



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO. “DR. EDUARDO LICEAGA”

**IMPACTO DEL USO DE ANTIBIÓTICOS DE FORMA TEMPRANA EN
INFECCIÓN POR SARSCOV2: FACTOR DE RIESGO PARA INFECCIONES
NOSOCOMIALES MULTIDROGORRESISTENTES**

TESIS DE POSGRADO

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA**

PRESENTA: DR. JOSÉ IVÁN INCLÁN REYES

DRA MARIA LUISA HERNÁNDEZ MEDEL

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE INFECTOLOGÍA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**

ASESOR DE TESIS:

DRA. SILVIA NOEMI MARTÍNEZ JIMÉNEZ

**MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE INFECTOLOGÍA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**

ASESOR METODOLÓGICO:

DR. ROGELIO ZAPATA ARENAS



CIUDAD DE MÉXICO A 16 DE OCTUBRE DE 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

CONTENIDO

| | |
|--|------------------|
| AGRADECIMIENTOS | 3 |
| GLOSARIO DE TÉRMINOS | 5 |
| RESUMEN | 6 |
| <u>INTRODUCCIÓN</u> | <u>8</u> |
| MARCO DE REFERENCIA Y ANTECEDENTES | 8 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 11 |
| JUSTIFICACIÓN | 12 |
| OBJETIVOS | 12 |
| OBJETIVO GENERAL | 12 |
| OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 12 |
| HIPÓTESIS | 13 |
| <u>MATERIAL Y MÉTODOS</u> | <u>13</u> |
| TIPO DE ESTUDIO | 13 |
| POBLACIÓN EN ESTUDIO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA | 13 |
| CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y VARIABLES | 14 |
| PROCEDIMIENTO | 23 |
| RECOLECCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS | 25 |
| IMPLICACIONES ÉTICAS DEL ESTUDIO | 25 |
| RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS | 25 |
| <u>RESULTADOS</u> | <u>26</u> |
| <u>DISCUSIÓN</u> | <u>49</u> |
| <u>CONCLUSIONES</u> | <u>52</u> |
| <u>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u> | <u>53</u> |

Agradecimientos

A mis padres María Elena y Pedro por siempre ser el soporte que necesitaba para salir adelante, por siempre nutrirme de valores y enseñanzas para nunca renunciar ante la adversidad, por entregarme los mejores años de sus vidas de forma incondicional, por darme valores y favorecer mi crecimiento personal. A mis abuelos Samuel y Carlota que a pesar de no estar físicamente conmigo en este camino, siempre fungieron como guías en mi desde la infancia. A mi abuela Blanca, que aún sigue conmigo y continúa nutriéndome de experiencias de vida. Y al resto de mi familia por ayudarme en esta hazaña, por apoyarme en los momentos complicados de mi formación.

A mi esposa Okairy que desde siempre ha sido mi fiel y sensata compañera, que ha vivido esta nueva experiencia como nadie, que ha sufrido mis ausencias, que ha esperado por mí en las posguardias y que siempre me ha impulsado a salir adelante y levantarme de las dificultades, a ella mi más sincera compañera de vida.

A mis suegros que siempre estuvieron ahí para darme un consejo y orientación, por ser incondicionales en los momentos más difíciles de mi vida.

A mis compañeros de generación, que siempre favorecieron mi crecimiento personal, que ante la adversidad estuvieron ahí para apoyarme.

Al Dr. Zapata que en él encontré una imagen a quien recurrir, como persona, como médico, como mi orientador, que siempre tuvo un tiempo para escuchar mis necesidades, que me oriento en el camino y que despertaba siempre esa motivación para destacar, muchas gracias por su valioso tiempo y dedicación.

A mi amigo Joaquín, porque gracias a su colaboración alcance la meta, que siempre confió en mí y que siempre tenía un consejo de aliento y motivación.

A la Dra. Martínez, por la confianza depositada en mí, por siempre tener una palabra de aliento y por haber aceptado este camino de ser mi tutora de tesis.

A mi casa el Hospital General de México, que desde el tercer año de la facultad de medicina me abrió las puertas para culminar esta experiencia maravillosa de vida, primero como internista y ahora cumpliendo uno de mis más grandes sueños como Infectólogo, que no solo ser la cuna de la medicina del país, sino ser para mí, lo que llamo mi segunda casa, porque con honor me permitió formarme como especialista, el lugar que le debo lo que soy profesionalmente. El mejor lugar para realizar la especialidad de Infectología en el país. Y siempre pondré por delante las convicciones de ser un egresado del Hospital General de México.

Y a todos los maestros, compañeros, médicos internos de pregrados y por supuesto a lo que nos debemos los pacientes: Gracias por permitirme cumplir esta meta invaluable.

Glosario de Términos

Infección nosocomial: Desarrollo infección adquirida durante la estancia en un hospital

Patógeno MDR: Microorganismo con resistencia al menos dos antibióticos de 3 familias de antibióticos

Patógeno XDR: Microorganismo con sensibilidad a solo uno o dos antibióticos

Resistencia Bacteriana: Microorganismo con sensibilidad a solo uno o dos antibióticos

Superinfección: Adquisición de una nueva infección que ocurre tras una anterior, por un agente microbiológico distinto

Escala de CALL: Escala de riesgo de progresión a enfermedad crítica en COVID19

Antibiótico de amplio espectro: Antibiótico que actúa contra una amplia gama de bacterias patógenas

Índice de Kirby (PaO₂/FiO₂): Cociente que mide la lesión pulmonar

Ferritina: Proteína de almacén de hierro

Dímero D: Producto de degradación de la fibrina

Proteína C reactiva: Proteína plasmática circulante, que se eleva en respuesta a la inflamación

Procalcitonina: Polipéptido sérico en cantidades mínimas, y se eleva en algunas infecciones bacteriana

Infección temprana de SARSCoV2: Infección confirmada por SARSCoV2, durante los primeros 7 días desde la aparición del primer síntoma

RESUMEN ESTRUCTURADO

Antecedentes

El manejo terapéutico de la infección por SARSCoV2 se ha caracterizado de forma no justificada y dogmática por el abuso indiscriminado e injustificado de antimicrobianos. El uso no justificado de antimicrobianos impacta de forma deletérea en el curso natural de la enfermedad por COVID 19, no solo por las implicaciones económicas, sino que repercute de forma directa en la evolución clínica del paciente, con el consecuente riesgo de infecciones bacterianas multidrogoresistentes, superinfecciones y peores desenlaces.

Objetivos.

➤ **Objetivo principal**

Determinar el impacto del uso de antibióticos de forma temprana sobre la frecuencia de infecciones bacterianas y el desarrollo de infecciones multidrogorresistentes en sujetos infectados por SARSCoV2.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Asociar el uso temprano de antibióticos con el desarrollo de infecciones nosocomiales multidrogorresistentes y superinfecciones.
- Caracterizar microbiológicamente a la infección nosocomial.
- Asociar el uso de antimicrobianos de forma temprana con la presencia de mayor frecuencia de efectos adversos, días de estancia intrahospitalaria y de mortalidad.

Hipótesis.

La prescripción inapropiada de antibióticos en sujetos infectados por SARSCoV2 es capaz de favorecer el desarrollo de infecciones nosocomiales y consigo el desarrollo de resistencias bacterianas.

Metodología

Se propone un estudio Retrospectivo, Observacional y Comparativo

Análisis de resultados.

Se realizará estadística descriptiva y cálculo de las frecuencias del uso de antibióticos de forma temprana y la incidencia de infecciones nosocomiales. Se categorizará la población estudiada en dos grupos: Usuarios de antibióticos de forma temprana en sujetos con COVID19 y Sujetos con COVID19 sin uso de antibióticos de forma temprana. Se comparará sus características sociodemográficas y bioquímicas mediante *Chi cuadrada* y prueba de *t de student* según corresponda.

Se determinará y comparará el porcentaje de sujetos con infecciones nosocomiales multidrogorresistentes.

Se empleará un error alfa de 5% para determinar la significancia estadística.

