suplementos como vitamina C, D y zinc. Con relación a anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios, no se deberán iniciar en los pacientes egresados para la prevención de fenómenos tromboembólicos, a menos que el paciente cuente con una indicación precisa para su uso (10,21).

Pacientes hospitalizados

Se cree que, dentro de la historia natural de la enfermedad, existen dos procesos principales que impulsan la patogénesis de COVID 19. En el curso clínico temprano, la enfermedad está mediada por la replicación del SARS-CoV-2. Posteriormente, la respuesta también está mediada por una respuesta inmune/inflamatoria desregulada, que conduce al daño. Según este entendimiento, se prevé que los tratamientos dirigidos directamente contra SARS-CoV-2 tengan efecto en el curso temprano de la enfermedad, mientras que el tratamiento con inmunomoduladores sea más beneficioso después de que el COVID 19 haya progresado a etapas clínicas caracterizadas por hipoxia. Con este precepto, se realizan las recomendaciones que se enunciarán a continuación (10,21).

En pacientes hospitalizados que no requieran oxígeno suplementario, no se recomienda el uso de dexametasona u otro corticoesteroide, a menos que se requiera como tratamiento de alguna otra condición clínica. Respecto al remdesivir, no existe evidencia suficiente para recomendar su uso, ni para descartarlo, en este grupo de pacientes; podría justificarse su uso en pacientes con alto riesgo de progresión de la enfermedad (10,21).

Tabla 4. Dosis de régimen terapéutico recomendado en pacientes hospitalizados por COVID 19

Medicamento	Régimen terapéutico	Comentarios
Remdesivir	200 mg IV DU, posteriormente 100 mg IV cada 24 hrs por 4 días o hasta el egreso hospitalario.	Si el paciente progresa a síntomas graves, completar el tratamiento con remdesivir. En caso de enfermedad renal crónica, revise el apartado correspondiente.
Dexametasona	6 mg IV o VO cada 24 hrs por 10 días, o hasta su egreso hospitalario.	Si no hay disponibilidad de dexametasona, cualquier otro corticoesteroide puede ser usado a su dosis equivalente. Para más información, véase apartado correspondiente.
Baricitinib	La dosis de baricitinib es dependiente de la TGF, con duración de 14 días o hasta su egreso hospitalario.	TFG \geq 60 ml/min/1.73m ² : 4 mg VO cada 24 hrs. TFG entre 30 y 59 ml/min/1.73m ² : 2 mg VO cada 24 hrs. TFG entre 15 y 29 ml/min/1.73m ² : 1 mg VO cada 24 hrs. TFG <15 ml/min/1.73m ² : No recomendado.
Tofacitinib	10 mg VO cada 12 hrs por 14 días, o hasta su egreso hospitalario.	Úsese como inmunomodulador alternativo si baricitinib no está disponible o no es factible su uso. TFG <60 ml/min/1.73m ² : 5 mg VO cada 12 hrs.
Tocilizumab	8 mg/kg (peso real), máximo 800 mg, administrado vía IV DU.	En ensayos clínicos, un tercio de los participantes recibieron una segunda dosis de tocilizumab 8 hrs después de la dosis inicial, en caso de que no se observara mejoría clínica.
Sarilumab	Utilice la jeringa precargada de dosis única (no la pluma precargada) para inyección subcutánea. Reconstituir 400 mg en 100 cc de solución salina al 0.9% y administrar en infusión IV para 1 hr.	Úsese como inmunomodulador alternativo a tocilizumab si este no está disponible, o no es factible su uso. En Estados Unidos, la vía de administración aprobada para sarilumab es la inyección subcutánea. En el ensayo REMAP-CAP, la formulación subcutánea fue usada para preparar la infusión intravenosa.

Traducido y adaptado de National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [Internet]. 2019. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

En pacientes hospitalizados con requerimiento de oxígeno suplementario, pero no al grado de llegar a necesitar alto flujo, o a la ventilación mecánica no invasiva e invasiva, es un grupo heterogéneo. Algunos pacientes pueden mejorar posterior a un periodo corto de tratamiento con remdesivir, dexametasona, o ambos, mientras

que otros pacientes pueden progresar y requerir niveles de atención intensivos. No existe un consenso clínico o paraclínico de confianza para estratificar el riesgo para guiar el tratamiento, o bien, para identificar a los pacientes que progresarán hacia la lesión pulmonar e hipoxemia. Algunos estudios han tratado de dividir este grupo de acuerdo con los factores de riesgo para progresión de la enfermedad, así como la elevación de los marcadores de inflamación (como la proteína C reactiva), sin embargo, la evidencia no ha demostrado algún marcador clínico o paraclínico para identificar estos límites (10).

Para este tipo de pacientes, se recomienda usar una de las siguientes opciones de tratamiento:

- Remdesivir
- Dexametasona + Remdesivir
- Dexametasona (en pacientes con este tratamiento que presenten aumento del requerimiento de oxígeno y de inflamación sistémica, agregar un segundo inmunomodulador, como tocilizumab o baricitinib). En caso de no contar con dexametasona, se puede usar como alternativa prednisona, metilprednisolona, o hidrocortisona, a dosis equivalente.

Dentro de las consideraciones del tratamiento en este grupo, encontramos que el baricitinib y la dexametasona deberán otorgar en combinación con dexametasona u otro corticoesteroide. Asimismo, no se recomienda el uso de otros medicamentos, como inhibidores de JAK, o anticuerpos monoclonales contra recepto de IL-6. En caso de no contar con baricitinib, se puede usar tofacitinib; y en caso de no contar con tocilizumab, se puede ofrecer sarilumab. No se recomienda la

administración de baricitinib + tocilizumab, por el alto riesgo de inmunosupresión, y de infección. También hay que recordar que la administración de dexametasona con inmunomoduladores puede incrementar el riesgo de aparición de infecciones oportunistas, o reactivar infecciones latentes. En zonas con riesgo endémico de *Strongyloides*, y en tratamiento con esteroide + tocilizumab, se puede iniciar tratamiento empírico con ivermectina, para evitar casos de estrongiloidiasis diseminada o grave (10).

En pacientes hospitalizados con requerimiento de oxígeno con dispositivos de alto flujo, o con ventilación mecánica no invasiva, se recomienda usar una de las siguientes opciones de tratamiento:

- Dexametasona
- Dexametasona + Remdesivir

En este grupo de pacientes, no se recomienda monoterapia con remdesivir. En caso de aumento de requerimiento de oxígeno y elevación de marcadores de inflamación se puede agregar baricitinib o tocilizumab a cualquiera de las opciones anteriores. En caso de no contar con dexametasona, se puede cambiar por prednisona, metilprednisolona, o hidrocortisona a dosis equivalentes. En administración conjunta de las opciones anteriores con inmunomodulador, se deberá tener presente el riesgo de infecciones oportunistas, o de presentar sobreinfección. Asimismo, se recomienda el uso de ivermectina en zonas endémicas de *Strongyloides*, con el fin de evitar su forma grave y diseminada (10).

Finalmente, en pacientes hospitalizados que requieren ventilación mecánica invasiva o membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO), se recomiendan los siguientes esquemas de tratamiento:

- Dexametasona
- Dexametasona + Tocilizumab (en las primeras 24 hrs de admisión en la unidad de cuidados intensivos)

En caso de haber presentado previo tratamiento con remdesivir, y a pesar de este, generó progresión hacia ventilación mecánica invasiva o ECMO, se deberá continuar el tratamiento con remdesivir hasta terminar el esquema terapéutico; no se recomienda su administración en monoterapia. El tocilizumab se deberá administrar en conjunto con dexametasona, o su equivalente en caso de no contar con este, con el riesgo de infecciones oportunistas o sobreinfección. Se puede plantear una segunda dosis de tocilizumab posterior a las 8 hrs de aplicada la primera dosis, en caso de no existir mejoría clínica; sin embargo, esta medida no cuenta con la suficiente evidencia como para recomendarse sistemáticamente, quedando a criterio del médico tratante. Asimismo, en zonas endémicas de *Strongyloides*, se deberá dar manejo profiláctico con ivermectina (10).

Pacientes en estado crítico

Respecto a la sedación, las guías internacionales proporcionan recomendaciones para la prevención, detección y tratamiento del dolor, sedación y delirium. Una adecuada estrategia de sedación, como mantener niveles de sedación bajas, así

como la disminución de tiempo a los sedantes, han disminuido la duración de los días de ventilación mecánica en los pacientes con COVID 19 (10).

Con relación a las recomendaciones hemodinámicas, varias de ellas son similares a las publicadas en las guías internacionales de sepsis. Para evaluar el estado de choque, se recomienda usar parámetros dinámicos, temperatura cutánea, tiempo de llenado capilar, y/o niveles de lactato séricos, sobre los parámetros estáticos, para valorar la respuesta a la reanimación hídrica. Esta última, se deberá llevar a cabo con soluciones cristaloides balanceados, sobre los cristaloides no balanceados; no se recomienda el uso de coloides ni de albúmina para la reanimación hídrica. En caso de requerir vasopresores, se recomienda norepinefrina como medicamento de primera línea, con el objetivo de mantener una presión arterial media de 60-65 mmHg; como medicamento de segunda línea se prefiere agregar vasopresina o epinefrina para alcanzar las metas de tensión arterial media; no se recomienda el uso de dopamina, salvo que no existan las líneas de vasopresores. La dobutamina sólo se encuentra recomendada en casos de falla cardíaca e hipoperfusión persistente a pesar de un adecuado manejo de resucitación hídrica. Asimismo, todo paciente con vasopresor se recomienda colocar catéter arterial, con el fin de monitorizar la presión arterial media de forma invasiva, si se tiene el recurso para realizarlo. Finalmente, en casos de choque refractario, los pacientes que ya hayan acabado su tratamiento con corticoesteroides, se recomienda usar corticoesteroides a dosis bajas con el fin de manejar esta condición clínica (10,21).

Dentro del área de oxigenación y soporte ventilatorio, la meta óptima de saturación de oxígeno en los pacientes con COVID 19 que se encuentran con requerimiento

de oxígeno suplementario es de 92% a 96%. El dispositivo de oxígeno debe ser el adecuado, tanto para mantener las cifras de oximetría previamente marcadas, así como para disminuir o aliviar la sintomatología disneica. Se debe tener en cuenta el cambio de dispositivo de acuerdo con las necesidades del paciente, desde los dispositivos de bajo flujo, los dispositivos de alto flujo, la ventilación mecánica no invasiva, la ventilación mecánica invasiva, y la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) (10,21).

Respecto a las recomendaciones con cánulas nasales de alto flujo y ventilación mecánica no invasiva, se recomienda el manejo de las cánulas nasales de alto flujo sobre la ventilación mecánica no invasiva en los pacientes con falla respiratoria aguda hipoxémica, recomendándose esta última modalidad solo en caso de que no exista indicación para la colocación de cánulas nasales de alto flujo y que el paciente no desee la ventilación mecánica invasiva (10).

Se recomienda el prono a tolerancia en caso de que exista persistencia de la hipoxemia a pesar de las cánulas de alto flujo, pero que no cuenten aún con criterios para intubación endotraqueal, asimismo, se recomienda el decúbito lateral en condiciones en que los pacientes no toleran completamente el prono, o bien, en las mujeres que se encuentren embarazadas. Todo lo contrario, se desaconseja el uso de la posición en prono como método de rescate en caso de que existan criterios claros para realizar intubación endotraqueal e iniciar la ventilación mecánica invasiva (10,21).

Si la intubación endotraqueal y la ventilación mecánica son necesarias, el procedimiento deberá realizarse por personal experto para disminuir el contacto de

las secreciones de la vía aérea con los trabajadores de la salud, de preferencia con video laringoscopia. En pacientes con ventilación mecánica invasiva y SDRA se recomienda usar un volumen tidal bajo (VT 4-6 ml/kg de peso predicho), títulos de PEEP elevados, así como mantener parámetros para una presión plateau menor de 30 cmH₂O. Se recomienda el prono en pacientes con hipoxemia refractaria a pesar del adecuado manejo de los parámetros ventilatorios, por periodos de 12 a 16 horas al día. No se recomienda la administración inhalada de óxido nítrico. El uso de bloqueadores neuromusculares, tanto en bolo como en infusión continua, están indicados como medida farmacológica para llegar a metas de protección alveolar; respecto a la infusión continua, se recomienda su administración hasta por 48 hrs. En relación con las maniobras de reclutamiento alveolar, se recomienda su uso, siempre y cuando no se realicen con incremento escalonado de PEEP. Asimismo, se recomienda el uso de vasodilatadores pulmonares inhalados como tratamiento de rescate, sin embargo, si no se observa una mejoría en la oxigenación, el tratamiento deberá ser reducido. Finalmente, no existe suficiente evidencia científica para recomendar o descartar el uso de ECMO, en aquellos casos donde la hipoxemia sea refractaria, aún con el apoyo de la ventilación mecánica, el prono y el tratamiento farmacológico (10,21).

En aquellos pacientes con lesión renal aguda que presenten criterios para iniciar tratamiento sustitutivo de la función renal, se deberá preferir la terapia de reemplazo renal continua, en caso de no contarse con la misma, se deberá priorizar la terapia de reemplazo renal intermitente frente a la hemodiálisis intermitente (10).

Consideraciones especiales en grupos específicos

Respecto a las pacientes embarazadas, se debe explicar a la paciente respecto al riesgo elevado de enfermedad grave por infección por SARS-CoV-2, y recibir las consideraciones específicas acerca de la prevención de este. En ningún caso se deberá no recomendar o suspender el esquema de vacunación contra COVID 19, ya que el perfil de estas últimas es de seguridad tanto en el embarazo como en la lactancia. Las pacientes gestantes que ingresen a hospitalización por COVID 19, deberán contar con monitorización fetal, estando al tanto de la actividad uterina, presencia de contracciones. El tratamiento farmacológico deberá ser el mismo que el resto de los pacientes, vigilando la seguridad e interacciones de los medicamentos, solamente poniendo a consideración los medicamentos antivirales, inmunomodulares, o en fase experimental y que no se encuentren aún avalados. Respecto a la lactancia materna, se deberá de considerar de acuerdo con las condiciones clínicas de la paciente; si bien no se ha demostrado la presencia de SARS-CoV-2 en la leche materna, puede existir riesgo de transmisión de la enfermedad por exposición (10).

En niños, la presentación clínica de la enfermedad suele ser menos intensa que en los pacientes adultos, y la mayor parte de esta población evolucionará de manera asintomática, sin requerir en la mayoría de los casos algún tratamiento específico. Solo aquellos pacientes pediátricos que cuenten con una patología compleja, obesidad, enfermedad cardiopulmonar crónica o inmunocomprometidos, deberán ser catalogados como alto riesgo. En los pacientes con síntomas leves y moderados pueden ser tratados solo con el tratamiento de soporte. El remdesivir se recomienda

en pacientes mayores de 12 años que cuentan con factores de riesgo para enfermedad grave y que requieran aumento de las necesidades de oxígeno suplementario, así como en los mayores de 16 años que cuentan con factores de riesgo para enfermedad grave independientemente de presentar aumento en las demandas de oxígeno suplementario; asimismo, se puede considerar para manejar a pacientes pediátricos en todas las edades, con consideración del especialista en infectología pediátrica. Se recomienda el uso de dexametasona en pacientes hospitalizados que requieran oxígeno en alto flujo, ventilación mecánica no invasiva, ventilación mecánica invasiva, o ECMO (10).

En pacientes que viven con VIH, se recomienda la vacunación a todos los pacientes, independientemente de la cuantificación de su carga viral y sus linfocitos CD4+. Aquellos pacientes que hayan estado expuestos a algún paciente con enfermedad por SARS-CoV-2 activa, son candidatos al uso de anticuerpos monoclonales contra SARS-CoV-2 como profilaxis posexposición, de acuerdo con las características clínicas del paciente. En pacientes con enfermedad avanzada y sin tratamiento previo, se deberán descartar infecciones oportunistas, así como tener en cuenta dichas enfermedades como diagnóstico diferencial. No existe diferencia entre el tratamiento de los pacientes que viven con VIH respecto a la población general, e deberá tener cuidado al iniciar tratamiento, por la probabilidad de efectos adversos o interacciones entre los medicamentos indicados con los que el paciente utiliza. Por último, el tratamiento antirretroviral deberá de continuarse conforme la indicación prescrita, sin requerir de suspenderlo ni modificar las dosis de administración (10).

1.2. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS.

Una de las mayores “zonas grises” respecto al tratamiento de COVID 19 corresponde a la administración de antimicrobianos, ya que es una de las prácticas más arraigadas en la práctica médica actual, haciéndose notorio el sobreuso de estos fármacos. Enlazado con este tema, la resistencia microbiana es un problema de salud pública que le cuesta la vida a más de 700 mil personas al año en todo el mundo (22).

Se estima que, en los primeros seis meses de la pandemia, hasta el 74.6% de los pacientes hospitalizados alrededor del mundo tenían indicado, al menos, un antimicrobiano (S). Esto era debido a la ausencia inicial de evidencia del uso de antimicrobianos en COVID 19, y ante el ‘miedo’ de generar alguna coinfección o sobreinfección por el uso de medicamentos esteroides e inmunomoduladores (22).

Con el auge de la evidencia en esta enfermedad, se iniciaron a emitir las recomendaciones dirigidas al desuso de este tipo de medicamentos, sin embargo, en la práctica médica diaria se sigue observando la prescripción de antimicrobianos, tanto de manera ambulatoria como hospitalaria (22).

La coinfección bacteriana se define como la existencia de infección bacteriana confirmada por laboratorio mediante visualización directa, cultivo, método de detección de antígenos, o el uso de pruebas moleculares, la cual, se presenta dentro de las primeras 48 horas del diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 (4,23).

Por otro lado, una infección secundaria, o superinfección, se define como un incidente con las siguientes características: 1) deterioro clínico, 2) Un espécimen positivo obtenido después de 3 días o más de la admisión hospitalaria, 3) Hallazgo de microorganismos patógenos además de SARS-CoV-2 (bacterias, virus, hongos) por visualización directa, cultivos, pruebas de detección de antígenos, o pruebas moleculares (24).

Las razones más frecuentes para el inicio de antimicrobianos de forma empírica en el medio intrahospitalario fueron: la presentación inicial de la enfermedad, la elevación en los marcadores clínicos de inflamación, y la presencia de sospecha diagnóstica por estudio de imagen (22,25).

Ante estos paradigmas, se iniciaron estudios que se centraban en investigar la prevalencia de la coinfección en los pacientes hospitalizados por COVID 19, así como la incidencia en la sobreinfección de estos mismos, con el fin de determinar si la prescripción de antimicrobianos era adecuada, o bien, no existía indicaciones para su prescripción. Esta duda se originó a partir del antecedente de las dos infecciones virales de importancia epidemiológica previas a COVID-19: la influenza AH1N1, en donde se encontró la presencia de coinfecciones en el 30% de los casos (relacionadas con gran positivos como *S. pneumoniae* o *S. aureus*), que empeoraban el pronóstico del paciente en la mayoría de los casos; y el síndrome respiratorio de Medio Oriente, causado por MERS-CoV, en donde las coinfecciones ocurrían muy raramente, no requiriendo tratamiento antimicrobiano dentro de su manejo (10,23,26).

Lansbury y su grupo (2020) fueron los primeros en generar un metaanálisis respecto a la presencia de coinfecciones, con la finalidad de determinar la incidencia de esta en los pacientes con COVID 19. El metaanálisis se realizó con estudios del periodo de enero a abril del 2020, incluyéndose a 3834 pacientes de 29 estudios incluidos, en donde se reportó una tasa de coinfección bacteriana del 7% en los pacientes hospitalizados (95% intervalo de confianza (CI) 3 a 12, n=2183), y el 14% de los pacientes en las áreas de cuidados intensivos (95% CI 5-26), concluyendo que la coinfección bacteriana implica 5.82 veces mayor riesgo de mortalidad. Como agentes más frecuentes de coinfección bacteriana se encontraron a *Mycoplasma pneumoniae* (42%), *Pseudomonas aeruginosa* (12%), y *Haemophilus influenzae* (12%); no se encontraron hallazgos de gram positivos, como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* o *Streptococcus pyogenes*. No es descrito como parte de la discusión y las conclusiones del estudio, pero llama la atención que la mayor parte de los pacientes en los distintos estudios tuvieran tratamiento antibiótico en más del 90%, así como antivirales (del 21% al 100% en la mayoría de los estudios, dentro de los que se mencionan oseltamivir y ribavirina), y antirretrovirales (28% hasta el 100% en al menos 8 estudios, mencionándose lopinavir/ritonavir) (23).

Langford y su equipo (2020) realizaron varios estudios respecto a la prevalencia de las coinfecciones bacterianas y las infecciones secundarias. En uno de ellos, se realizó un metaanálisis donde se incluyeron estudios desde diciembre del 2019 a abril del 202, con las condicionantes de que se evaluaran a los pacientes confirmados por COVID 19, y que se informara la prevalencia de las infecciones

bacterianas agudas, descartándose toda infección fuera de tracto respiratorio o torrente sanguíneo. En sus resultados, la coinfección bacteriana se identificó en el 3.5% de los pacientes (95% IC 0.4-6.7) y las infecciones secundarias en el 14.3% (95% IC 9.6-18.9). La proporción general de infección bacteriana fue de 6.9% (95% IC 4.3-9.5). Respecto a la gravedad del cuadro, las infecciones bacterianas fueron más frecuentes en pacientes en estado crítico (8.1%, 95% IC 2.3-13.8%). Se estimó que el 71.9% de los pacientes recibieron antibióticos, en comparación de la prevalencia baja de las infecciones bacterianas, por lo que fue uno de los primeros estudios en concluir que los pacientes con COVID 19 no requerían tratamiento antimicrobiano empírico (26).

Continuando con Langford y su equipo (2020), meses después de su primer estudio, realizaron un segundo metaanálisis, donde pretendían estimar la prevalencia y los factores asociados a la prescripción de antibióticos en pacientes con COVID 19, para lo cual hicieron corte de diciembre del 2019 a junio del 2020, incluyéndose ensayos controlados aleatorizados y series de casos clínicos, en las que evaluaron la prescripción de antibióticos. Se tomaron 154 estudios para el análisis final; dentro de sus resultados se encontró que la prevalencia de prescripción de antibióticos fue de 74.6% (95% IC 68.3-80.0). En la metarregresión univariable se encontró que la prescripción de antibióticos fue mayor conforme aumentaba la edad del paciente (OR 1.33 por aumento del 10%, 95% IC 1.15-1.54) y mayor con el aumento de la proporción de pacientes que requerían ventilación mecánica (OR 1.33 por aumento de 10%, 95% IC 1.15-1.54). La coinfección bacteriana se relacionó con los resultados de su investigación pasada, encontrándose en 8.6% de los pacientes

(95% IC 4.7-15.2%). Ante estos resultados, concluyeron que más de tres cuartas partes de los pacientes presentaban tratamiento antimicrobiano, siendo que la prescripción es mayor que la prevalencia estimada de coinfecciones bacterianas, volviendo a recalcar el uso innecesario de antimicrobianos en este tipo de pacientes (27).

Referente al uso de esteroides y la presencia de infecciones secundarias, Signe y cols (2022) realizaron un estudio multicéntrico, observacional, retrospectivo en varias unidades de cuidados intensivos de Noruega de marzo del 2020 a enero del 2021, en pacientes mayores de 18 años con ventilación mecánica asistida, con el fin de determinar la incidencia y las características de las superinfecciones en los pacientes con ventilación mecánica con COVID 19 en manejo con esteroides. Se incluyeron 155 pacientes, de los cuales 74% eran hombres, en una edad media de 62 años, en un rango de 26 a 84 años. De esta muestra, 67 pacientes (43%) desarrollaron superinfección, de las cuales, 78% eran de vías aéreas bajas, la mayor parte dados por gran negativos. Se observó que las superinfecciones se asociaron a los pacientes que recibían esteroides (66% vs 32%, $p < 0.001$), principalmente aquellos con uso de dexametasona (OR 3.7 (1.8-7.61), $p < 0.001$). Respecto al tratamiento empírico con antimicrobianos, solo se menciona que se le dio al 95% de los pacientes, en un total promedio de 3 antimicrobianos (2.5), sin embargo, no se hizo el comparativo en ambos grupos de estudio, solo se describió de manera global. Dentro de los antimicrobianos usados se mencionan penicilinas (15%), cefalosporinas (50%), fluoroquinolonas (25%), meropenem y gentamicina (3% cada uno) (24).

Con toda esta información, la Organización Panamericana de la Salud emitió un comunicado donde se describían algunas de las consecuencias del uso irracional de antimicrobianos. En primer lugar, concluyó que si bien, las coinfecciones e infecciones secundarias son ocasionadas en porcentajes muy bajos en contraste con la pandemia de influenza AH1N1, los agentes infecciosos involucrados han sido patógenos multidrogosresistentes asociados directamente a los peores resultados clínicos, hospitalizaciones más largas, exceso de mortalidad, y un costo mayor de la infraestructura en salud. En segundo lugar, algunos antimicrobianos han perdido su actividad frente a agentes responsables de cuadros graves o de alto riesgo, como el caso de meropenem, por la propagación geográfica de ciertos tipos de carbapenemasas, como la oxacilinasa-48 (OXA-48) y la metaloproteína I de Nueva Delhi (NDM). Y finalmente, a la aparición más frecuente de micosis severas, como la aspergilosis pulmonar, la candidiasis invasiva como la causada por *Candida auris*, e incluso, aumento de casos de mucormicosis (28).

Otra duda, dentro del surgimiento de evidencia con el uso de los antimicrobianos en la pandemia, fue si estos medicamentos realmente eran 'inocuos' para el curso de la enfermedad, o bien, podrían ocasionar repercusión negativa en el curso hospitalario del paciente. Esta interrogante surgió a partir de dos estudios en modelos animales [Alkharfy y cols (2000); Thackray et al (2018)] donde ciertos antibióticos, como las cefalosporinas de tercera generación, donde posterior a uso de 3 días de antimicrobiano presentaron alteración de la microbiota intestinal, con cambios en la inmunidad celular, principalmente la mediada por linfocitos T-CD8+, con incremento en las concentraciones de citocinas proinflamatorias como la

interleucina 6, y el factor de necrosis tumoral alfa por vías diferentes al de liberación de endotoxinas, y originando aumento del proceso inflamatorio durante el curso de la enfermedad, lo que se resumía en mayor predisposición de cuadro grave, y a la proliferación de hongos oportunistas, como *Clostridium difficile*, *Candida albicans*, *C. auris* y *Aspergillus flavus*. A la par, algunos antimicrobianos pueden tener efectos en el daño de la homeostasis mitocondrial, como la capacidad de inhibir la síntesis de ADN que, en conjunto con la disfunción mitocondrial originada por la misma enfermedad, puedan originar peores resultados cuando se administran sin la existencia de una coinfección (22).

Un estudio que tuvo relación con lo encontrado en los modelos anteriores fue el de Xiaoxv y cols (2021), quienes realizaron un estudio multicéntrico, retrospectivo, en el cual incluyeron 1373 pacientes hospitalizados entre diciembre del 2019 y marzo del 2020 con cuadro no grave de COVID 19 con el fin de evaluar el efecto del uso temprano de antimicrobianos (uso de antimicrobiano en las primeras 48 horas de hospitalización con al menos 3 días o más de duración) a comparación de pacientes que no presentaron tratamiento antimicrobiano. A estos pacientes se les dio seguimiento por 30 días, buscando evaluar si existía progresión de la enfermedad, y mortalidad por todas las causas. Dentro de los resultados se encontró que en el grupo de uso de antimicrobiano temprano presentó mayor número de pacientes con progresión a enfermedad grave a comparación del grupo que no los usó (31.74% vs 21.94%, $p < 0.0001$), presentando un riesgo aumentado de 1.55 veces (95% CI, 1.227-1.970) probablemente atribuido a la generación de disbiosis, como impacto adverso al uso de antimicrobianos. Respecto a la mortalidad por todas las causas a

30 días, no se encontró una diferencia significativa entre ambos grupos [1.59% en uso temprano de antimicrobianos vs 1.77% sin uso de antimicrobianos, $p=0.7953$). Con relación a los antimicrobianos usados, no hubo evidencia que se atribuyeran los resultados a un antimicrobiano en específico (29).

Por su parte, Goncalvez y cols (2020) generaron un estudio retrospectivo unicéntrico realizado entre marzo y abril del 2020 en el cual pretendían determinar la incidencia de coinfecciones en pacientes con COVID 19, así como la asociación entre la coinfección bacteriana y la terapia antimicrobiana empírica con los resultados clínicos de los pacientes ingresados por COVID 19. Se confirmó la presencia de coinfección bacteriana por características clínicas y cultivo positivo. Se incluyeron 242 pacientes con enfermedad por COVID 19 confirmada, dentro de los cuales, la comorbilidad más frecuente fue la hipertensión arterial (74%), seguida de la diabetes (49%) y EPOC (19%). La mortalidad global fue de 21.5%, mientras que la tasa de coinfección fue de 19%, siendo la más frecuente la infección genitourinaria (57%), seguida de las cutáneas (10%) y de vías respiratorias (8%). El microorganismo más común fue *E. coli* (26%), y alrededor de más de la cuarta parte de los pacientes presentaron bacteriemia. El uso de esteroide estuvo involucrado en el 37% de los pacientes coinfectado, vs 19% de los que no presentaron coinfección ($p=0.018$). Hubo una tasa significativa entre mayor mortalidad hospitalaria (50% vs 15%, $p<0.0001$) y de requerir ventilación mecánica (44% vs 17%, $p<0.0001$) entre los pacientes coinfectados vs los que no la tenían, respectivamente. En este estudio, el 67% de los pacientes recibió antibiótico, siendo el más indicado ceftriaxona (57%), seguido de vancomicina (48%), y de cefepime (47%). Hubo un aumento significativo

de la mortalidad en los pacientes que recibieron antibióticos, comparados con los que no los recibieron (30% vs 5%, $p < 0.001$), explicado por un aumento en los marcadores inflamatorios en el grupo que usó antibióticos comparado con los que no los recibieron (30).

Por otro lado, Suranadi et al (2022) realizó un estudio retrospectivo en un hospital de Indonesia, abarcando 410 pacientes hospitalizados por COVID 19 de mayo a diciembre del 2020, con prueba confirmatoria, con el propósito de investigar la tasa y el perfil de las infecciones bacterianas, los predictores asociados a mortalidad, así como para informar que microorganismos fueron más comunes, y que antibióticos se utilizaron más. Como resultados, se encontró que el 18.3% de los cultivos de los pacientes hospitalizados salió positivo, encontrándose como agente regente a *Acinetobacter baumannii*; se reportó que el 83.4% uso por lo menos un antimicrobiano durante su hospitalización (con un rango de uno a cinco antimicrobianos durante la hospitalización), siendo el más prescrito azitromicina con el 44.3% de uso por parte de los pacientes, seguido por levofloxacino en el 41.8% de los pacientes. Se encontró que la tasa de mortalidad total fue de 39.8%, siendo los factores predisponente más asociados los siguientes: edad avanzada, infecciones bacterianas, una mayor duración de hospitalización, diabetes, disnea e índice neutrófilo-linfocito elevado. Sin embargo, llamó la atención que, por parte de las defunciones, la mayor proporción fueron en pacientes que usaron antimicrobianos durante su hospitalización en comparación de los que no los usaron (89% vs 11%, respectivamente, $p < 0.014$) (31).