Se usará paquete estadístico SPSS 26.

Palabras clave: SARSCoV2, COVID 19, infección multidrogorresistente, superinfecciones.

Introducción

La aparición de la Pandemia originada por el SARSCoV2 ha propiciado modificaciones apresuradas en los Sistemas de Salud, por lo que los programas de control de antimicrobianos han tenido que adecuarse de forma dinámica a la evidencia científica sobre la indicación recomendación sobre el uso de antibióticos en los pacientes con COVID19 (1).

A medida que continua el reconocimiento de la infección por SARSCoV2, continua un problema epidemiológico creciendo de forma exponencial: el aumento en las resistencias bacterianas; el uso indiscriminado e injustificado de antibióticos, propiciara el desarrollo de infecciones por patógenos multidrogorresistentes, propiciando un riesgo para todos los pacientes, no solo para el que padezca la infección activa.(2)

Con millones de casos en el mundo de infección por SARSCoV2 y con grandes consecuencias para los sistemas de salud, la resistencia antimicrobiana es una de las preocupaciones más importantes, esto debido al uso extenso de los antimicrobianos, a pesar de ser una infección de origen viral y que la coinfección bacteriana ha sido documentada en cerca del 3.5% de los casos y la infección intrahospitalaria en el 14% de los casos, se establece una gran y preocupante diferencia entre los casos de infección documentada y la desproporción con respecto al abuso de los antimicrobianos.(3).

Directriz sobre el Uso de antibióticos en Infección por SARSCoV2

La Organización Mundial de la Salud ha categorizado las resistencias bacterianas como uno de los 10 problemas más importantes que enfrenta la humanidad; en la infección viral se ha observado un detrimento en lo que respecta a la inmunidad humoral y celular del huésped, lo que favorece que el microbiota normal del hospedero pueda desencadenar en sobreinfección bacteriana(4)

Se ha estimado que cerca del 72% de los pacientes con infección por SARSCoV2 que ha sido hospitalizado ha sido expuesto con antimicrobianos, en este contexto,

se estipula que cerca del 68% se expuso al menos a antibióticos de la familia de los betalactámicos y macrólidos (4). La mayor parte de las recomendaciones para el uso de antibióticos se basó en los requerimientos de oxígeno, además de forma conjunta con biomarcadores inflamatorios, como los determinantes más importantes para el uso de los antibióticos, incluso para prolongar la duración de las terapias antimicrobianas(5)

Etiología microbiológica de la coinfección bacteriana comunitaria en pacientes con SARSCoV2

La coinfección bacteriana comunitaria se ha descrito como algo infrecuente en la infección por SARSCoV2, representando la etiología bacteriana clásica los agentes causales más frecuentes, siendo *M. pneumonia* (4.0%), *L. pneumophila* y *S. pneumoniae* los principales agentes etiológicos más documentados, siendo muy esporádica la neumonía necrosante asociada a la producción de toxina Pantón Valentin Leucocidin de *S. aureus* comunitario y solo escasos casos asociados a infección polimicrobiana(6)

En lo que respecta al desarrollo de bacteriemia comunitaria se presentó con la misma baja incidencia, solo con cambios en lo que respecta a la microbiología aislada representando los coagulasa negativos como los más frecuentes, sin embargo la mayor de las veces sin traducción clínica y asociados a colonización y contaminación, representando *Escherichia Coli* y *S. pneumonia* los agentes de mayor relevancia entre los aislados, representando el 28% de los casos y otros que también representaron un impacto clínico: *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*(7,8) Sin embargo, a pesar de lo que se espera en el comportamiento viral, aun no se ha comprendido la asociación fisiopatología causante de la coinfección bacteriana en la enfermedad por COVID 19 (8,9)

Uso de antibióticos de forma empírica en infección por SARSCoV2

Muchos de los pacientes con 24 horas de estancia intra-hospitalaria se expusieron a antibiótico de amplio espectro representado ampicilina/sulbactam con azitromicina, piperacilina/tazobactam con azitromicina con una media de 6 y 10 días

respectivamente o en algunos de los casos apoyo con cefalosporinas de tercera generación (9,10)

A pesar de contar con un diagnóstico de infección por SARSCoV2, y reconocer la entidad viral con una coinfección bacteriana muy escasa, los antibióticos se continuaban por más tiempo, sin realizar de escalamientos terapéuticos(10,11).

La exposición a los antibióticos de forma inapropiada ha favorecido el desarrollo de complicaciones asociadas como toxicidad farmacológica (11)por lo que emerge como una necesidad la implementación de una guía razonada y guiada por expertos en enfermedades infecciosas, sobre el uso de antibióticos a concientización en la infección por SARSCoV2(12,13)

Comportamiento de la infección nosocomial y uso de antibióticos en COVID19

El ingreso en la UCI, la duración de la estadía en esta unidad, la ventilación mecánica, la infección confirmada microbiológicamente y la duración del ciclo inicial de antibióticos fueron todos factores de riesgo para recibir más de un ciclo de antibióticos (13,14)

La microbiología más frecuente encontrada en la infección nosocomial fue: *Acinetobacter baumannii*, *S.aureus*, *Pseudomonasaeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae*(14).Alrededor de 50% de los pacientes de los que desarrollaron infección nosocomial, fue de comportamiento multidrogorresistente por el probable desarrollo de carbapenemasas y resto de mecanismos enzimáticos del tipo betalactamasas.(15,16)

Siempre considerar en el contexto de infección por SARSCoV2 la posible superinfección no solo de origen bacteriano, sino considerar el origen fúngico, sobre todo los hongos filamentosos, en aquellos pacientes con persistencia de deterioro clínico después de 7-10 días(16,17)

Daño colateral debido al abuso de antibióticos: Efecto sobre el microbioma

Imprescindible conocer los efectos adversos más frecuentes: elevación de las transaminasas, riesgo de infección por *Clostridioides difficile*, desarrollo de lesión

renal-tubulointerstitial, citopenias.(17,18). La disbiosis ocasionada por el abuso de antimicrobianos, ocasiona que la pérdida del estado resiliente entre el huésped y los comensales bacterianos nativos de los epitelios y esa disbiosis favorece el desarrollo de bacterias resistentes(18,19)

Concepto de ventana de selección de mutantes cromosómicas

La importancia del concepto farmacocinético radica en la repercusión y asociación con el desarrollo de infecciones multidrogoresistentes(19). Ya que la presión antimicrobiana asociada a una dosis subterapéutica puede favorecer la expresión de una ventana de cepas con resistencia heterogénea y de esta forma poder expresar los mecanismos de resistencia en todas las colonias y desarrollar una resistencia homogénea, con la aparición de Multidrogoresistencia.(20,21)Por lo que ha cobrado de vital relevancia en el control de las infecciones nosocomiales un plan de control de antimicrobianos, orientados a la toma de decisión, basado en la microbiología, perfil de resistencia, sitio de infección, estado de gravedad y valorar de forma oportuna un de-escalamiento o escalamiento terapéutico(22,23).

Planteamiento del problema.

Con base a lo documentado en la mayoría de las publicaciones médicas, la confección bacteriana al inicio de la infección por SARSCoV2 es muy baja y representa menos del 5% de casos en la mayoría de las bases de datos en el mundo. Por lo que el uso de antimicrobianos de forma temprana y dogmática en la infección por SARSCoV2 no es una medida justificada, al menos en etapas tempranas de la enfermedad, ya que desde el punto de vista clínico, el uso de temprano de antibióticos impacta de forma deletérea en el curso natural de la enfermedad por COVID 19, no solo por las implicaciones económicas; al favorecer aumento de los costos en los hospitales, sino que repercute de forma deletérea en la evolución clínica del paciente, ya que debido a la presión antimicrobiana selectiva se asocia a mayor riesgo a desarrollar infecciones bacterianas multidrogoresistentes e incluso desarrollo de superinfecciones, que se correlacionan con peores desenlaces clínicos. En la actualidad no contamos con información que permita conocer la sobre la indicación de antibióticos en las fases

tempranas de la enfermedad COVID19 y la correlación con las infecciones multidrogorresistentes en sujetos infectados por SARSCoV2.

Justificación.

Los autores en el mundo han alertado sobre el creciente aumento de las resistencias antimicrobianas, esto precipitado en gran medida a la pandemia de la enfermedad por COVID19, favorecido por el abuso de antimicrobianos de amplio espectro en el tratamiento inicial de la infección por SARSCoV2, a pesar de reconocer que la coinfección bacteriana es muy escasa y con poca repercusión clínica, sin embargo, meritorio a destacar la gran preocupación en lo que respecta a la presión antimicrobiana selectiva, concepto señalado como uno de los factores de mayor relevancia para el desarrollo de resistencias bacterianas.

Este estudio pretende generar conocimiento sobre el potencial impacto del uso de antibióticos de forma temprana en sujetos infectados por SARSCoV2 y su potencial asociación con el desarrollo de infecciones nosocomiales ocasionadas por cepas multidrogorresistentes.

Objetivos.

➤ **Objetivo principal**

Determinar el impacto del uso de antibióticos de forma temprana sobre la frecuencia de infecciones bacterianas y el desarrollo de infecciones multidrogorresistentes en sujetos infectados con SARSCoV2.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Asociar el uso de antibióticos con el desarrollo de infecciones nosocomiales multidrogorresistentes.
- Asociar el uso temprano de antibióticos con el desarrollo de superinfecciones durante la hospitalización.
- Caracterizar microbiológicamente a la infección nosocomial y el tipo de

patrón de resistencia en los sujetos con infección por SARSCoV2 con uso temprano de antimicrobianos.

- Asociar el uso de antimicrobianos de forma temprana con la presencia de una mayor frecuencia de efectos adversos, aumento de días de estancia intrahospitalaria y un aumento en la frecuencia de mortalidad.

Hipótesis.

La prescripción inapropiada de antibióticos en sujetos infectados por SARSCoV2 es capaz de favorecer el desarrollo de infecciones nosocomiales y de resistencias bacterianas, por lo que observaremos:

- Los sujetos con uso temprano de antibióticos tuvieron mayor frecuencia de infecciones nosocomiales;
- Los sujetos con uso temprano de antibióticos desarrollaron con mayor frecuencia infecciones nosocomiales multidrogorresistentes.
- Los sujetos con uso temprano de antibióticos cursaron con mayor número de días de estancia intrahospitalaria y mayor mortalidad durante su estancia intrahospitalaria.

Metodología

a. Tipo y diseño del estudio

Se propone un estudio con las siguientes características: Cohorte, retrospectivo, observacional, comparativo, descriptivo.

b. Población y tamaño de la muestra

Se recopilarán los expedientes de los pacientes que estuvieron hospitalizados en la Unidad de Infectología con enfermedad de COVID19 caso confirmado severo-crítico; con reclutamiento consecutivo y a conveniencia, para evaluar el impacto del uso de los antibióticos de forma temprana en la infección por SARSCoV2 con el desarrollo de infecciones nosocomiales multidrogoresistentes.

Se consideró para el cálculo de la muestra, el estudio con la siguiente referencia: Calderón Jorge y colaboradores, Uso inapropiado de antibióticos en COVID 19, factores asociados a la prescripción y complicaciones asociadas, Plos One, Mayo,11,2021, 1/15., donde se evaluó el uso de antibiótico temprano en pacientes con infección por SARSCoV2.

El Cálculo de la muestra con fórmula de comparación de proporciones para 2 grupos independientes; proporción de 1er grupo 2.1% y proporción para 2º grupo de 13%, con un error alfa de 0.05. Beta de 0.8 a 2 colas, obteniendo un total de muestra de 98 sujetos por grupo, con una N=196 pacientes

c. Criterios de inclusión y exclusión

| Criterios de Inclusión | Criterios de Exclusión |
|--|---|
| Pacientes mayores de 18 años con COVID 19 confirmado | Pacientes con COVID 19, donde se identificó infección comunitaria al ingreso y durante las primeras 72 horas inmediatas a su hospitalización |
| Ambos géneros | Pacientes con otra infección respiratoria comunitaria, con prueba de rtPCR negativa para SARSCoV2 |
| Pacientes que cursan con los primeros 7 días de la infección por SARSCoV2 | |

d- Definición de las variables a evaluar y forma de medirlas.

| Variable de interés | Definición | Unidades de medición | Tipo de variable |
|---------------------|--------------------|----------------------|---------------------|
| Género | Condición genética | 0.- Mujer | Cualitativa nominal |

| | | | |
|-----------------|---|---------------|-----------------------|
| | de ser hombre o mujer | 1.-Hombre | |
| Edad | Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo | Años | Cuantitativa continua |
| Calcio total | Niveles séricos de calcio | mg/dl | Cuantitativa continua |
| Calcio ionizado | Niveles de calcio que no está adherido a proteínas | Mmol/l | Cuantitativa continua |
| Fosforo | Niveles séricos de fosforo | Mg/dl | Cuantitativa continua |
| Sodio | Niveles séricos de sodio | mmol/L | Cuantitativa continua |
| Potasio | Niveles séricos de potasio | Mmol/L | Cuantitativa continua |
| Cloro | Niveles séricos de cloro | Mmol/L | Cuantitativa continua |
| Magnesio | Niveles séricos de magnesio | Mg/dl | Cuantitativa continua |
| Albumina | Proteína de plasma sanguíneo | g/dl | Cuantitativa continua |
| Ferritina | Proteína de almacén de hierro | Microgramos/l | Cuantitativa continua |
| Dímero D | Producto de degradación de la fibrina | ug/L | Cuantitativa continua |
| Proteína C | Proteína | mg/L | Cuantitativa continua |

| | | | |
|----------------|--|-----------|-----------------------|
| reactiva | plasmática circulante, que se eleva en respuesta a la inflamación | | |
| Procalcitonina | Polipéptido sérico en cantidades mínimas, y se eleva en algunas infecciones bacterianas | ng/ml | Cuantitativa continua |
| Fibrinógeno | Proteína soluble del plasma precursor de la fibrina | mg/dl | Cuantitativa continua |
| Leucocitos | Glóbulos blancos | $10^3/uL$ | Cuantitativa continua |
| Neutrófilos | Glóbulos blancos de tipo granulocito | $10^3/uL$ | Cuantitativa continua |
| Linfocitos | Tipo de leucocito, comprendido en los agranulocitos | $10^3/uL$ | Cuantitativa continua |
| Eosinófilos | Granulocito pequeño | $10^3/uL$ | Cuantitativa continua |
| Monocitos | Glóbulo blanco de gran tamaño agranulocítico | $10^3/uL$ | Cuantitativa continua |
| Basófilos | Glóbulo blanco escaso | $10^3/uL$ | Cuantitativa continua |
| Eritrocitos | Glóbulos rojos | $10^6/uL$ | Cuantitativa continua |
| Hemoglobina | Proteína presente en el torrente | g/dl | Cuantitativa continua |

| | | | |
|---|---|---------------------------|-----------------------|
| | sanguíneo | | |
| Hematocrito | Porcentaje del volumen total de la sangre compuesta por glóbulos rojos | % (porcentaje) | Cuantitativa discreta |
| Volumen corpuscular medio | Tamaño promedio de los eritrocitos | fL | Cuantitativa continua |
| Concentración media de Hemoglobina | Concentración de hemoglobina en un volumen determinado de glóbulos rojos | g/dl | Cuantitativa continua |
| Hemoglobina corpuscular media | Medida de la concentración de hemoglobina en un volumen de glóbulos rojos | Pg | Cuantitativa continua |
| Plaquetas | Fragmentos de células sanguíneas | $10^3/uL$ | Cuantitativa discreta |
| Ancho de distribución eritrocitario | Variación en el volumen de los glóbulos rojos | % | Cuantitativa continua |
| Índice neutrófilo-linfocito | Marcador inflamatorio | Cociente de riesgo | Cuantitativa continua |
| Tasa de Filtrado Glomerular calculado por CKD EPI | Índice de intensidad de filtrado renal | ml/min/1.73m ² | Cuantitativa continua |
| Urea | Producto final del | Mg/dl | Cuantitativa continua |