Otro estudio que mostró resultados similares fue el de Pinto y cols (2022), quienes realizaron un estudio de cohorte multicéntrico y prospectivo en seis hospitales, con pacientes hospitalizados de COVID 19 entre enero del 2021 y mayo del 2021. El objetivo del estudio era evaluar el impacto del tratamiento con antibióticos en pacientes con enfermedad moderada y severa por COVID 19. Se incluyeron 553 pacientes, de los cuales, 58% presentó prescripción de antibióticos. De estos, hubo 48 defunciones, 39 del grupo con antibióticos y 9 del grupo sin antibióticos). Los pacientes que recibieron antibióticos tuvieron mayor mortalidad (RR 3.37, 95% IC 1.7-6.8), sin embargo, al determinar la causa por la que se había administrado el antibiótico, se encontró que la asociación fue más fuerte en aquellos pacientes que no tuvieron una indicación precisa de su prescripción (RR 6.1, 95% IC 1.9-19.1), todo lo contrario en aquellos pacientes con una indicación puntual de su uso; por tanto, concluyeron que el tratamiento antibiótico no disminuyó el riesgo de muerte de los pacientes con COVID 19, pero se asoció con mayor riesgo de mortalidad, especialmente si no existe indicación para su uso (32).

Finalmente, al momento de realizar especificaciones por antibióticos en específicos, la evidencia de vuelve más escasa. Por su parte, Popp y cols (2021) generaron una investigación en Cochrane Library con el fin de evaluar la eficiencia y la seguridad de los antibióticos comparados entre sí para el tratamiento de pacientes ambulatorios y hospitalizados por COVID 19. De los 11 estudios incluidos, sólo se obtuvo información respecto a azitromicina. Por parte de dos estudios donde se irían a comparar azitromicina con lincomicina, y azitromicina con claritromicina, no se logró llegar a una conclusión expresa. Respecto a la azitromicina, tanto de manera

ambulatoria como intrahospitalaria, se comenta que no cuenta con las propiedades 'antiinflamatorias' e 'inmunomoduladoras' que se decía que tenía, sin modificar el pronóstico del paciente. Asimismo, en relación con la mortalidad a los 30 días por todas las causas se encontró que podría tener una pequeña o nula repercusión en este rubro, solamente tomándose en cuenta en aquellos casos donde se pueda dar un efecto adverso por interacción farmacológica o efecto secundario del medicamento. De la misma forma, no cuenta con evidencia en disminución de días/hospitalización ni en la resolución de la sintomatología del paciente (33).

Lamentablemente, al revisar la evidencia científica respecto al tema en nuestro país, sólo se encontraron artículos de revisión de la evidencia actual, sin embargo, no hay estudios de este rubro en población mexicana, o desarrollado en hospitales mexicanos. A la par, los estudios se enfocan al tratamiento antimicrobiano hospitalario, mas no hacen mención si existió tratamiento antimicrobiano prehospitalario.

El objetivo general fue evaluar la mortalidad con el uso prehospitalario de antimicrobianos en pacientes hospitalizados por COVID 19.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En la UMAE Hospital de Especialidades Puebla, a partir del inicio de la pandemia y por necesidad epidemiológica, se reconvirtió para la atención de pacientes con enfermedad por COVID 19. Ante la falta de guías y recomendaciones para el tratamiento de esta enfermedad, se iniciaron distintos tipos de tratamientos empíricos, tanto a los pacientes hospitalizados como a los pacientes ambulatorios, dentro de los que se enuncian antibióticos de bajo y de amplio espectro, antivirales, antirretrovirales y antifúngicos. Se estima que el 100% de los pacientes hospitalizados en esta unidad llevó, al menos, un antimicrobiano.

Dentro de los estudios analizados, observamos que existe un aumento en la mortalidad de los pacientes hospitalizados por COVID 19 por uso de antimicrobiano, principalmente en aquellos casos donde no tenía una indicación precisa. Esto se apega a la evidencia mostrada en guías de tratamiento de neumonías por otras causas, tanto nacionales como internacionales, por el aumento de coinfecciones e infecciones secundarias por patógenos multidrogoresistentes.

Sin embargo, estas mismas guías aclaran que el uso de antimicrobianos hasta por 90 días antes de la hospitalización supone un factor de riesgo para infección por patógenos multidrogoresistentes y, por tanto, de mortalidad. Respecto a los pacientes con COVID 19 no existe evidencia relacionada a si el tratamiento con antimicrobianos de forma prehospitalaria se relaciona con el aumento el riesgo de mortalidad por esta misma causa, o si bien, es indistinto para el desenlace hospitalario.

Por tanto, se genera la cuestión de si el uso prehospitalario de antimicrobianos se relaciona con la mortalidad de los pacientes hospitalizados por COVID 19, tema sin evidencia tanto a nivel internacional como nacional, cuya respuesta sería relevante en poblaciones donde la prescripción de antimicrobianos no es estricta, como sucede a nivel nacional.

3. JUSTIFICACIÓN.

A casi tres años del inicio de la pandemia por COVID 19, el tema del uso de antimicrobianos en esta patología se ha decantado hacia recomendar su desuso, por falta de evidencia clínica que favorezca al pronóstico del paciente. Sin embargo, continuamos viendo su prescripción, tanto de manera intrahospitalaria como prehospitalaria, por falta de regulación en la prescripción de estos medicamentos.

En contraste con otros padecimientos de infección de vías respiratorias bajas, donde el uso previo de antimicrobianos supone un factor de riesgo para el desarrollo de estas patologías y para el aumento de resistencia bacteriana de los microorganismos involucrados, que pueden finalizar con la defunción de los pacientes, no se ha evaluado este factor de riesgo en pacientes con COVID 19.

El presente estudio tiene la finalidad de estudiar la relación del uso prehospitalario de los pacientes con la mortalidad de los pacientes, porque no existe información en la literatura nacional e internacional que señale si el uso de antimicrobianos prehospitalarios afectan en el curso hospitalario y en la sobrevida del paciente hospitalizado por COVID 19, como lo hacen en el resto de las neumonías no causadas por COVID 19, para actualizar los protocolos de tratamiento, limitar el uso de antimicrobianos y prescribirlos cuando es debido, así como para señalarlo como un factor prioritario a buscar en la anamnesis, en el contexto de la sociedad mexicana, donde el acceso a los antimicrobianos es más fácil que en los países desarrollados.

4. MATERIAL Y MÉTODOS.

El estudio fue observacional, comparativo, retrospectivo, recolectivo, unicéntrico y homodémico, realizado en el Hospital de Especialidades UMAE Puebla, entre los meses de agosto y diciembre del 2022.

La población fuente fueron todos los pacientes adultos mayores de 18 años afiliados al Instituto Mexicano del Seguro Social, adscritos a la UMAE Hospital de Especialidades Puebla, en el periodo comprendido entre el 1 de abril del 2020 al 31 de agosto del 2020, siendo solamente elegibles aquellos pacientes que hubieran cursado hospitalización en las áreas destinadas para la atención de pacientes con enfermedad por COVID 19 (“Área COVID” o Unidad de Cuidados Intensivos).

Los pacientes incluidos en el estudio presentaban las siguientes características: mayores de 18 años, ambos sexos, con diagnóstico de COVID 19 realizado por métodos moleculares (RT-PCR) o a partir de prueba de antígenos más tomografía con sospecha alta o muy alta de diagnóstico de COVID 19 (PAR+TC), así como severidad meritoria de hospitalización (moderada, grave o crítica), y cuya causa directa de la hospitalización sea la misma enfermedad por COVID 19.

Se excluyeron a aquellos pacientes con incongruencia clínico-paraclínico para COVID 19, pacientes ya hospitalizados en otros servicios previo a su ingreso a área COVID 19, pacientes con descompensaciones agudas de otras enfermedades, pacientes con infecciones distinta a COVID 19, y pacientes con ingesta previa de antimicrobianos por cuadros no relacionados con COVID 19. Finalmente, se

eliminaron a aquellos pacientes con expediente incompleto para completar el registro, así como a los pacientes egresados por traslado o alta voluntaria.

El muestreo de los pacientes se realizó de manera determinística, y el tamaño de la muestra se realizó a conveniencia de los investigadores.

Respecto a los instrumentos y logística utilizados durante el estudio se encuentran:

- Recursos humanos: investigador responsable, investigador experto y tesista
- Recursos físicos: 235 hojas con hojas de registro impresas, equipo de cómputo equipado con *Microsoft Excel 365®* y *Statistical Packages of Social Sciences® (SPSS Statistics ®)* versión 25.0.
- Recursos financieros: Recursos financiados por tesista.

Por la naturaleza del estudio, no se realizaron técnicas, procedimientos, ni intervenciones en los pacientes estudiados.

Previa autorización del estudio por el comité de Investigación y de Ética de la UMAE Hospital de Especialidades Puebla IMSS, se procedió a revisar las bases de datos relacionadas con “Área COVID” y Unidad de Cuidados Intensivos en el periodo señalado, dentro de los que se encontraban: documentos físicos y digitales, censos diarios de pacientes, archivos de ingresos hospitalarios, expedientes clínicos físicos y digitales, y libreta de defunciones, para la obtención de la información requerida, la cual fue inicialmente plasmada en las hojas de registro correspondientes (ver anexo 2).

Los datos recolectados en las hojas de registro correspondientes fueron: nombre completo del paciente, edad, sexo, fecha de inicio de los síntomas, fecha de ingreso a hospitalización, peso, talla, índice de masa, severidad del cuadro clínico, confirmación del caso, método mediante el cual se realizó la confirmación del caso, padecimientos crónico-degenerativos del paciente; uso prehospitalario de antimicrobianos en los últimos 30 días, fecha de inicio de tratamiento antimicrobiano, tiempo de duración del tratamiento, tipo de antimicrobianos usados, y el nombre de los antimicrobianos prescritos; fecha de egreso del paciente, y causa de egreso.

Una vez registrados estos datos en físico, se generó una base de datos en el programa *Microsoft Excel 365*®, la cual posteriormente se utilizó para ingresar los datos en *SPSS Statistics*® versión 25.0, con la cual se inició a realizar el análisis de los datos obtenidos.

El análisis de los datos obtenidos se realizó con la exclusión y eliminación de los pacientes, de acuerdo con los criterios establecidos previamente. Se dividieron a los pacientes incluidos en dos grupos: con uso prehospitalario de antimicrobianos, y sin uso prehospitalario de antimicrobianos. Se realizó estadística descriptiva de las variables, estableciendo medidas de tendencia central y de dispersión, tanto de manera general como por grupos. Para evaluar el objetivo general, se realizó estadística inferencial con prueba de chi cuadrada, y finalmente se realizó razón de momios, con el fin de incrementar el impacto estadístico de este estudio.

El riesgo determinado para este estudio, por sus características, fue sin riesgo, no requiriendo la elaboración de consentimiento informado (previa presentación de carta de exención de consentimiento informado, que se puede consultar en el anexo 2), ni de plantear medidas para evitar y reducir riesgos en los participantes de la investigación.

El estudio se consideró factible, sin conflicto de interés por cualquiera de los investigadores, y realizado dentro del marco ético apegado a las normas nacionales e internacionales en materia de bioética e investigación en salud, dentro de las que se enuncian la Declaración de Helsinki (1964), la Ley General de Salud en materia de investigación clínica, la NOM-012-SSA3-2012 que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

Asimismo, y de acuerdo con el protocolo interno institucional, se presentó al comité de Investigación y de Ética para su aprobación. Finalmente, se aclara que la información obtenida durante la investigación es de carácter confidencial y privada, en marco de la Ley Federal de Protección de Datos Personales en posesión de los particulares (2010).

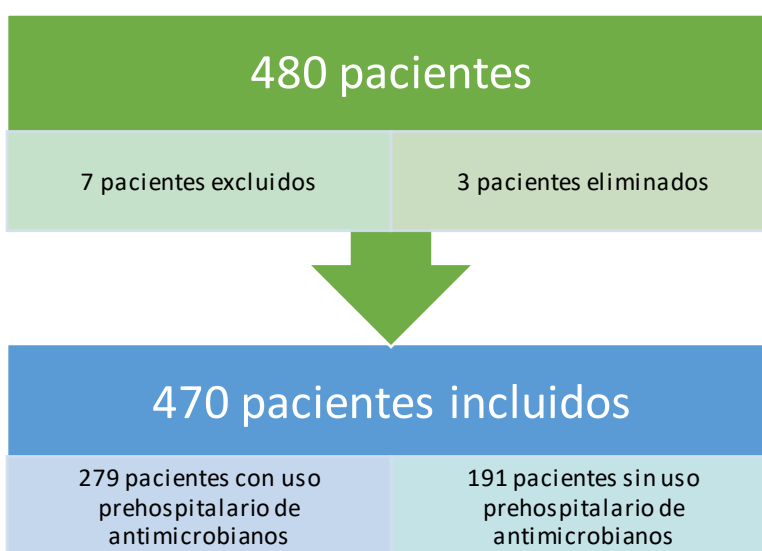
Los objetivos específicos fueron: Determinar la edad en la que se presentó la mayor parte de las defunciones de los pacientes que no usaron antimicrobianos prehospitalarios. Determinar el sexo en que ocurrió la mayor parte de defunciones de los pacientes que no usaron antimicrobianos prehospitalarios. Valorar el grado de obesidad en el que se presentó la mayor parte de las defunciones de los pacientes que no usaron antimicrobianos prehospitalarios. Determinar la edad en la que se presentó la mayor parte de las defunciones de los pacientes que usaron

antimicrobianos prehospitalarios. Determinar el sexo en que ocurrió la mayor cantidad de defunciones de los pacientes que usaron antimicrobianos prehospitalarios. Valorar el grado de obesidad en el que se presentó la mayor parte de las defunciones de los pacientes que usaron antimicrobianos prehospitalarios. Examinar el tipo de antimicrobianos con el que se asoció la mayor parte de las defunciones. Analizar el número de defunciones de acuerdo con el número de antimicrobianos administrados de manera prehospitalaria. Describir el tiempo de uso de los antimicrobianos entre los pacientes egresados por mejoría y por defunción. Describir el número de defunciones entre el grupo con antimicrobianos prehospitalarios de acuerdo con las comorbilidades previas.

5. RESULTADOS.

Del periodo del 1 de abril al 31 de agosto del 2020, se encontró el registro de 480 pacientes, de los cuales 7 pacientes se excluyen (3 por descompensación diabética, 3 por cursar con hospitalización previa en otro servicio, y 1 por incongruencia clínico-paraclínica), y se eliminaron 3 pacientes (2 por egreso por alta voluntaria, y 1 por no contar con el registro completo), siendo incluidos 470 pacientes. De estos 470 pacientes, 279 pacientes usaron antimicrobianos prehospitalarios (59.36%) y 191 pacientes no usaron tratamiento antimicrobiano previo a su hospitalización (40.64%). Cabe recalcar que el 100% de los pacientes presentaba indicación de antimicrobianos a su ingreso hospitalario.