| | | | |
|-------------------------------|--|-------|-----------------------|
| | metabolismo de las proteínas | | |
| Creatinina | Producto del desecho del metabolismo del musculo | Mg/dl | Cuantitativa continua |
| Aminotransferasa Alanino | Enzima que se encuentra en el hígado, corazón y otros tejidos | U/L | Cuantitativa continua |
| Aminotransferasa de Aspartato | Enzima que se encuentra en las células del hígado | U/L | Cuantitativa continua |
| Deshidrogenasa Láctica | Enzima catalizadora que se encuentra en muchos tejidos del cuerpo: corazón, hígado, riñones, músculos, pulmón, glóbulos rojos, cerebro | U/L | Cuantitativa continua |
| Creatina Fosfocinasa | Enzima que se encuentra en corazón, cerebro, músculo esquelético | U/L | Cuantitativa continua |
| Troponina I | Proteína que se encuentra en los músculos del | pg/ml | Cuantitativa continua |

| | | | |
|--------------------------------|--|--------|-----------------------|
| | corazón | | |
| Triacilgliceroles | Éster derivado del glicerol y 3 ácidos grasos, son los principales constituyentes de la grasa corporal | mg/dl | Cuantitativa continua |
| Colesterol total | Sustancia cerosa que se encuentra en la sangre, se utiliza para formar membranas en las células | mg/dl | Cuantitativa continua |
| Potencial de Hidrogeniones | Coefficiente que indica el grado de acidez o basicidad de una sustancia o solución | mmHg | Cuantitativa continua |
| Saturación Arterial de Oxígeno | Parámetro que mide cuanta cantidad de hemoglobina hay en la sangre | % | Cuantitativa continua |
| Lactato arterial | Metabolito de la glucosa producido por los tejidos corporales en condiciones de suministro insuficiente de | mmol/L | Cuantitativa continua |

| | | | |
|--|--|-------------------|--|
| | oxigeno | | |
| Índice de Kirby (PaO ₂ /FiO ₂) | Cociente que mide la lesión pulmonar | mmHg | Cuantitativa discreta |
| SaFi (SaO ₂ /FiO ₂) | Relación entre la saturación de oxígeno y la fracción inspirada de oxigeno | mmHg | Cuantitativa discreta |
| Peso | Medida de la cantidad de materia que posee un cuerpo | Kg | Cuantitativa continua |
| Talla | Medida de la altura que posee un individuo | Metros | Cuantitativa continua |
| IMC | Medida de asociación entre la masa y la talla de un individuo | Kg/m ² | Cualitativa categórica 0.- normal 1.- sobrepeso 2.obesidad GI 3.obesidad GII 4.obesidad Mórbida |
| Infección temprana de SARSCoV2 | Infección confirmada por SARSCoV2, durante los | | Cualitativa nominal 1.-si 2-no |

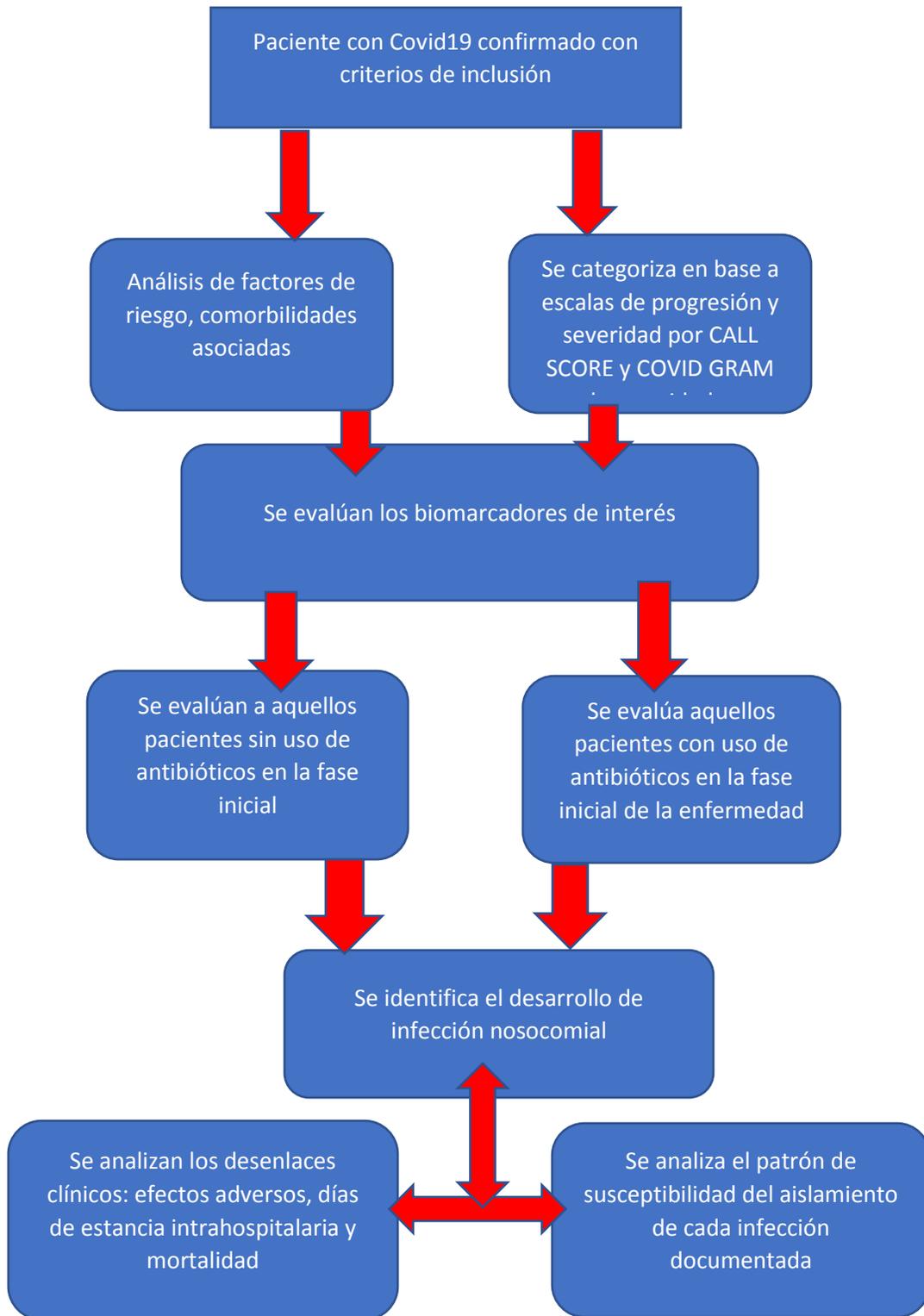
| | | | |
|------------------------------------|--|------|---|
| | primeros 7 días desde la aparición del primer síntoma | | |
| Radiografía de Tórax | Examen diagnóstico por imágenes rápido, que utiliza ondas electromagnéticas para producir imágenes | | Cualitativa Nominal 1.-intersticial 2- Consolidación subpleural 3. ambos |
| Tomografía de Tórax | Examen diagnóstico especializado, que reproduce serie de imágenes detalladas | | Cualitativa ordinal 1.-leve 2-moderado 3-severo |
| Antibiótico sistémico | Sustancia química que destruye microorganismos | | Cualitativa nominal 1- Uso de ATB 2- No uso de ATB |
| Antibiótico de amplio espectro | Antibiótico que actúa contra una amplia gama de bacterias patógenas | | Cualitativa nominal 1.- si 2.- no |
| Días de estancia intrahospitalaria | Número de días que un paciente permanece hospitalizado | Días | Cuantitativa discontinua |
| Infección | Desarrollo | | Cualitativa nominal |

| | | | |
|------------------------|--|----------|---|
| nosocomial | infección adquirida durante la estancia en un hospital | | 1.- si 2.- no |
| Sitio de infección | Sitio anatómico y o tejido afectado por la presencia de un patógeno | | Cualitativa nominal 1.. si 2. no |
| Patógeno MDR | Microorganismo con resistencia al menos dos antibióticos de 3 familias de antibióticos | | Cualitativa nominal 1.- si 2.- no |
| Patógeno XDR | Microorganismo con sensibilidad a solo uno o dos antibióticos | | Cualitativa nominal 1.- si 2.- no |
| Resistencia Bacteriana | Bacteria es capaz de sobrevivir y crecer en presencia de uno ó más antibióticos | | Cualitativa nominal 1.-si 2.-no |
| Superinfección | Adquisición de una nueva infección que ocurre tras una anterior, por un agente microbiológico distinto | | Cualitativa nominal 1.-si 2.-no |
| Escala de CALL | Escala de riesgo | A-Riesgo | Cualitativa ordinal |

| | | | |
|----------------------|---|--|-----------------------|
| | de progresión a enfermedad crítica en COVID 19 | bajo B-Riesgo intermedio C-Riesgo alto | |
| Escala de COVID GRAM | Escala de riesgo de progresión a enfermedad crítica en COVID 19 | | Cuantitativa discreta |

Procedimiento.

Se realizará la revisión de 196 expedientes clínicos de aquellos sujetos que estuvieron hospitalizados en el servicio de Infectología con el diagnóstico de COVID19 y que cumplan con los criterios de inclusión ya establecidos, categorizando la severidad de la enfermedad basado en los criterios establecidos por NIH, se estratificará con escalas de riesgo a progresión de enfermedad basado en las escalas de CALL SCORE y COVID GRAM y se realizará una evaluación minuciosa sobre los factores de riesgo de enfermedad severa-critica, comorbilidades asociadas e identificando los marcadores séricos de interés, entre los que se destacan: Biometría Hemática, Química Sanguínea, Procalcitonina, Proteína C Reactiva, Deshidrogenasa Láctica, Dímero D y se recopilará los respectivos cultivos de la infección nosocomial: Cultivo de secreción bronquial, Hemocultivos, Urocultivo, Cultivo de punta de catéter; con el respectivo análisis microbiológico, analizando el probable fenotipo de resistencia adquirida de cada aislamiento e infección documentada, para posteriormente realizar la asociación de la exposición con antibióticos utilizados con el fenotipo de resistencia en la infección nosocomial. Siguiendo el siguiente algoritmo:



Análisis de resultados

Se realizará estadística descriptiva y cálculo de las frecuencias del uso de antibióticos de forma temprana y la frecuencia de infecciones nosocomiales. Se categorizará la población estudiada en dos grupos: Usuarios de antibióticos de forma temprana en sujetos con COVID19 y Sujetos con COVID19 sin uso de antibióticos de forma temprana. Se comparará sus características sociodemográficas y bioquímicas *mediante Chi cuadrada* y prueba de *t de student* según corresponda. Se determinará y compara el porcentaje de sujetos con infecciones nosocomiales multidrogoresistentes.

Se empleará un error alfa de 5% para determinar la significancia estadística.

Se usará paquete estadístico SPSS 26.

Aspectos éticos y de bioseguridad.

La revisión y elección de los expedientes clínicos se realizará bajo el reclutamiento de aquellos pacientes que cursaron con el diagnóstico de la enfermedad por COVID19, que estuvieron en Hospitalización de Infectología Unidad 405 y que cumplan con los criterios de inclusión, cuya información obtenida durante la realización del protocolo será exclusivamente para fines académicos y de investigación. Se realizará basado en el expediente clínico, con una caracterización y evaluación basado en sus factores de riesgo, comorbilidades asociadas y biomarcadores bioquímicos del evento de hospitalización que cursó a causa de la infección por SARSCoV2. Con ello, se contribuirá a la generación de información científica útil para determinar la efectividad de esta intervención.

Relevancia y expectativas.

En México no existen estudios sobre el comportamiento de la coinfección temprana comunitaria en la infección por SARSCoV2, además de no contar con información que permita conocer sobre la utilización de antibióticos de forma dogmática en la enfermedad por COVID19. Dada la falta de evidencia científica actual sobre la utilización de antimicrobianos de forma temprana en la infección por SARSCoV2;

este estudio servirá como Tema de Tesis para obtener el Título de grado en la Especialidad de Infectología, además de servir como base para generar conocimiento sobre el uso correcto de antimicrobianos en la infección por SARSCoV2. Es el primer estudio de este tipo realizado en el Hospital General de México, y ayudará a aclarar la relación sobre el uso de antibióticos de forma temprana en la infección por SARSCoV2 como factor de riesgo para desarrollo de infecciones Nosocomiales Multidrogoresistentes.

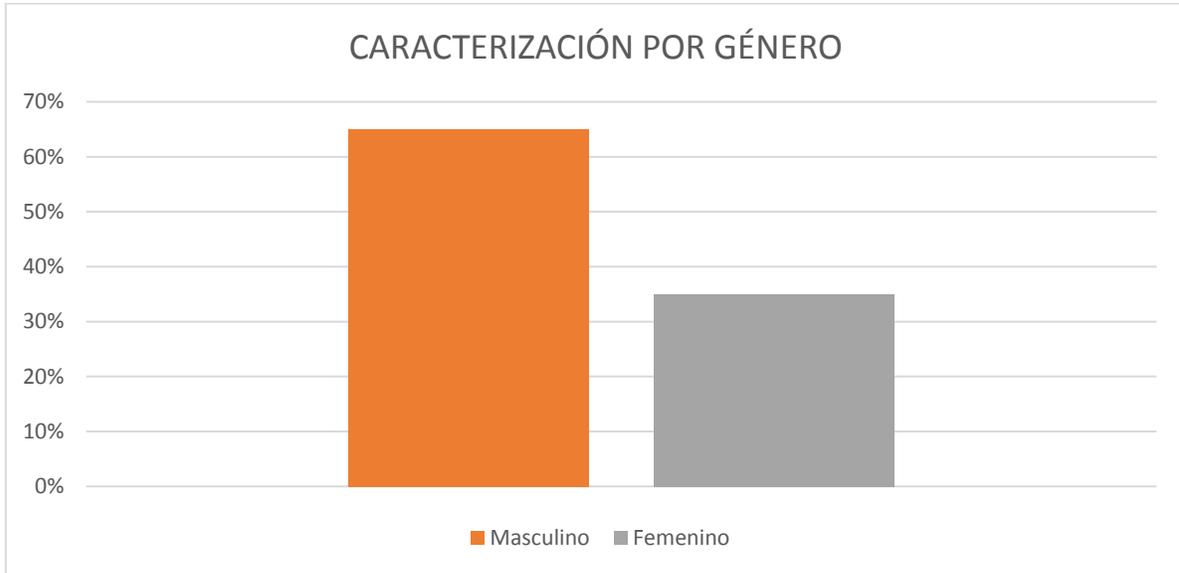
Resultados

Se estudiaron 257 sujetos ingresados en el servicio de Infectología, cuyas características se muestran en la Tabla1. El 65% de los sujetos fue del género masculino como se logra observar en la gráfica 1; su media de edad fue de 54.53 años, como se identifica en la gráfica 2.