Figura 4. Diagrama de los pacientes que fueron incluidos.



GÉNERO DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS

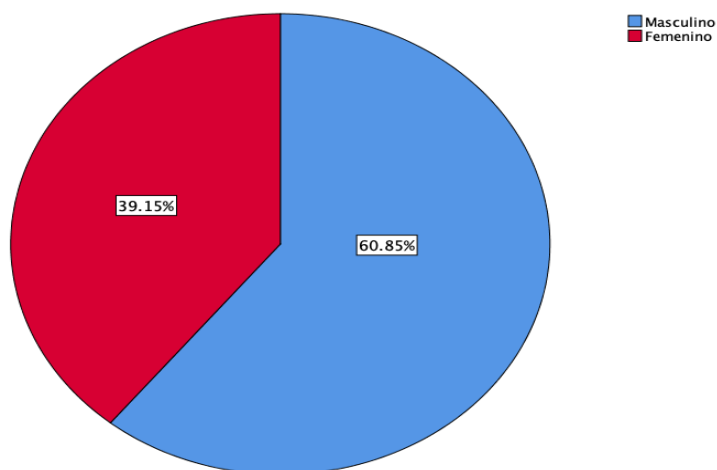
De acuerdo con el género de los pacientes estudiados con COVID 19, se encontró del género masculino 286 pacientes que correspondió el 60.9% y el género femenino 184 pacientes que correspondió el 39.1% (ver tabla 5 y gráfico 1).

Tabla 5. Distribución por género de los pacientes estudiados

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Masculino	286	60.9	60.9	60.9
Femenino	184	39.1	39.1	100.0
Total	470	100.0	100.0	

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfico 1. Distribución por género de los pacientes estudiados



Fuente: Hoja de recolección de datos.

VARIABLES DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS

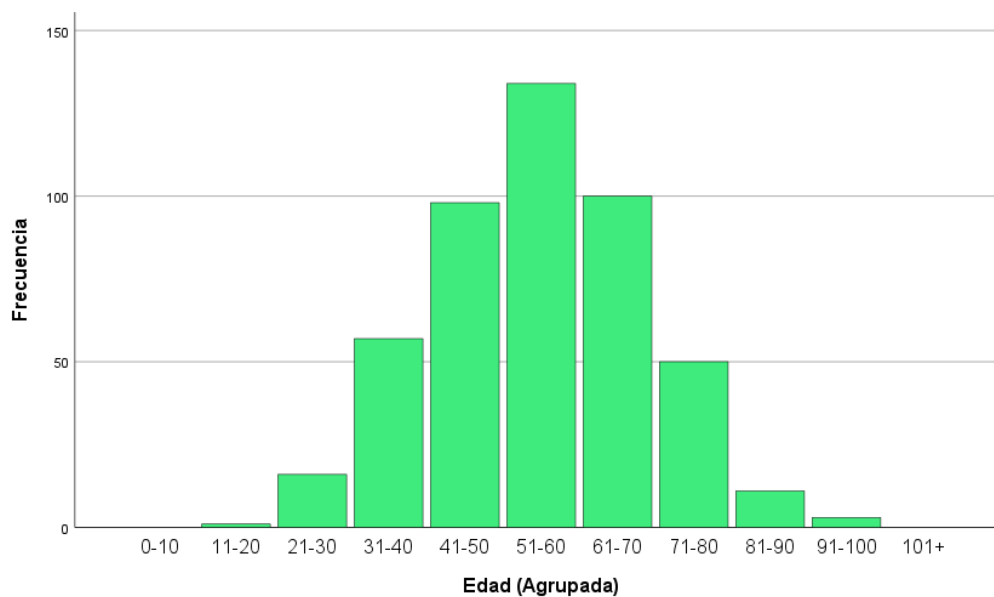
La distribución de la edad de los pacientes con COVID 19, incluidos fue entre los 18 y 97 años, con media de 55.02 años, y una desviación estándar de ± 14.12 años (ver tabla 6 y gráfico 2).

Tabla 6. Variables demográficas estudiadas

	Edad	Peso	IMC
Media	55	78.3	29.41
Mediana	55	77.0	28.90
Moda	55	74.0	25.01
Máximo	97	145.0	49.54
Mínimo	18	42.0	15.62
Desviación estándar	14.1	14.3	4.92
Varianza	199	204.0	24.24

Fuente. Hoja de recolección de datos.

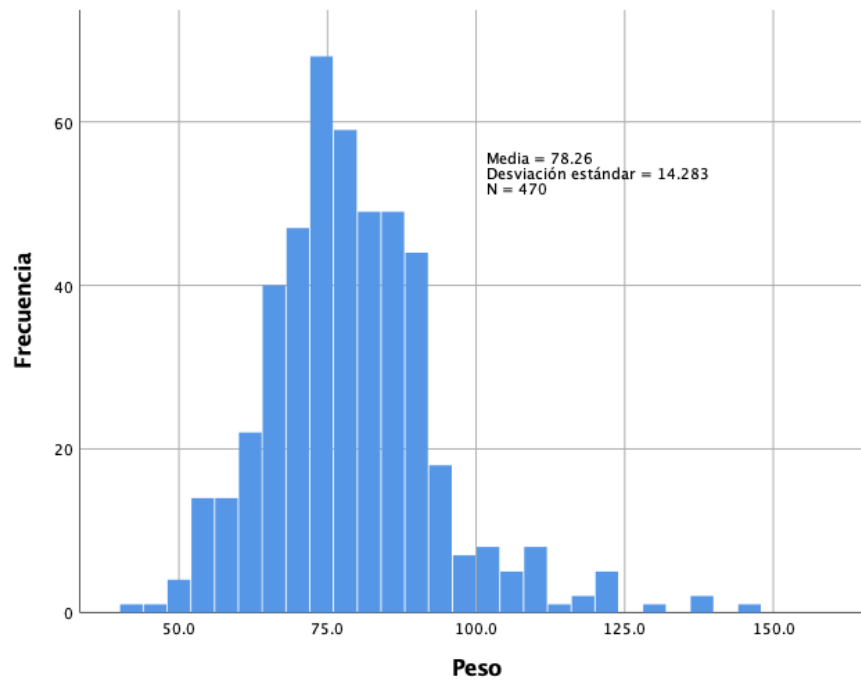
Gráfico 2. Edad de los pacientes estudiados.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

Respecto al peso, los pacientes estudiados presentaron un peso promedio de 78.3 kg (42 – 145), con una desviación estándar de ± 14.3 kg. (ver tabla 6 y gráfico 3)

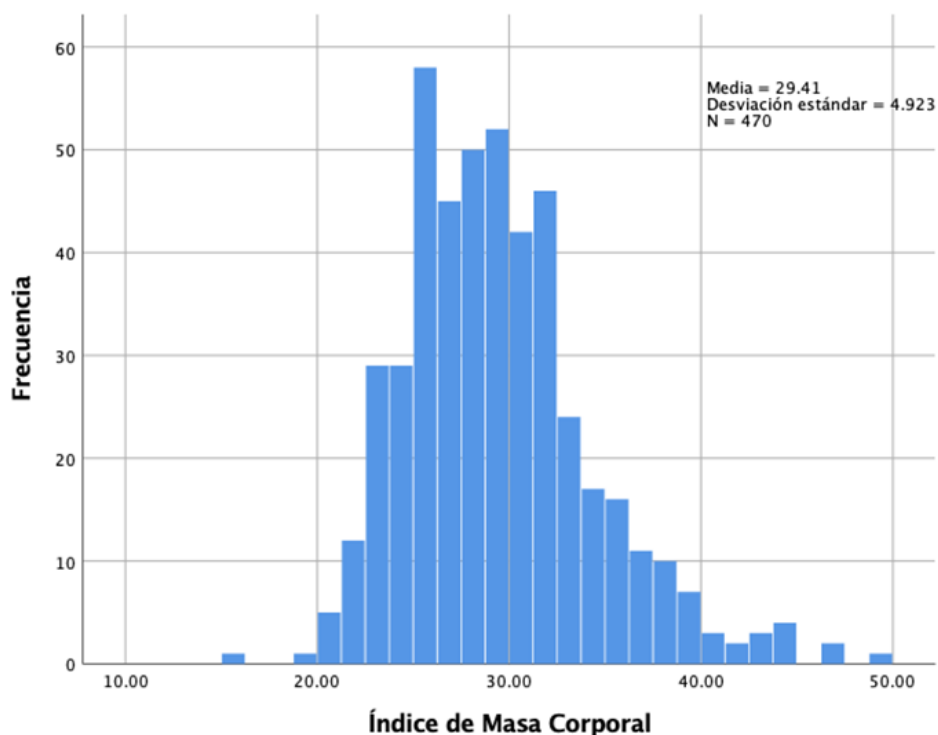
Gráfica 3. Peso de los pacientes estudiados



Fuente. Hoja de recolección de datos

En relación con el índice de masa corporal (IMC), se encontró una media de 29.41 kg/m² (15.62 – 49.54), la desviación estándar fue de ± 4.92 . (ver tabla 6 y gráfico 4)

Gráfica 4. Distribución de IMC de los pacientes estudiados.



Fuente. Hoja de recolección de datos.

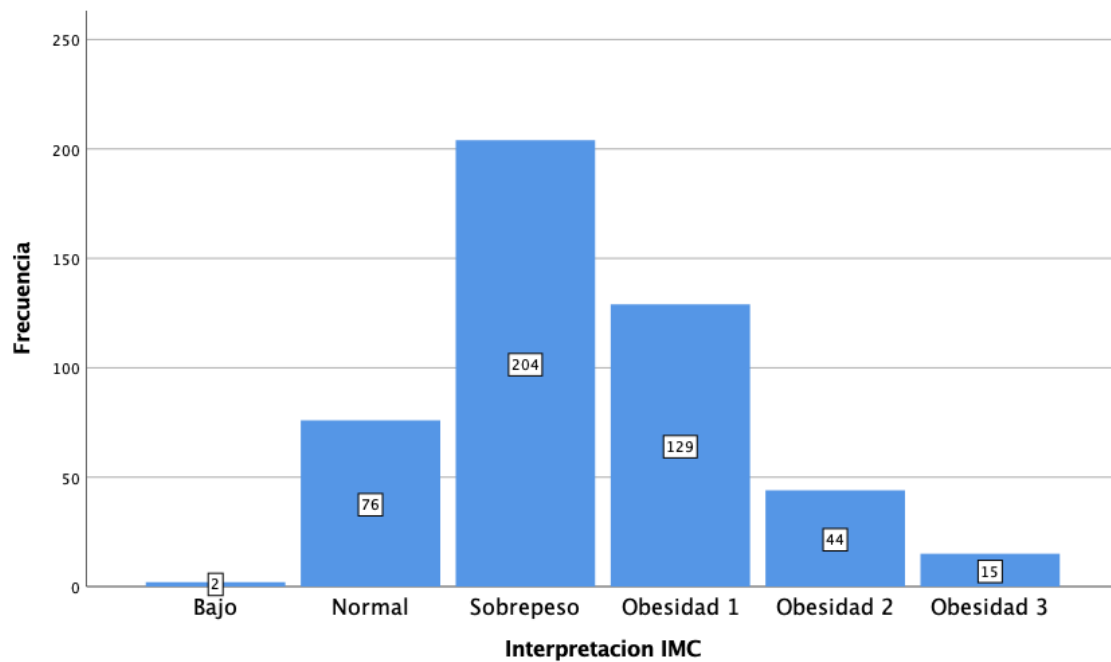
Al realizar la interpretación del IMC, se encontró que el mayor porcentaje lo presentaron los pacientes con sobrepeso representando a 204 pacientes (43.4%), seguido por obesidad grado 1 con 27.4% de los pacientes, peso normal con 16.2%, obesidad grado 2 en 9.4%, obesidad grado 3 en el 3.2% de los pacientes, y finalmente, bajo peso con el 0.4% de los pacientes estudiados.

Tabla 7. Interpretación IMC de los pacientes estudiado

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Bajo	2	0.4	0.4	0.4
	Normal	76	16.2	16.2	16.6
	Obesidad 1	129	27.4	27.4	44.0
	Obesidad 2	44	9.4	9.4	53.4
	Obesidad 3	15	3.2	3.2	56.6
	Sobrepeso	204	43.4	43.4	100.0
	Total	470	100.0	100.0	

Fuente. Hoja de recolección de datos

Gráfico 5. Distribución por Interpretación de IMC de los pacientes estudiados



Fuente: Hoja de recolección de datos

USO Y NO USO DE ANTIMICROBIANOS PREHOSPITALARIO DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS

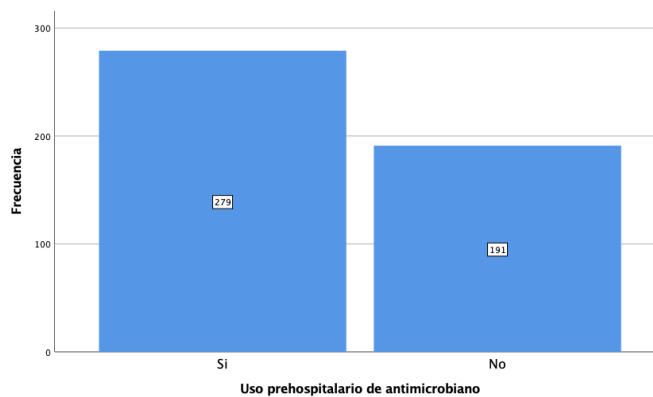
En el análisis de los casos estudiados con COVID 19, 279 pacientes (59.4%) presentaron uso prehospitalario de antimicrobiano, mientras que el grupo sin uso previo de antimicrobiano fueron 191 pacientes (40.6%). (ver tabla 8 y gráfico 6)

Tabla 8. Uso prehospitalario de antimicrobiano de los pacientes estudiados

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Si	279	59.4	59.4	59.4
	No	191	40.6	40.6	100.0
	Total	470	100.0	100.0	

Fuente: Hoja de recolección de datos

Gráfico 6. Distribución por uso prehospitalario de antimicrobiano de los pacientes estudiados.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

MOTIVO DE EGRESO DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS (MORTALIDAD)

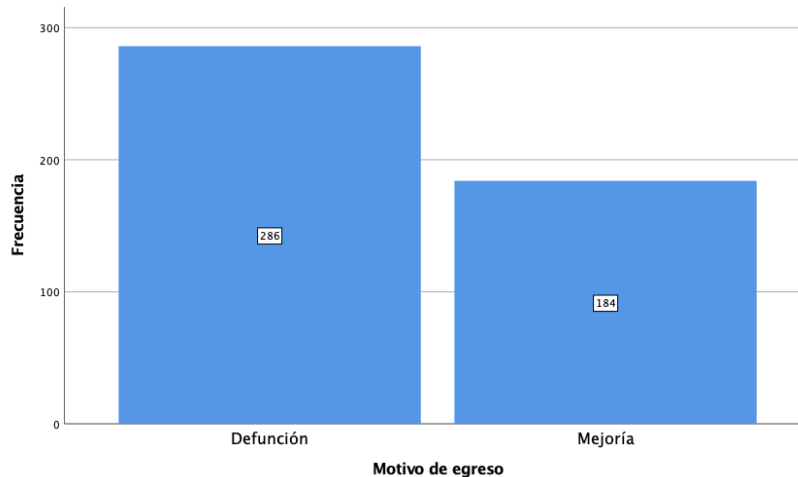
De los casos estudiados con COVID-19, el motivo de egreso por mejoría fue de 184 pacientes (39.1%), en contraste con los egresos por defunción en 286 pacientes (60.9%). (ver tabla 10 y gráfico 9)

Tabla 9. Motivo de egreso de los pacientes estudiados

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Defunción	286	60.9	60.9	60.9
Mejoría	184	39.1	39.1	100.0
Total	470	100.0	100.0	

Fuente: Hoja de recolección de datos

Gráfico 7. Distribución por uso motivo de egreso de los pacientes estudiados



Fuente: Hoja de recolección de datos

EDAD EN RELACIÓN CON LAS DEFUNCIONES SIN USO HOSPITALARIO DE ANTIMICROBIANO DE LOS PACIENTES CON COVID 19.