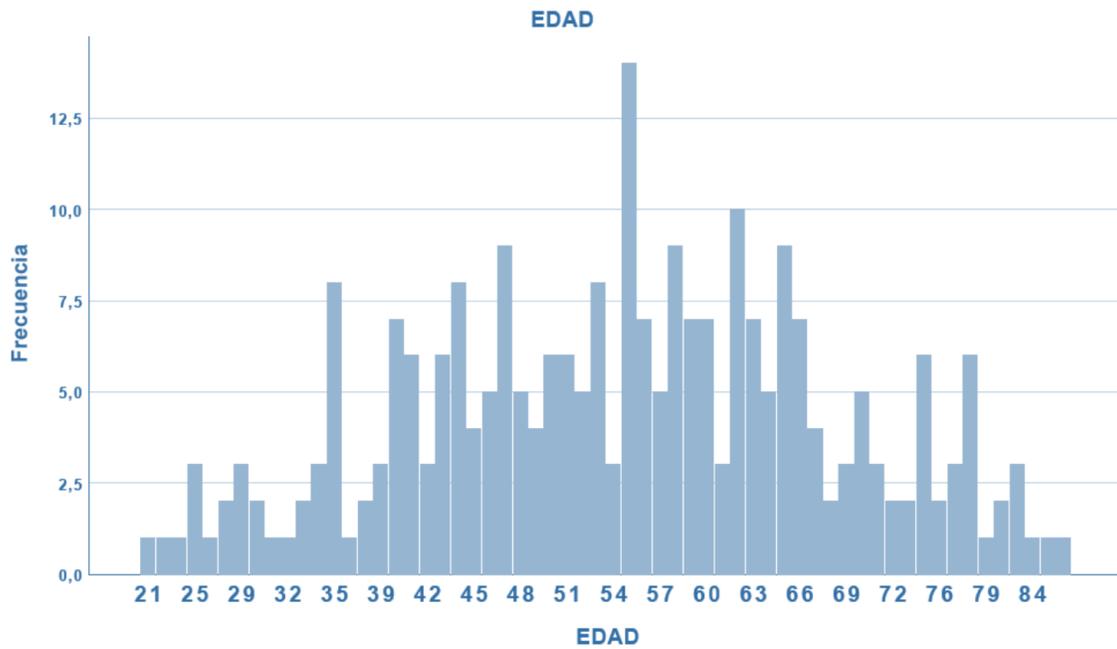
Tabla 1. Grupo de sujetos ingresados en el servicio de Infectología, caracterizados por género.

| Género No (%) | Frecuencia | Porcentaje |
|---------------|------------|------------|
| Masculino | 167 | 65 |
| Femenino | 90 | 35 |
| Total | 257 | 100 |

Gráfica 1. Caracterización por Género



Gráfica 2. Media de la edad de los pacientes infectados por SARSCoV2



Se identificaron Factores de riesgo en lo que respecta a comorbilidades, como aquellos pacientes con tendencia a peores desenlaces clínicos, en lo que respecta a la categorización, cabe mencionar que la comorbilidad más documentada fue la obesidad con 142 pacientes, representando un 55.3% de la totalidad, siendo la Hipertensión Arterial Sistémica la segunda comorbilidad documentada con el 35.4% de los casos, como se observa en la Tabla 2.

Tabla 2. Categorización de grupos por frecuencia: IMC, Obesidad, HAS, DM2, EPOC, ERC V, Cáncer, Tabaquismo, Enfermedades Cardiovasculares, Enfermedad Autoinmune

| | Frecuencia | Porcentaje |
|---|-----------------|------------|
| Edad | 54.53 (DE13.92) | |
| IMC | 29.91 (DE 5.32) | |
| Obesidad | 142 | 55.3 |
| Hipertensión Arterial Sistémica | 91 | 35.4 |
| Diabetes Mellitus 2 | 87 | 33.9 |
| Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica | 2 | 0.8 |
| Enfermedad Renal Crónica V | 5 | 1.9 |
| Cáncer | 3 | 1.2 |
| Infección por VIH | 6 | 2.3 |
| Tabaquismo | 34 | 13.2 |
| Enfermedades Cardiovasculares | 24 | 9.3 |
| Enfermedad Autoinmune | 3 | 1.2 |

En lo que respecta a la identificación temprana de factores bioquímicos como marcadores de mal pronóstico en la infección por SARSCoV2, ya se han documentado en la literatura aquellos que se ha identificado los que establecen riesgo a progresión a enfermedad crítica, priorizando aquellos como lo son la Ferritina, PCR, Dímero D y el Índice de Kirby, en la tabla 3 se puede observar la frecuencia para cada biomarcador, donde se identificó que la mayoría de pacientes con enfermedad severa, se encontraba con parámetros bioquímicos que la literatura establece como riesgo a progresión y desenlaces clínicos fatales.

Tabla 3. Caracterización bioquímica de frecuencias

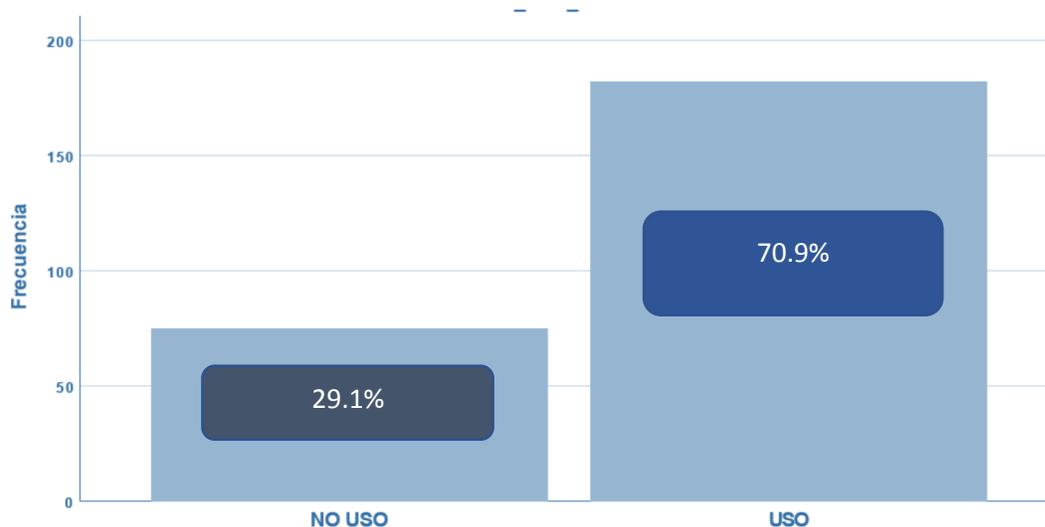
| Parámetro bioquímico | Frecuencia |
|------------------------|----------------------|
| Ferritina | 11165.19 (DE 1145) |
| PCR | 151.06 (DE117.89) |
| Fibrinógeno | 658.97 (DE 232.89) |
| Procalcitonina | 1.13 (DE 5.29) |
| CPK | 216 (DE 469.99) |
| Dímero D | 3038.20 (DE 6661.63) |
| Índice de Kirby (PAFI) | 98.89 (DE 13.98) |

De los 257 pacientes, 182 que corresponde al 70.9% de los pacientes confirmados con infección por SARSCoV2, a pesar de contar con prueba confirmada y tratándose de una entidad de origen viral, fueron tratados de forma temprana con antimicrobiano, como se observa en la tabla 4 y en el gráfica 3.

Tabla 4. Uso de Antibióticos en Infección severa-critica de SARSCoV2

| Antibiótico | Frecuencia | Porcentaje |
|--------------------|------------|------------|
| Uso de Antibiótico | 182 | 70.9 |
| No uso Antibiótico | 75 | 29.1 |
| Total | 257 | 100 |

Gráfica 3. Distribución de Frecuencias de pacientes infectados por SARSCoV2



El uso de forma empírica y temprana de antibióticos como se comentó en la gráfica anterior representó el 70.9% de la totalidad de los casos confirmados de SARSCoV2, sin embargo, se observaron algunas diferencias en lo que respecta a la categoría de prescripción, como se observa en la Tabla 5. Se identificaron el 70.4% de las indicaciones fue el uso de Ceftriaxona en monoterapia o en terapia combinada, en el análisis categórico, la monoterapia representó el 30.3% de las prescripciones, la terapia combinada de Ceftriaxona con Azitromicina en 18 de los casos representado el 7.0% y la terapia triple de Ceftriaxona, Azitromicina y cloroquina en 81 de los casos representando el 31.5% de los casos, como se observa en la Gráfica 4.

Tabla 5. Tabla de caracterización de la frecuencia del tipo de antibiótico

| Categoría de Antibiótico | Frecuencia | Porcentaje |
|-------------------------------------|------------|------------|
| Ceftriaxona | 78 | 30.3 |
| Levofloxacino | 1 | 0.4 |
| Ceftriaxona/azitromicina | 18 | 7.0 |
| Ceftriaxona/Levofloxacino | 4 | 1.6 |
| Ceftriaxona/Azitromicina/Cloroquina | 81 | 31.5 |
| Total | 182 | 70.9 |

Gráfica 4. Categoría de prescripción por Antibiótico



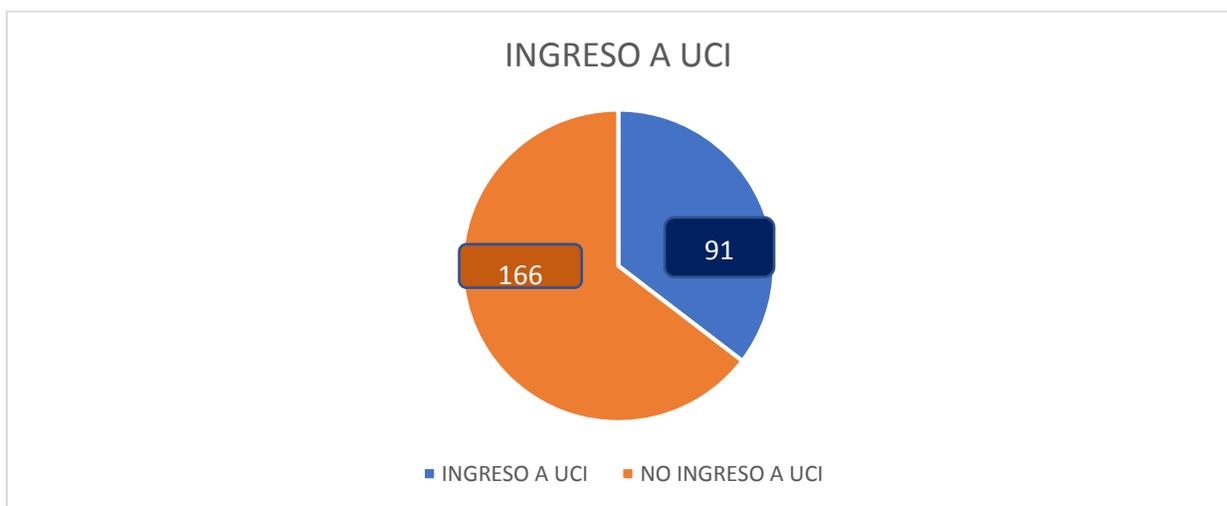
En el análisis de los objetivos, los desenlaces clínicos que se observaron en el estudio se categorizó por ingreso a Unidad de cuidados intensivos, desarrollo de infección nosocomial, desarrollo de superinfección y Mortalidad intrahospitalaria como se observa en la Tabla 6 , de los 257 pacientes estudiados, se observó que 91 de los pacientes, que corresponde al 35.4% ingresaron a la unidad de cuidados intensivos como se observa en la gráfica 5; 67 de los casos que corresponde al 26.1% desarrollaron infección nosocomial como se observa en la gráfica 6, de los cuales el 18 % que corresponden a 12 casos de pacientes, desarrollaron una segunda infección en la misma hospitalización por un agente microbiológico distinto al primer cuadro de infección (Superinfección) como se observa en la gráfica 7 y 107 que corresponde al 41.6% de los pacientes representaron la mortalidad en el grupo de estudio como se observa en la gráfica 8.

Tabla 6. Variables de desenlace clínico

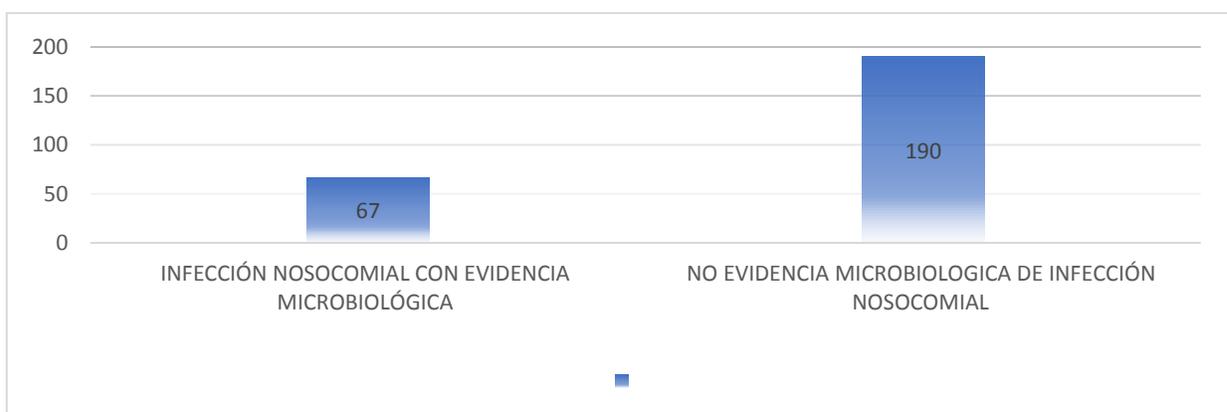
| N=257 | |
|---|------------|
| Desenlace | Frecuencia |
| Ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos | 91(35.4%) |
| Infección Nosocomial | 67(26.1%) |

| | |
|----------------|-------------|
| | |
| Superinfección | 12 (4.7%) |
| Mortalidad | 107 (41.6%) |

Gráfica 5. Categoría de pacientes que ingresaron a UCI



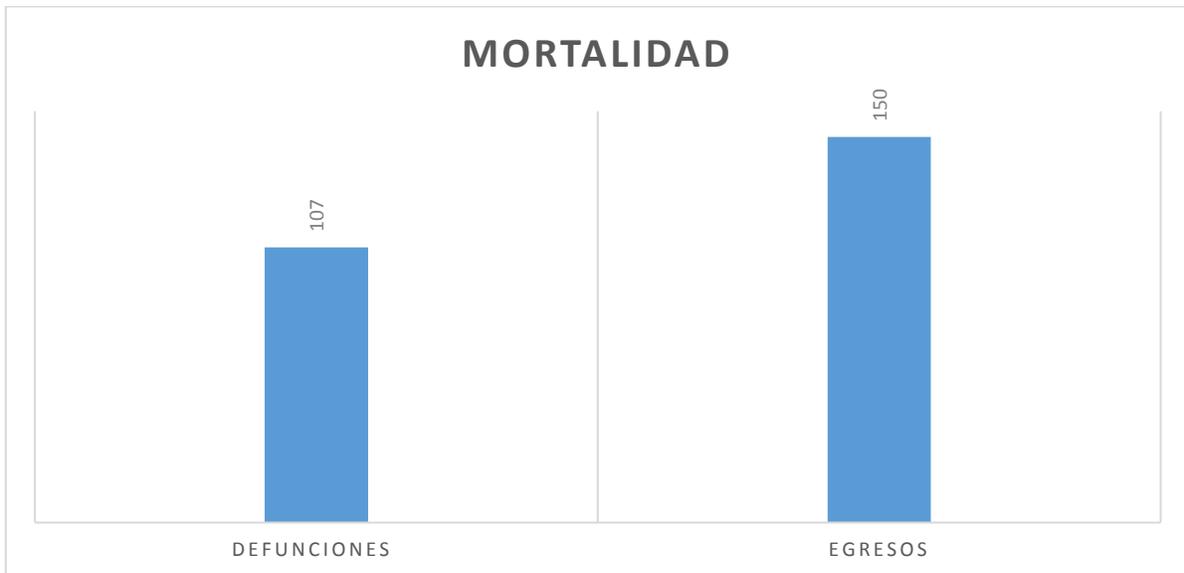
Gráfica 6. Pacientes que desarrollaron Infección Nosocomial