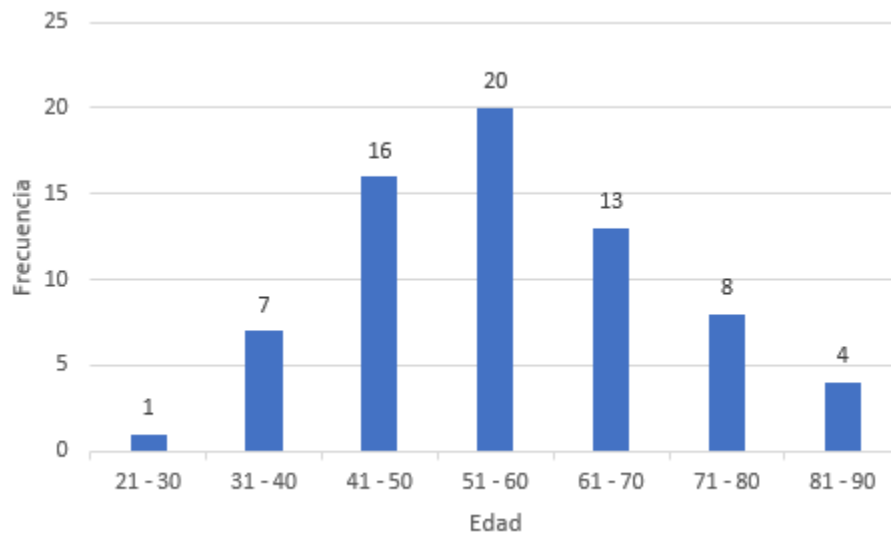
Con relación a los pacientes fallecidos que no usaron tratamiento antimicrobiano prehospitalario tuvieron una media de edad fue de 56 años, desviación estándar de ± 14 , el máximo fue de 88 años y el mínimo de 27 años. (ver tabla 10 y gráfico 8)

Tabla 10. Edad de los pacientes fallecidos sin uso prehospitalario de antimicrobiano

		Sin Uso prehospitalario de antimicrobiano	
		Edad	
Motivo de Defunción egreso	Media		56
	Mediana		56
	Moda		42
	Máximo		88
	Mínimo		27
	Desviación estándar		14
	Varianza		203

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfico 8. Distribución de edad de los pacientes fallecidos sin uso de antimicrobianos prehospitalarios



Fuente: Hoja de recolección de datos.

RELACIÓN DEL GÉNERO Y EL IMC CON LAS DEFUNCIONES Y SIN USO PREHOSPITALARIO DE ANTIMICROBIANOS

El porcentaje de pacientes estudiados fallecidos y sin uso prehospitalario de antimicrobianos, fue en 40 pacientes del género masculino (58.0%) y 29 pacientes del género femenino (42.0%). (ver tabla 11 y gráfico 9)

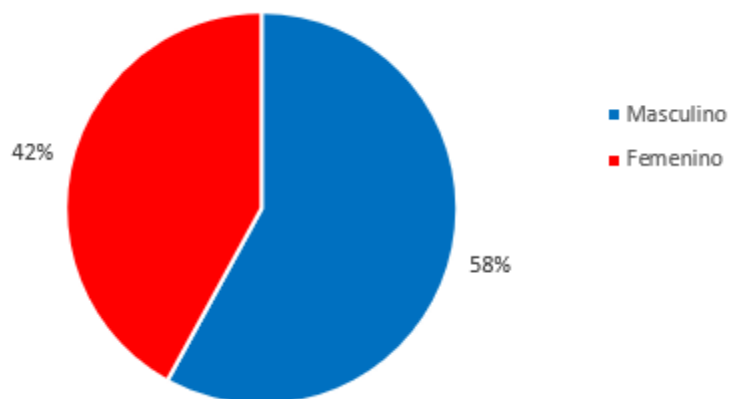
Con relación al IMC, el porcentaje con mayor frecuencia en las defunciones sin uso prehospitalario de antimicrobianos es de 43.5%. (ver tabla 11 y gráfico 10)

Tabla 11. Género e IMC en pacientes fallecidos sin uso de antimicrobianos prehospitalarios

				Motivo de egreso
				Defunción
Sin uso prehospitalario de antimicrobiano	Sexo	Masculino	Recuento	40
			% de N columnas	58.0%
	Femenino	Recuento	29	
		% de N columnas	42.0%	
	Interpretación IMC	Bajo	Recuento	1
			% de N columnas	1.4%
		Normal	Recuento	9
			% de N columnas	13.0%
		Obesidad 1	Recuento	18
			% de N columnas	26.1%
		Obesidad 2	Recuento	8
			% de N columnas	11.6%
		Obesidad 3	Recuento	3
			% de N columnas	4.3%
Sobrepeso	Recuento	30		
	% de N columnas	43.5%		

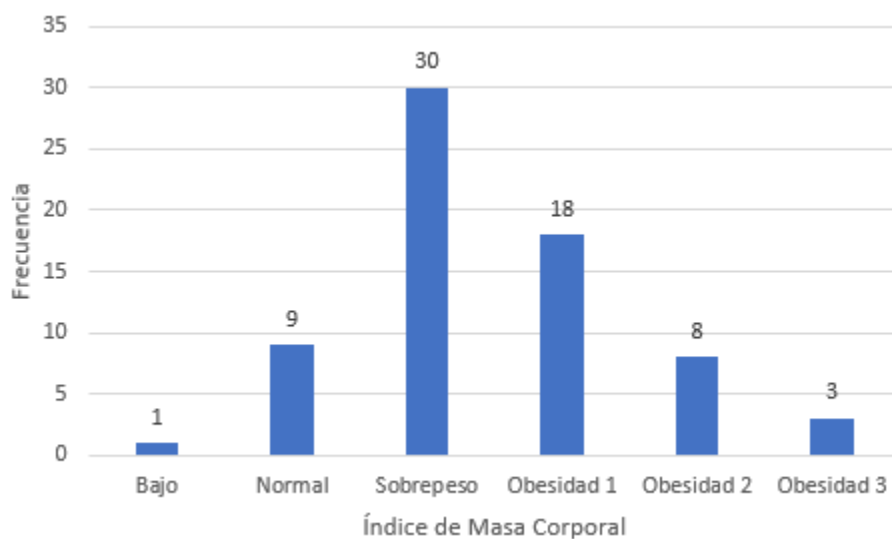
Fuente: Hoja de recolección de datos, análisis de información.

Gráfico 9. Género de los pacientes fallecidos sin antimicrobianos prehospitalarios



Fuente: Hoja de recolección de datos, análisis de información.

Gráfico 10. Índice de Masa Corporal de los pacientes fallecidos sin antimicrobianos prehospitalarios



Fuente: Hoja de recolección de datos, análisis de información.

RELACIÓN DE LA EDAD CON LOS PACIENTES FALLECIDOS CON USO PREHOSPITALARIO DE ANTIMICROBIANOS

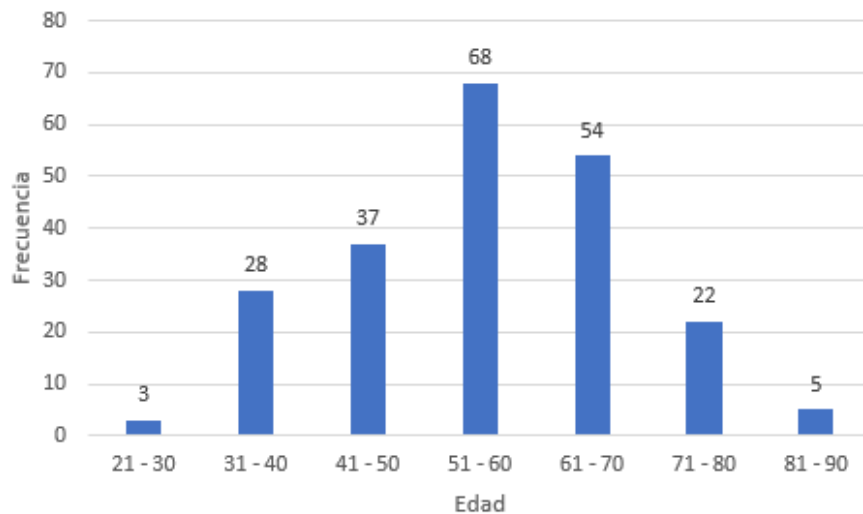
En los pacientes que presentan defunción y si tienen uso prehospitalario de antimicrobianos de los pacientes con COVID-19, la edad más frecuente fue de 55 años, con media de 56 y desviación estándar de ± 13 . (ver tabla 12)

Tabla 12. Edad de los pacientes fallecidos con uso prehospitalario de antimicrobiano

		Edad
Defunción	Media	56
	Mediana	55
	Moda	55
	Máximo	89
	Mínimo	27
	Desviación estándar	13
	Varianza	168

Fuente: Hoja de recolección de datos, análisis de información

Gráfico 11. Distribución de edad de los pacientes fallecidos sin uso de antimicrobianos prehospitalarios



Fuente: Hoja de recolección de datos, análisis de información

GÉNERO E IMC DE LOS PACIENTES FALLECIDOS CON USO PREHOSPITALARIO DE ANTIMICROBIANO

Con respecto al género en los fallecidos con el uso hospitalario de antimicrobiano en los pacientes con COVID 19, se encontró en cuanto al género masculino de 146 pacientes que correspondió al 67.3% y en el género femenino en 71 paciente que correspondió al 32.7%. (ver tabla 13 y gráfico 12)

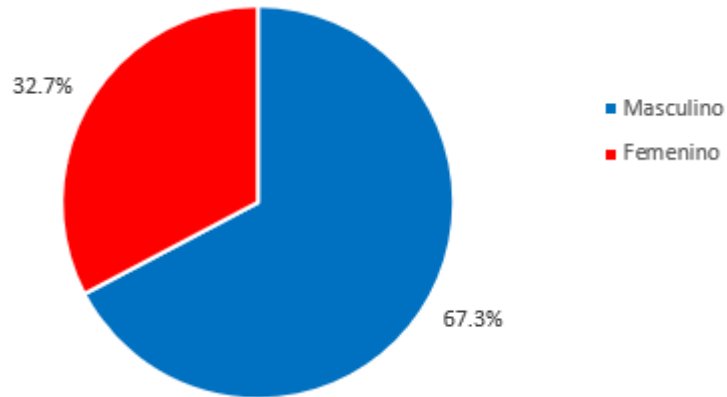
Con relación al IMC con las defunciones con uso prehospitalario de antimicrobiano, se encontró respecto al sobrepeso en 90 pacientes (41.5%), seguido de obesidad grado 1 en 55 pacientes (25.3%) y menor porcentaje en peso bajo en un pacientes (0.5%). (ver tabla 13 y gráfico 13)

Tabla 13. Género e IMC en pacientes fallecidos con uso de antimicrobianos prehospitalarios

			Motivo de egreso	
			Defunción	
Uso prehospitalario de antimicrobiano	Género	Masculino	Recuento	146
			% de N columnas	67.3%
	Femenino	Recuento	71	
		% de N columnas	32.7%	
	Interpretación IMC	Bajo	Recuento	1
			% de N columnas	0.5%
		Normal	Recuento	38
			% de N columnas	17.5%
		Obesidad 1	Recuento	55
			% de N columnas	25.3%
		Obesidad 2	Recuento	24
			% de N columnas	11.1%
		Obesidad 3	Recuento	9
			% de N columnas	4.1%
Sobrepeso	Recuento	90		
	% de N columnas	41.5%		

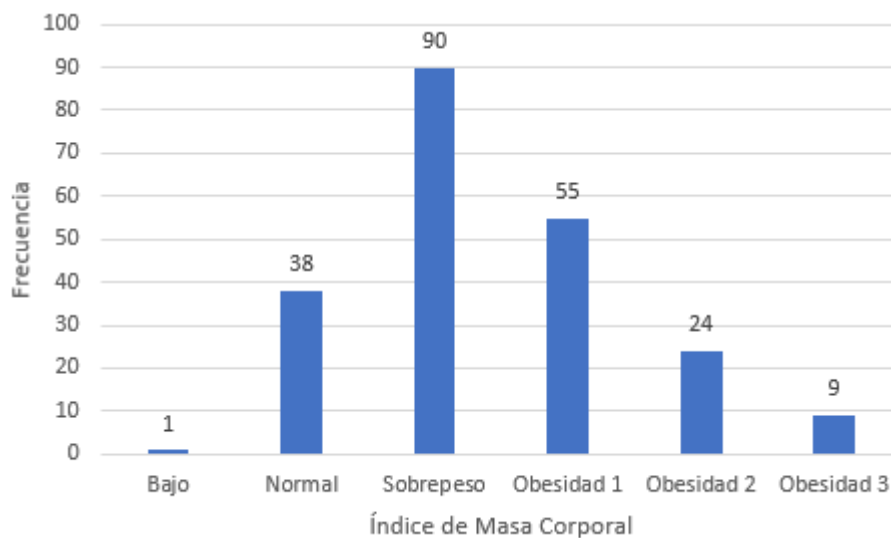
Fuente: Hoja de recolección de datos, análisis de información

Gráfico 12. Género de los pacientes fallecidos sin antimicrobianos prehospitalarios



Fuente: Hoja de recolección de datos

Gráfico 13. Índice de Masa Corporal de los pacientes fallecidos con antimicrobianos prehospitalarios



Fuente: Hoja de recolección de datos

ANTIMICROBIANOS ASOCIADOS A DEFUNCIONES EN LOS PACIENTES CON COVID 19

Con respecto a los antimicrobianos empleados en los pacientes estudiados, se encontró la claritromicina en 149 pacientes, seguido de oseltamivir en 114 pacientes, después ceftriaxona en 116 pacientes. El menos frecuente que se empleó fue lopinavir/ritonavir en 3 pacientes. (ver tabla 14) .

Tabla 14. Antimicrobianos asociados a defunción en los pacientes con COVID 19.

	Motivo de egreso
	Defunción
Claritromicina	149
Azitromicina	47
Amoxicilina	6
Ceftriaxona	116
Levofloxacino	32
Moxifloxacino	12
Clindamicina	8
Oseltamivir	114
Aciclovir	11
Lopinavir/Ritonavir	3
Otros fármacos	0

Fuente: Hoja de recolección de datos.

RELACIÓN DE DEFUNCIONES AL NÚMERO DE ANTIMICROBIANOS EMPLEADOS EN LOS PACIENTES CON COVID 19.

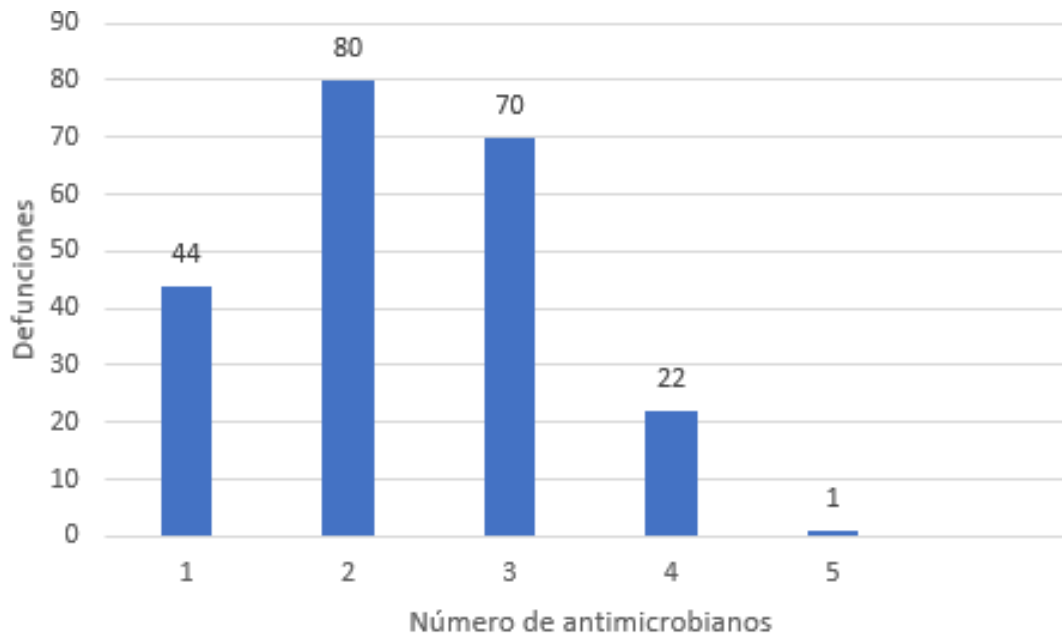
El número de antimicrobianos utilizados juega un papel importante en el desenlace de la enfermedad con COVID 19, la tabla 15, describe el número de defunciones relacionadas al número de fármacos consumidos. En la que se observa aquellos con consumo de 2 las defunciones se presentan el 36.9% (80 pacientes), seguido de 3 fármacos con el 32.3% (70 pacientes), en tercer lugar, aquellos con un fármaco en el 20.3% (44 pacientes), con 4 el 10.1% (22 pacientes) y aquellos con cinco en el 0.5% de los casos (1 paciente). (ver tabla 15 y gráfico 14).

Tabla 15. Frecuencia de defunciones asociadas al número de antimicrobianos

		Motivo de egreso	
		Defunción	
Total de fármacos usados	1	Recuento	44
		% de N columnas	20.3%
	2	Recuento	80
		% de N columnas	36.9%
	3	Recuento	70
		% de N columnas	32.3%
	4	Recuento	22
		% de N columnas	10.1%
	5	Recuento	1
		% de N columnas	0.5%

Fuente: Hoja de recolección de datos, análisis de información.

Gráfico 14. Frecuencia de defunciones asociadas al número de antimicrobianos



Fuente: Hoja de recolección de datos, análisis de información.

DÍAS DE USO DE ANTIMICROBIANO CON MOTIVO DE EGRESO EN LOS PACIENTES CON COVID 19.

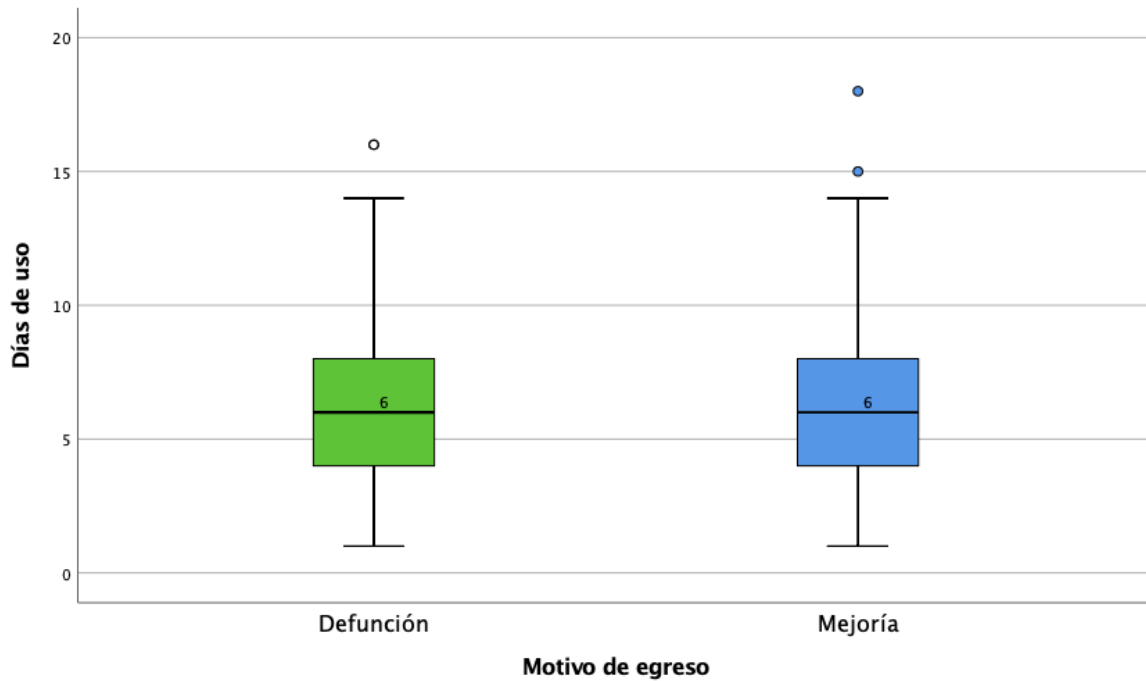
Con relación a los días de uso en motivo de egreso de los pacientes estudiados, se encontró en cuanto a la mejoría una media de 7, máximo de 18 y mínimo de 1. En cuanto a la defunción se encontró una media de 6, como máximo 16 y mínimo de 1. (ver tabla 16 y gráfico 15)

Tabla 16. Días de uso en motivo de egreso en los pacientes con COVID 19.

		Defunción	Mejoría
Días de uso	Media	6	7
	Mediana	6	6
	Moda	5	5
	Máximo	16	18
	Mínimo	1	1

Fuente: Hoja de recolección de datos

Gráfico 15. Días de uso de antimicrobianos por motivo de egreso de los pacientes con COVID 19



Fuente: Hoja de recolección de datos

COMORBILIDADES EN LOS PACIENTES FALLECIDOS CON COVID 19

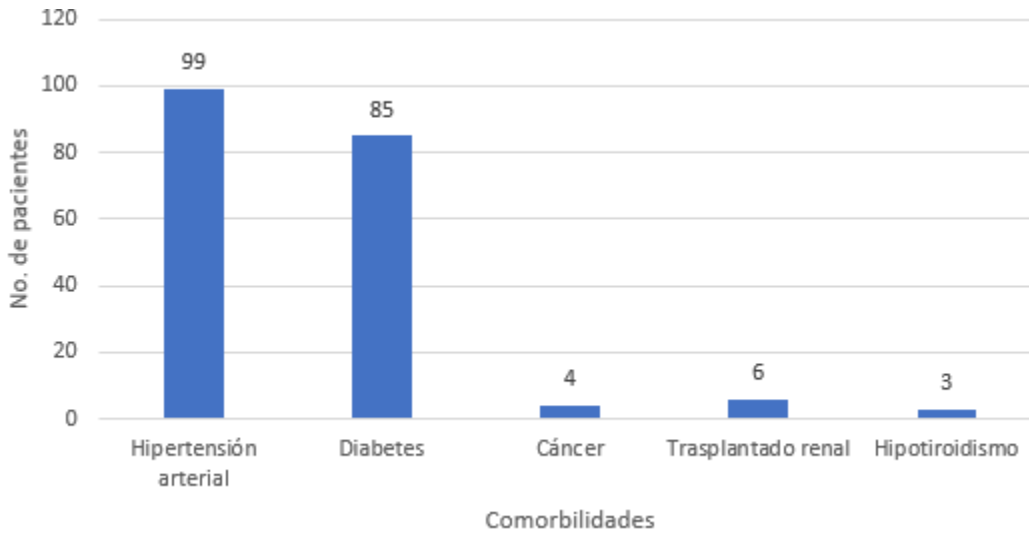
Con relación a las defunciones en los pacientes con COVID 19, se encontró a 99 defunciones con antecedente de hipertensión arterial, 85 pacientes presentaban diagnóstico de diabetes, 4 pacientes presentaban diagnóstico oncológico y 9 pacientes con otras comorbilidades, dentro de las que se enuncian enfermos renales crónicos portadores de trasplante renal e hipotiroidismo. (ver tabla 17, gráfico 16)

Tabla 17. Comorbilidades en los pacientes fallecidos

		Hipertensión arterial	Diabetes	Cáncer	Otras comorbilidades
		Si	Si	Si	Si
Motivo de egreso	Defunción	99	85	4	9

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfico 16. Comorbilidades en los pacientes fallecidos



Fuente: Hoja de recolección de datos.

MORTALIDAD EN RELACIÓN CON USO Y SIN USO DE ANTIMICROBIANOS EN LOS PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID 19.

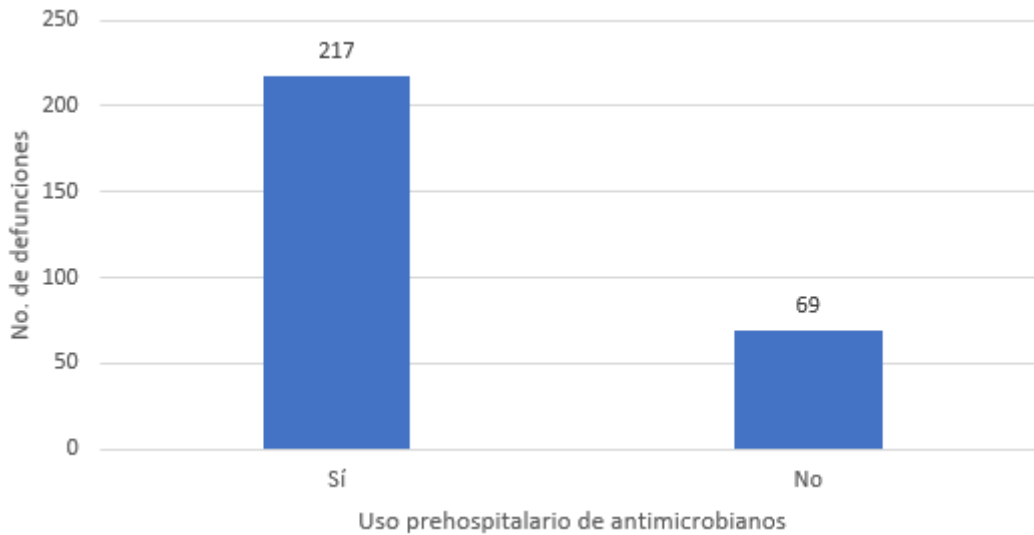
La mortalidad relacionada al uso prehospitalario de antimicrobianos en los pacientes hospitalizados con COVID-19, fue en 217 pacientes (75.9%) y sin uso de antimicrobianos fue en 69 pacientes (24.1%). (ver tabla 19 y gráfico 18)

Tabla 18. Distribución de las defunciones según el uso prehospitalario en los pacientes con COVID 19

			Motivo de egreso
			Defunción
Uso prehospitalario de antimicrobiano	Sí	Recuento	217
		% de N columnas	75.9%
	No	Recuento	69
		% de N columnas	24.1%

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfico 17. Distribución de las defunciones según el uso prehospitalario en los pacientes con COVID 19



Fuente: Hoja de recolección de datos.

RELACIÓN DE LA MORTALIDAD CON EL USO PREHOSPITALARIO DE ANTIMICROBIANOS

Para determinar la plausibilidad de las observaciones, se realiza estudio de Chi cuadrado para determinar si el uso prehospitalario de antimicrobiano está relacionado con la mortalidad de los pacientes, es decir, el egreso por defunción. Esto se realizó mediante la prueba de chi-cuadrado, determinando el valor del estadístico de 82.57. Para dar mayor impacto de la asociación, se realiza cálculo de riesgo mediante razón de momios (Odds Ratio), obteniéndose un valor de 6.188 (IC 95% 4.113 – 9.310).

Tabla 19. Mortalidad con relación al uso prehospitalario de antimicrobianos

	Mortalidad		Total
	Si	No	
Uso prehospitalario de antimicrobiano	217	62	279
	69	122	191
Total	286	184	470

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Tabla 20. Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	Df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	82.571 ^a	1	.000		
N de casos válidos	470				

a. 0 casillas (0.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 74.77.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

6. DISCUSIÓN.

Se realizó el estudio con un tamaño de la muestra de 279 pacientes con COVID 19 que usaron antimicrobianos y 191 pacientes que no lo usaron. Todos estos pacientes se incluyeron incluidos ya que cumplieron con los criterios de inclusión. Una vez que se obtuvo los resultados se procedió a interpretar todas las variables estudiadas.

Con relación al género, de los pacientes con COVID-19, se encontró un porcentaje del género masculino de 60.9% y del género femenino de 39.1%. Similar a los estudios de Pinte y cols en 2022 (32) que hubo predominio en el género masculino del 51%, similar al estudio de Popp y cols en 2021 (33) que también predominó el género masculino en el 64%. Estudio diferente de Gongalvez y cols. en 2020 (30) en el que no hubo predominio de género. El resultado del estudio fue debido a que en este padecimiento el género de predominio es el masculino.

Con respecto a la edad de los pacientes con COVID 19, se encontró una media de 55.02 años y desviación estándar de ± 14.12 años. Estudio similar de Xiaoxv y cols en 2021 (29) realizaron un estudios con una media para la edad de 55.1, estudio similar de Suranadi y cols en 2022 (31) reportaron una media en cuanto a la edad de 53.9, otro estudio similar de Popp y cols en 2022 (33) con una media de 54 años. Diferente al estudio de Pinte y cols en 2022 (32) con una media de 67 años. Los resultados del estudio son debido a que la edad que se reporta es la de predominio en este padecimiento.

Con respecto a los datos demográficos de los pacientes con COVID 19; se encontró en cuanto a la edad una media de 55 y una desviación estándar de ± 14 , en cuanto al peso una media de 78.3 y una desviación estándar de ± 14.3 . En cuanto al IMC una media de 29.41 y una desviación estándar de ± 4.92 . Se encontró un mayor porcentaje en sobrepeso del 43.4%, seguido de obesidad grado 1 en el 27.4%, peso normal en el 16.2%. El estudio de Goncalvez y cols en 2020 (30) refieren la IMC con una media de 27.36 (sobrepeso) y desviación estándar de ± 9.11 , una edad diferente con una media de 71.35 y desviación estándar de ± 11.20 . De acuerdo con los resultados del estudio, estos son debido a que los estudios donde valoraron el IMC también caen en sobrepeso y la media de edad es la reportada en la literatura como la más frecuente para la infección de COVID 19.

En cuanto al uso y no uso de antimicrobianos prehospitalario en los pacientes con COVID-19; se encontró con uso de antimicrobianos prehospitalario un porcentaje de 59.4% y sin uso de antimicrobianos en el 40.6%. Estudios diferentes como el de Langford y cols en 2020 (26) reportaron pacientes con COVID 19 que recibieron antibiótico del 71.9%. Langford y cols en 2020 (27) realizaron otro estudio donde se encontró una prevalencia de uso de antibióticos en el 74.6%. Suranadi y cols en 2022 (31) encontraron pacientes que recibieron antibiótico y murieron del 89% y sin antibiótico del 11%. Los resultados del estudio son debido a que en esta unidad hospitalaria se abusaba de los antibióticos al inicio de la pandemia por COVID 19 hasta que salieron las sin indicaciones precisas para las indicaciones de antibióticos en el COVID 19.

En relación con el motivo de egreso de los pacientes con COVID 19 se encontró con mejoría en un 39.1% y con egreso por defunción en el 60.9%. No se encontraron estudios similares o diferentes en relación del egreso de los pacientes con COVID 19. Los resultados del estudio son debido a que hubo varios factores que provocaron las defunciones entre ellos la edad, coinfecciones bacterianas, comorbilidades, complicaciones etc.

Respecto a la relación de la edad con las defunciones sin uso hospitalario de antimicrobianos de los pacientes con COVID 19, tuvieron una media de 56 años y una desviación estándar de ± 14 . No se encontraron estudios que relacionaron la edad con las defunciones sin uso hospitalario de antimicrobianos. Los resultados del estudio se debieron a que es la edad en la que más se presentaba la infección por COVID 19.

Respecto a la relación del género y el IMC con defunción y sin uso prehospitalario de antimicrobiano en los pacientes con COVID 19 se encontró en cuanto al género masculino el 58%, del género femenino de 42%. En cuanto al IMC, el porcentaje mayor de las defunciones sin uso hospitalario de antimicrobianos fue de 43.5%. No se encontraron estudios diferentes o similares de estas variables. Los resultados son debido a que es más frecuente la infección de COVID 19 en el género masculino y que su IMC corresponde a obesidad grado 3 y que esto pudiera ser una de las causas de mayores defunciones, aunque no se indicara antimicrobianos.

Con respecto a la edad con las defunciones con uso prehospitalario de antimicrobianos en pacientes con COVID 19; se encontró una media de 56 años y

una desviación estándar de ± 13 . No hay estudios respecto a estas variables. El resultado del estudio es debido a que es la edad predominante para COVID 19 y que al inicio de la pandemia se usaba más antibióticos en los pacientes sin indicaciones precisas.

Con relación al género y el IMC con defunciones con el uso prehospitalario de antimicrobianos en los pacientes con COVID 19; se encontró en cuanto al género masculino de 67.3% y del género femenino de 32.7%. En relación con el IMC y las defunciones con el uso prehospitalario de antimicrobianos, se encontró con sobrepeso de 41.5%, seguido de obesidad grado 1 del 25.3%. No hay estudios de acuerdo con estas variables estudiadas. El resultado es debido a que se ingresaron más a este hospital con infecciones por COVID 19 el género masculino y la mayoría con sobrepeso y obesidad ya que este país es el segundo lugar de obesidad en el mundo y que se abusaba del uso de antibióticos en este hospital.

En cuanto a los fármacos asociados a defunciones en los pacientes con COVID 19 se encontró que la claritromicina fue en 149 pacientes, seguida de ceftriaxona en 116 pacientes y posteriormente oseltamivir en 114 pacientes. Estudio similar el de Popp y cols en el 2021 (33) encontraron que la claritromicina, y azitromicina fueron los más empleados. Estudio diferente de Xiaoxv y cols en 2021 (29) encontraron que los medicamentos asociados a mortalidad u hospitalizaciones prolongadas fueron: las fluoroquinolonas en 513 pacientes, seguida de cefalosporinas en el en 191 pacientes y penicilinas en 89 pacientes. Otro estudio diferente de Pinte y cols en 2022 (32) encontraron que los betalactámicos fue más frecuentes, seguido de fluoroquinonas, doxiciclinas y vancomicina. Estudio diferente de Suanadi y cols en

2022 (31) encontraron que los que más recibieron antibiótico tenían mayor mortalidad y dentro de estos estaban la azitromicina, levofloxacino y ceftriaxona. Este resultado del estudio es debido a que al inicio de la pandemia se desconocía las indicaciones precisas para el empleo de antimicrobianos y una vez que se indicó aun así se abusó del empleo de estos en los pacientes con COVID 19.

La relación de las defunciones con el número de fármacos empleados en los pacientes con COVID 19 fue que el consumo de 2 se presentó en el 36.9%, seguido de los que consumieron 3 fármacos en un 32.3%, y posteriormente con ingesta de un fármaco del 20.3%. Estudio diferente de Suranadi y cols en el 2022 (31) realizaron un estudio donde encontraron el uso de un antibiótico del 45.4% y combinación de antibióticos en el 38%. Estudio diferente Pinte y cols en 2022 (32) en la que predominó el uso de un antibiótico en el 62%. El resultado es debido a que en el servicio donde se encontraban los pacientes de COVID 19 se indicaban doble esquema de antibióticos generalmente.

Con respecto al uso de los días con el motivo de egreso en los pacientes con COVID-19 se encontró una media de 7 días. Estudio diferente de Popp y cols en 2021 (33) reportaron días de egreso a los 28 y 60 días. Estudio diferente de Xiaoxv y cols en 2021 (29) reportaron días de egreso de más de 15 días. El resultado del estudio es debido a que los pacientes con COVID 19 tenían además comorbilidades, otros por el uso de antibiótico por lo que se prolongaba su estancia en el hospital

Con relación al uso de antimicrobianos con el motivo de egreso en los pacientes con Covid-19; se encontró una mejoría a los 6 días y a la defunción también a los 6

días. No hay estudios acerca de estas variables. El resultado es debido a varios factores como la edad, la coinfección, el uso de antibióticos, las comorbilidades, etc.

Las comorbilidades encontradas en los pacientes con COVID-19 en los pacientes que presentaron defunción, fue la hipertensión arterial en 99 pacientes, diabetes en 85 pacientes, con cáncer en 4 pacientes. Un estudio similar de Xiaoxv en 2021 (29) encontraron hipertensión en 212 pacientes, diabetes en 98 pacientes, seguido de EPOC y enfermedad coronaria. Otro estudio similar de Goncalvez y cols en 2020 (30) encontraron que la hipertensión arterial fue la de mayor porcentaje del 78%, seguida de Diabetes, Obesidad y finalmente enfermedad renal. Un estudio diferente de Langford en 2020 (26) encontraron que la Diabetes y la enfermedad cardiovascular tenían 12% cada una, seguida de EPOC y malignidad. Estudio diferente de Popp y cols en 2021 (33) encontraron que la obesidad era la más frecuente, después diabetes, seguida de enfermedad respiratoria e Hipertensión arterial. Estudio diferente de Suranadi y cols en 2022 (31) encontraron la Diabetes en el 25.4%, enfermedad renal en el 20.5%, enfermedad cardiovascular 19.5%. El resultado del estudio es debido a que la hipertensión arterial es la primera causa de morbilidad en México con una prevalencia alta en adultos mayores.

Respecto a la mortalidad en relación con y sin uso de antimicrobianos en los pacientes con COVID 19 hospitalizados, fue del 75.9% con uso de antimicrobianos y sin uso de antimicrobianos del 24.1%. Estudio diferente de Langford y cols en 2020 (26) reportaron una alta prevalencia de mortalidad con uso de antibióticos del 85.8%. Estudios diferentes como el de Goncalvez y cols en 2020 (30) la mortalidad de los que recibieron antibiótico fue de 30% contra los que no recibieron antibióticos

del 5%. Otro estudio de Suranadi y cols en 2022 (31) encontraron que los que murieron y recibieron antibiótico fue el 89% y los que murieron sin antibióticos el 11%. Estudio diferente de Pinte y cols en 2022 (32) encontraron una mortalidad de 12.5% en pacientes con COVID 19 que recibieron antibiótico y 3.7% en quienes no recibieron antimicrobianos. Los resultados de ese estudio fueron debido a que en este hospital a los pacientes con COVID 19 al inicio de la pandemia se daba doble o tres esquemas de antibiótico.

Respecto al uso de antimicrobianos con el egreso de la defunción en los pacientes con COVID 19 se encontró mediante la prueba de chi-cuadrada una p significativa y con un valor estadístico de 82.57 lo que se considera una asociación positiva entre las variables con nivel de significancia bilateral significativa. Con una Odds ratio de 6.188 (IC 95% 4.113-9.310). Estudio diferentes: de Goncalvez y cols en 2020 (30) encontraron en los pacientes con COVID-19 una mortalidad OR de 5.838. Otro estudio de Pinte y cols en 2022 (32) reportaron una RR de 3.37. Estudio de Suranadi y cols en 2022 (31) encontraron una OR de 3.720. Por lo que el resultado del estudio traduce que las personas con uso de antimicrobianos tienen 6.18 veces más riesgo de defunción a comparación de aquellos que no tienen uso prehospitalario de antimicrobianos.

Con estos resultados, cabe aclarar la importancia con la que cuenta este estudio. La mayor parte de la literatura en relación con el tema va dirigida hacia el uso de antimicrobianos en el curso hospitalario, sin tomar en cuenta el uso de fármacos, en este caso antimicrobianos, previo a su hospitalización, con los cuales ya existen modificaciones microbiológicas y proinflamatorias que puedan favorecer la

complicación del cuadro hospitalario, y terminar, por ende, en la defunción de los pacientes. Asimismo, toma una relevancia importante en un país cuyo sector de salud no cuenta con el rigor de varios países de primer mundo para la prescripción de antimicrobianos de manera ambulatoria.

El estudio se desarrolló en el periodo descrito, coincidente con la primera y segunda “ola” de la pandemia por coronavirus, con la intención de dejar fuera variables que han demostrado mayor peso estadístico, e incluso modificación del curso de la enfermedad, como la terapia estandarizada con esteroides en casos moderados y graves, o la implementación de la vacunación. Portanto, hay que recalcar que dicha información se obtiene dentro de un periodo donde no está establecida de manera uniforme la evidencia clínica respecto al tratamiento. Harían falta nuevos estudios para determinar el comparativo entre los pacientes vacunados y los no vacunados al encontrarnos en una era posvacunación. Sin embargo, el estudio tiene evidencia para continuar refutando el uso de tratamiento antimicrobiano ante la sospecha o la confirmación de la enfermedad, tanto de manera ambulatoria como de manera hospitalaria, convirtiendo su diagnóstico oportuno en la clave para evitar el desencadenamiento de sucesos que puedan comprometer la vida de los pacientes mediante el uso de fármacos no indicados.

A la par, otra interrogante de la investigación sería determinar la causa exacta de las defunciones, al no existir una relación directamente proporcional entre el número de antimicrobianos con la mortalidad de los pacientes. Se deberá en un futuro realizar estudios de causa-efecto referentes al por qué de este fenómeno, si se debe a cambios microbiológicos que conllevan a la sobreinfección del paciente

hospitalizado, o bien, existen interacciones farmacológicas que puedan ser nocivas con la coadministración de otros fármacos durante el periodo hospitalario.

Una interrogante más podría ser si el curso hospitalario fatal hubiera cambiado en caso de no haber existido la indicación de antimicrobianos al ingreso hospitalario.

De ahí que se pudiera realizar en un futuro estudios de cohorte en donde se examinen grupos de uso de tratamiento antimicrobiano ambulatorio y hospitalario, o bien solamente ambulatorio, para discernir si existe una diferencia significativa entre ambas, o bien, no hay relevancia en el momento de la indicación del tratamiento antimicrobiano.

7. CONCLUSIONES.

- La edad media fue de 55 años en los pacientes estudiados con COVID-19.
- El género que predominó en los pacientes con COVID 19 fue el género masculino en el 60.9% y el género femenino fue de 39.1%.
- En los pacientes con COVID 19 tuvieron un peso con una media de 78.3 kg.
- Se obtuvo un IMC con una media de 29.41 en los pacientes con COVID 19.
- En los pacientes estudiados con COVID 19 se encontró un IMC con sobrepeso en un 43.4%, seguido de obesidad grado 1 del 27.4%.
- De los pacientes con COVID 19 estudiados se encontró uso prehospitalario de antimicrobianos en el 59.4% y sin uso de antimicrobiano en el 40.6%.
- El motivo de egreso de los pacientes con COVID-19 con mejoría fue del 39.1% y por defunción del 60.9%.
- Con relación a la edad de los pacientes con COVID 19 de las defunciones sin uso prehospitalario de antimicrobianos fue de 56 años.
- Relación al género de los pacientes con COVID 19 con las defunciones y sin uso prehospitalario de antimicrobianos se reportó el género masculino en el 58% y el femenino de 42%.
- En los pacientes con COVID 19 el IMC relacionado a las defunciones sin uso prehospitalario de antimicrobiano fue 43.5%.
- Con respecto a la edad de los pacientes con COVID 19 en relación con las defunciones con uso prehospitalario de antimicrobianos fue de 56 años.

- Con respecto al género de los pacientes con COVID 19 en relación con las defunciones con uso prehospitalario de antimicrobiano predominó el género masculino con el 67.3%.
- Con respecto al IMC de los pacientes con COVID 19 en relación con las defunciones con uso prehospitalario de antimicrobianos fue el sobrepeso en el 41.5%, seguido de obesidad grado 1 en el 25.3%.
- Con respecto a los antimicrobianos empleados en los pacientes con COVID 19, se encontró que la claritromicina fue la más empleada en 149 pacientes, seguido de oseltamivir en 114 pacientes y posteriormente ceftriaxona en 116 pacientes.
- Con relación a las defunciones con los antimicrobianos empleados en los pacientes con COVID 19 se encontró que 36.9% emplearon dos antimicrobianos y 32.3% emplearon tres antimicrobianos.
- Con relación a los días de egreso en cuanto a mejoría en los pacientes con COVID 19 fue de 7 días.
- Con relación a el uso de antimicrobiano con el motivo de egreso en los pacientes con COVID 19 , se encontró en cuanto a la mejoría de 6 días.
- Con relación a el uso de antimicrobiano con el motivo de egreso en los pacientes con COVID 19 , se encontró en cuanto a la defunción de 6 días.
- Dentro de las comorbilidades que presentaban los pacientes con COVID 19 predominó la hipertensión arterial en 99 pacientes (50%), seguida de diabetes en 85 pacientes (43%).

- La mortalidad al uso prehospitalario de antimicrobianos en los pacientes con COVID 19 fue del 75.9% y sin uso de antimicrobianos fue de 24.1%.
- Se encontró que las personas con uso prehospitalario de antimicrobianos tienen 6.18 veces más riesgo de defunción en comparación de aquellos que no tienen uso prehospitalario de antibióticos.
- Se determinó que la mortalidad al uso prehospitalario de antimicrobianos en los pacientes hospitalizados por COVID-19 es mayor que en aquellos que no lo usaron.

El estudio auxilió a favorecer la evidencia que ya se presentaba en determinados rubros del tema, principalmente en la indicación de antimicrobianos hospitalarios en pacientes con COVID 19, sin embargo, completamos el panorama ante el estudio de la indicación prehospitalaria de los mismos, prescripciones no tomadas en cuenta de manera importante, y que pueden cambiar el curso clínico de los pacientes durante su estancia hospitalaria. Lamentablemente, ante la falta de uniformidad en la información respecto a tratamiento (tanto local, nacional e internacional), y a la mala organización ante un evento emergente de magnitudes no consideradas, la información obtenida fue limitada, sujetándose a aquellos pacientes con suficiente evidencia en sus historias clínicas para la elaboración de este estudio.

Respecto a la proyección local, y ante los resultados obtenidos, podemos objetivizar que ante un paciente con sospecha de infección por SARS-CoV.2, previa a la instauración de tratamiento antimicrobiano se requiere confirmar/refutar el diagnóstico, para una prescripción adecuada de los antimicrobianos, que en este caso no serán requeridos, salvo sus excepciones (coinfección o sobreinfección

bacteriana demostrada). Asimismo, sería recomendable generar protocolos internos de cómo actuar ante situaciones emergentes, así como generar evidencia e información por parte del hospital mismo respecto a las patologías actuales y frecuentes, y difundirlo a través de todos los medios de información con los cuales se cuenta.

En relación con la proyección nacional, con la evidencia obtenida en el presente estudio, se hace la invitación a las autoridades sanitarias competentes para el fortalecimiento de las estrategias respecto a la prescripción razonable de antimicrobianos, ya que no existe una legislación rigurosa que garantice que dichos fármacos solamente puedan ser usados en los casos requeridos. A pesar de las medidas realizadas, seguimos observando la mala indicación de antimicrobianos, no solo por presión por parte de los pacientes sino por parte de empresas expendedoras con el fin de incrementar sus ganancias sin tomar en cuenta lo nocivo que esto puede llegar a ser para la salud pública.

Y finalmente, en ámbito internacional, requerimos mayores estudios de uso de antimicrobianos prehospitalarios o de forma ambulatoria, ya que dicha práctica puede generar un parteaguas en el curso hospitalario de los pacientes, no solamente en la enfermedad por COVID 19, sino en todas las infecciones virales o donde no se requiera la indicación del tratamiento antimicrobiano. Actualmente la evidencia se enfoca en el tratamiento hospitalario per se, cuando debemos englobar todos los factores de riesgo que pueda presentar para presentar complicaciones que deriven en secuelas o en la muerte. Se hace la invitación a generar investigación en medicina preventiva.

8. REFERENCIAS

1. Secretaría de Salud. Informe integral de COVID-19 en México. Vol. 01. 2022.
2. Ortiz-ibarra FJ, Simón-Campos JA, Macías-Hernández A, Anda-Garay JC, Vázquez-Cortés J, García-Méndez J, et al. COVID-19: prevención, diagnóstico y tratamiento. Recomendaciones de un grupo multidisciplinario. *Med Interna México*. 2022;38(2):288–321.
3. Hartenian E, Nandakumar D, Lari A, Ly M, Tucker JM, Glaunsinger BA. The molecular virology of coronaviruses. *J Biol Chem* [Internet]. 2020;295(37):12910–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.REV120.013930>
4. Londoño-Martínez JC. Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en establecimientos de atención de la salud. *Rev la Asoc Colomb Infectología*. 2021;25(4 (S1)):37–72.
5. Díaz-Castrillón FJ, Toro-Montoya AI. SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. *Med y Lab*. 2020;24(3):183–205.
6. Hernandez Acosta RA, Esquer Garrigos Z, Marcelin JR, Vijayvargiya P. COVID-19 Pathogenesis and Clinical Manifestations. *Infect Dis Clin North Am*. 2022;36(2):231–49.
7. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565–74.

8. Singh D, Yi S V. On the origin and evolution of SARS-CoV-2. *Exp Mol Med.* 2021;53:537–47.
9. Sette A, Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell.* 2021;184(4):861–80.
10. National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [Internet]. 2019. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
11. World Health Organization. Seguimiento de las variantes de SARS-CoV-2 [Internet]. 2022. p. 1. Available from: <https://www.who.int/es/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>
12. Mirza H, Noori M atif M, Akbar H, Fichadiya H, Preet KI, Sachdeva S, et al. Hypertension as an independent risk factor for In-Patient Mortality in Hospitalized COVID-19 Patients: A Multicenter Study. *Cureus J Med Sci.* 2022;14(7):1–7.
13. Gupta S, Hayek SS, Wang W, Chan L, Mathews KS, Melamed ML, et al. Factors Associated With Death in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 in the US. *JAMA Intern Med.* 2020;180(11):1436–47.
14. Cheng A, Caruso D, Mcdougall C. Outpatient Management of COVID-19: Rapid Evidence Review. *Am Fam Phisician.* 2020;102(8):478–86.
15. Hassett CE, Gedansky A, Migdady I, Bhirmraj A, Uchino K, Cho S-M. Neurologic complications of COVID-19. *Cleve Clin J Med.* 2020;87(12):729–34.

16. Tajbakhsh A, Mohammad S, Taghizadeh H. COVID-19 and cardiac injury: clinical manifestations, biomarkers, mechanisms, diagnosis, treatment and follow up. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2021;19(3):345–57.
17. Genovese G, Motrasio C, Berti E, Marzano AV. Skin Manifestations Associated with COVID-19: Current Knowledge and Future Perspectives. *Dermatology.* 2021;237:1–12.
18. Apostolopoulou A, Garrigos ZE, Vijayvargiya P. Invasive Pulmonary Aspergillosis in Patients with SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review of the Literature. *Diagnostics.* 2020;10(807):1–12.
19. Prokop M, Everdingen W van, Vellinga T van, Ufford HQ, Stöger L. CO-RADS : A Categorical CT Assessment Scheme for Patients Suspected of Having COVID-19 — Definition and Evaluation. *Radiology.* 2020;296:E97–104.
20. Secretaría de Salud. Lineamiento estandarizado para la vigilancia epidemiológica y por laboratorio de la enfermedad respiratoria viral. 2022.
21. Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Guía clínica para el tratamiento de la COVID-19 en México. Cenetec. 2021.
22. Pérez-Martínez CA, Padilla-Santamaría F, Helguera-León SA, Mejía-Cornejo JJ, Casados-Rodríguez BE, Martínez-Abarca CI, et al. Uso y abuso de antimicrobianos en COVID-19: ¿cuándo está justificado prescribir antibióticos? *Med Interna México.* 2021;37(6):1015–29.
23. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;81(2):266–75.

24. Søvik S, Barratt-Due A, Kåsine T, Olasveengen T, Strand MW, Tveita AA, et al. Corticosteroids and superinfections in COVID-19 patients on invasive mechanical ventilation. *J Infect.* 2022;85(1):57–63.
25. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Antibioticoterapia empírica en pacientes COVID-19. Vol. 1. 2020.
26. 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.
27. 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;27:520–31.
28. Organización Panamericana de la Salud. La resistencia a los antimicrobianos, acelerada por la pandemia de COVID-19. 2021.
29. Yin X, Xu X, Li H, Jiang N, Wang J, Lu Z, et al. Evaluation of early antibiotic use in patients with non-severe COVID-19 without bacterial infection. *Int J Antimicrob Agents.* 2022;59:1–8.
30. Goncalves Mendes Neto A, Lo KB, Wattoo A, Salacup G, Pelayo J, DeJoy R, et al. Bacterial infections and patterns of antibiotic use in patients with COVID-19. *J Med Virol.* 2021;93(3):1489–95.
31. Suranadi IW, Agus IM, Sucandra K, Nengah N, Fatmawati D. A Retrospective Analysis of the Bacterial Infections , Antibiotic Use , and Mortality Predictors

of COVID-19 Patients. *Int J Gen Med.* 2022;15:3591–603.

32. Pinte L, Ceasovschih A, Niculae C, Stoichituiu LE, Ionescu RA, Balea MI, et al. Antibiotic Prescription and In-Hospital Mortality in COVID-19: A Prospective Multicentre Cohort Study. *J Pers Med.* 2022;12(887):1–12.
33. Popp M, Stegemann M, Riemer M, Metzendorf M-I, Romero CS, Mikolajewska A, et al. Antibiotics for the Treatment of COVID-19. *Cochrane Libr.* 2022;105(3):237–8.

9. ANEXOS.

ANEXO 1: CONSENTIMIENTO INFORMADO

	INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (ADULTOS)	
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN		
Nombre del estudio:	Mortalidad relacionada al uso prehospitalario de antimicrobianos en pacientes hospitalizados por COVID 19 en la UMAE Hospital de Especialidades Puebla	
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica	
Lugar y fecha:	Agosto y septiembre del 2023	
Número de registro:		
Justificación y objetivo del estudio:	Evaluar la relación de la mortalidad con el uso de antimicrobianos prehospitalarios en pacientes hospitalizados por COVID 19	
Procedimientos:	Se obtendrá la información de censos, bases de datos y libros de registros. Se registrará en una hoja de recolección.	
Posibles riesgos y molestias:	Sin riesgo para el paciente	
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Obtener información nacional respecto al uso de antimicrobianos prehospitalarios en pacientes por COVID 19, con el fin de regular una administración de fármacos de forma no nociva para los pacientes	
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	No aplica	
Participación o retiro:	No aplica	
Privacidad y confidencialidad:	Toda la información recolectada en el estudio queda resguardada, de acuerdo con los lineamientos oficiales	
En caso de colección de material biológico (si aplica):		
<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.	
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.	
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.	
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):		
Beneficios al término del estudio:		
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:		
Investigador Responsable:	Dra Juárez Santiesteban María del Rayo	
Colaboradores:	Dr Barrera López Jose Alfredo, Dr Cortés Nilo, Dr. Vin M...	
<p>En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a Comisión de Ética de Investigación con el IMSS del</p> <p>IMSS: Avenida Cuauhtémoc 304° piso "B" de la Unidad de Investigación y Docencia de los Doctores, México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 ext. 1000. Correo electrónico: comiston.etica@imss.gob.mx</p>		
Nombre y firma del sujeto	Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento	
Testigo 1 _____ Nombre, dirección, relación y firma	Testigo 2 _____ Nombre, dirección, relación y firma	
Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación omitir información relevante del estudio		
Clave: 2810-009-013		

ANEXO 2: SOLICITUD DE EXCEPCIÓN DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

GOBIERNO DE
MÉXICO



Fecha: 25 de octubre de 2022

SOLICITUD DE EXCEPCION DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación de Hospital de especialidades de Puebla Centro Médico Nacional General de División "Manuel Ávila Camacho" que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación Mortalidad relacionada al uso prehospitalario de antimicrobianos en pacientes hospitalizados por COVID 19 en la UMAE Hospital de Especialidades Puebla, es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

- a) Nombre, edad y género del paciente
- b) Número de seguridad social
- c) Notas medicas
- d) Estudios de laboratorio y gabinete

MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCION DE DATOS

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo Mortalidad relacionada al uso prehospitalario de antimicrobianos en pacientes hospitalizados por COVID 19 en la UMAE Hospital de Especialidades Puebla cuyo propósito es producto comprometido tesis.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

Atentamente

Dra. María del Rayo Juárez Santiesteban
Investigador(a) Responsable



ANEXO 3: INSTRUMENTO DE REGISTRO DE INFORMACIÓN

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
COORDINACIÓN DE UMAES
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE PUEBLA
CENTRO MÉDICO NACIONAL
GENERAL DE DIVISIÓN "MANUEL ÁVILA CAMACHO"

MORTALIDAD RELACIONADA AL USO PREHOSPITALARIO DE ANTIMICROBIANOS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID 19

A. DATOS GENERALES Y EPIDEMIOLÓGICOS DEL PACIENTE

1. Nombre del paciente: _____ 2. Edad: _____ años
3. Sexo: () Femenino 4. Fecha de inicio de síntomas: ____/____/2020 5. Fecha de ingreso: ____/____/2020
() Masculino 6. Peso: _____ kg 7. Talla: _____ cm 8. Índice de masa corporal: _____ kg/m²
9. Severidad del cuadro clínico: () Leve () Moderado () Severo () Crítico
10. ¿Caso confirmado? () Sí () Positivo 11. Forma de confirmación: () RT-PCR COVID 19
() No () Negativo () PAR reactiva + TC tórax CORADS 4/5

B. COMORBILIDADES

1. Diabetes: () Sí () No 2. Hipertensión Arterial: () Sí () No 3. Cáncer: () Sí _____ () No
4. Otros: () No () Sí, _____

C. ANTIMICROBIANOS

1. Uso prehospitalario de antimicrobianos (en los 30 días previos a su ingreso): () Sí () No
2. Fecha de inicio: ____/____/2020 3. Tiempo de uso: _____ días
4. Tipo de antimicrobianos usados: () Antibióticos () Antivirales () Antirretrovirales () Antifúngicos
5. Antimicrobianos utilizados:

D. EGRESO

1. Fecha de egreso: ____/____/2020 2. Motivo de egreso () Alta hospitalaria () Defunción
() Alta voluntaria o traslado

INVESTIGADORES

DR BARRERA LÓPEZ JOSÉ ALFREDO MB MI
DRA JUÁREZ SANTIESTEBAN MARÍA DEL RAYO MBAEI
DR CORTES NIETO KEVIN MARTIN R4MI

ANEXO 4. CRONOGRAMA Y DIAGRAMA DE ACTIVIDADES

Tabla 21. Cronograma de actividades

Fase	21Actividad	2022						
		JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC
Planeación	Recopilación bibliográfica	■	■	■	■	■	■	
	Elaboración de protocolo de investigación					■	■	
	Entrega a revisión y aceptación de protocolo						■	
Ejecución	Recopilación de información						■	■
	Registro de información en base de datos						■	■
Conclusión	Análisis de datos y obtención de conclusiones							■
	Desarrollo de informe final							■
	Revisión de informe final (tesis) y entrega							■

Figura 5. Diagrama de flujo de actividades



ANEXO 5: VARIABLES, DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN

Tabla 22. Variables de estudio

Variable	Definición conceptual de variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición y valores
VARIABLES DE POBLACIÓN				
Edad	Tiempo de vida de una persona desde su nacimiento hasta la fecha actual	Número de años cumplidos al momento de su hospitalización	Cuantitativa Discreta	Años
Sexo	Conjunto de peculiaridades orgánicas que caracterizan a los individuos de una especie como masculino o femenino	Sexo reportado en el expediente clínico del paciente	Cualitativa Nominal Dicotómica	1. Masculino 2. Femenino
Índice de Masa Corporal	Razón matemática que asocia la masa y la talla de un individuo	Cociente de la división del peso (kg) entre el cuadrado de la estatura (m ²)	Cualitativa Ordinal	1. Bajo peso: IMC menor de 18 kg/m ² 2. Normal: IMC entre 18 y 25 kg/m ² 3. Sobrepeso: IMC mayor de 25 kg/m ² , pero menor de 30 kg/m ² 4. Obesidad grado 1: IMC mayor o igual a 30 kg/m ² , pero menor de 35 kg/m ² 5. Obesidad grado 2: IMC mayor o igual a 35 kg/m ² , pero menor de 40 kg/m ² 6. Obesidad grado 3: IMC mayor o igual a 40 kg/m ²
VARIABLES DE ESTUDIO				
Uso prehospitalario	Administración de agentes	Uso de antimicrobianos	Cualitativo Nominal	1. Sí 2. No

de antimicrobianos	antimicrobianos antes de la hospitalización	antes de la hospitalización del paciente	Dicotómica	
Antimicrobiano	Medicamentos que se utilizan para prevenir y tratar infecciones en los seres humanos, animales y plantas	Medicamentos con efecto contra bacterias, virus u hongos, ya sea para destruirlos o para detener su metabolismo	Cualitativa Nominal	Antibiótico Antiviral Antirretroviral Antifúngico
Número de antimicrobianos	Cantidad de medicamentos antimicrobianos	Número de antibióticos, antivirales, antifúngico o antirretrovirales usados por el paciente	Cuantitativa Discreta	0, 1, 2, 3, 4 ...
Tiempo de uso de antimicrobianos	Tiempo de uso de medicamentos antimicrobianos	Número de días en los que el paciente utilizó el antimicrobiano	Cuantitativa Discreta	Días
Comorbilidades	Presencia de uno o más trastornos, además de la enfermedad o trastorno primario	Enfermedades crónicas que padece el paciente	Cualitativa Nominal Dicotómica	1. Sí 2. No
Mortalidad	Cualidad de muerte, o de mortal	Paciente categorizado como defunción	Cualitativa Nominal Dicotómica	1. Sí 2. No