Gráfica 7. Pacientes que desarrollaron Superinfecciones



Gráfica 8. Pacientes con desenlace fatal (Mortalidad)



Se realizó un análisis Bivariado en el que se comparó el uso de antibiótico por categoría con la clasificación de severidad de CALL SCORE, destacando que solo 12 pacientes que corresponde al 4.7% tenían a su ingreso una categoría de CALL

clase B, con riesgo a progresión a enfermedad crítica del 10-40% y 245 pacientes que corresponden al 95.3% tenían a su ingreso una clasificación de CALL SCORE clase C, con riesgo a progresión de mas del 40%, la mayor prescripción utilizada fue el uso de Ceftriaxona, tanto en monoterapia como en terapia combinada, representando a ceftriaxona en monoterapia con 75 de los casos que representa el 30.6% en los que tenían una clasificación de CALL SCORE clase C y 3 casos con que representa el 25% de los casos que tenían una clasificación Clase B del CALL SCORE y en lo que respecta a terapia combinada, la mayormente empleada para ambas clasificaciones de CALL SCORE fue la terapia de Ceftriaxona, azitromicina y cloroquina, con 2 casos que representa el 16.7% de los casos en la categoría de CALL SCORE B y 79 de los casos que representa el 32.2% de los casos en la categoría clínica C de CALL SCORE; destacando que ningún paciente con CALL SCORE clase A fue hospitalizado; esto se puede observar además del resto de combinaciones de antibiótico en la Tabla 7.

Tabla 7. Se compararon la escala de severidad con cada categoría de antibiótico

| CLASIFICACIÓN CALL SCORE | Ceftriaxona | Ceftria/Azitro | Levofloxacino | Ceftria/L evo | Ceftria/Azitro/ cloroquina | No ATB |
|-------------------------------------|---------------|----------------|---------------|---------------|----------------------------|--------------|
| CALL SCORE CLASE A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| CALL SCORE CLASE B n=12 (4.7%) | 3 (25%) | 1 (8.3%) | 0 | 0 | 2 (16.7%) | 6 (50%) |
| CALL SCORE CLASE C n=245 (95.3%) | 75 (30.6%) | 17 (6.9%) | 1 (0.4%) | 4 (1.6%) | 79 (32.2) | 69 (28.2) |
| Total del uso de ATB | 78 | 18 | 1 | 4 | 81 | 75 |

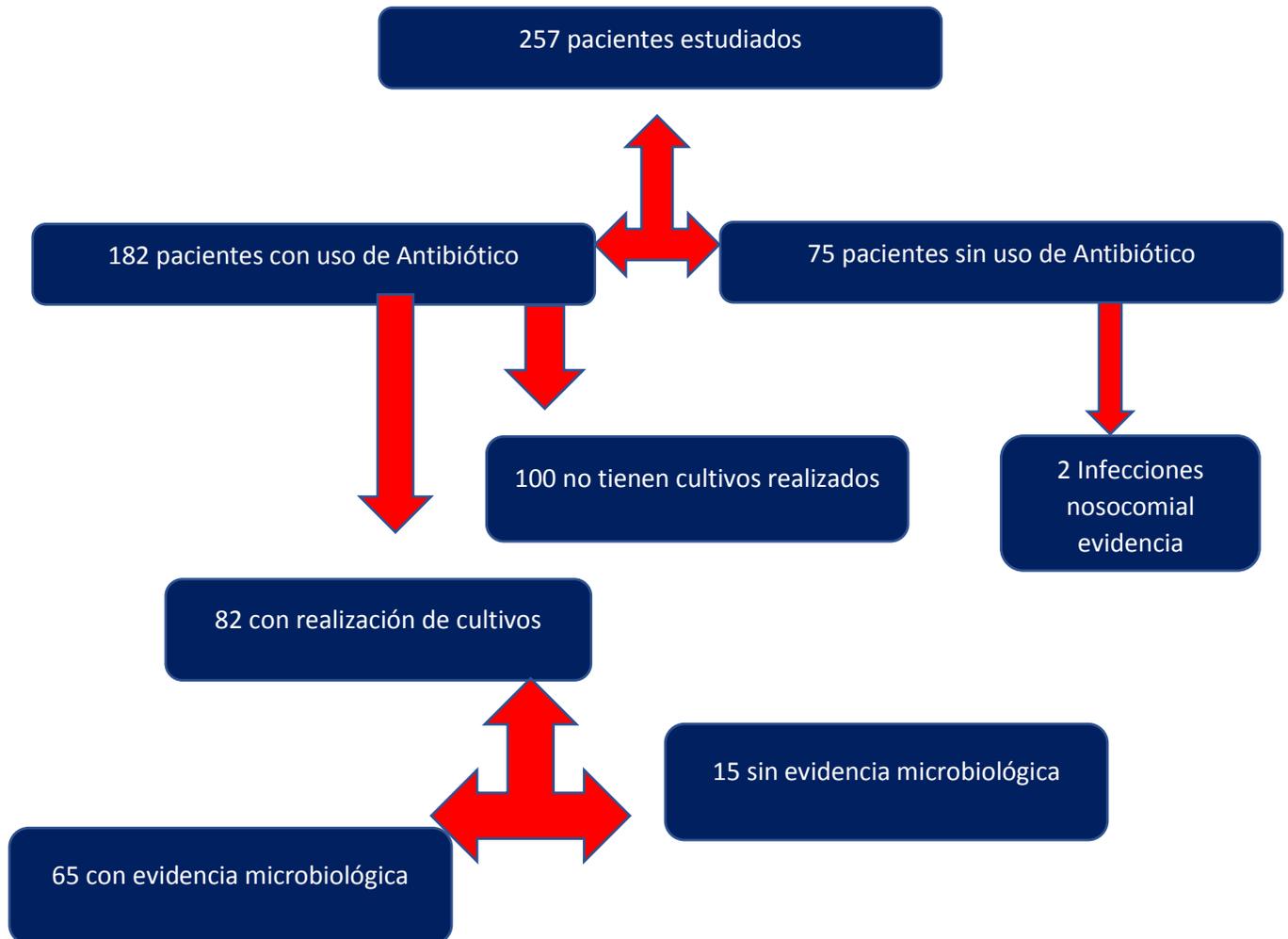
Se realizó el análisis Bivariado además de la evidencia microbiológica de la infección nosocomial, primero con el análisis dicotómico de aquellos en los que se prescribió alguna combinación de antibióticos y en los que no se prescribió algún antibiótico, destacando que de los 182 pacientes que recibieron antibiótico solo se identificó a 82 pacientes con realización de tomas de cultivos y en 100 pacientes que corresponde al 54.9% no se logró encontrar alguna toma de cultivo, se logró la evidencia microbiológica de infección nosocomial en 65 pacientes y en 15 pacientes no se logró un aislamiento microbiológico y destacando que de los 75 pacientes que no recibieron antibiótico, solo en 2 casos se identificó la evidencia de infección nosocomial por aislamiento microbiológico. Como se puede ver el algoritmo de infección nosocomial en la figura 1 y en la Tabla 8.

Se realizó la caracterización de la infección nosocomial de los 67 casos que representa el 26.07% de toda la muestra estudiada y 36.8% de los que se expusieron a alguna combinación de antimicrobiano, la infección nosocomial se documentó por evidencia clínica y microbiológica como se puede observar en la gráfica 9, representando la Neumonía nosocomial las más frecuente con 30 casos, representando el 44.7% de toda la infección nosocomial, destacando que el 100% de los casos había sido expuesto al menos a una combinación de antimicrobiano, por otro lado la segunda infección nosocomial documentada fue representada por la Bacteriemia nosocomial con 14 casos, representado el 20.9%, de los cuales a destacar que 13 de los casos documentados que representan el 92.8% en los que se prescribió el uso de antibiótico empírico durante su hospitalización, y solo 1 caso, que corresponde al 7.2% no había tenido ese antecedente y en tercer orden de frecuencia de infección nosocomial se identificó a las infección de vías urinarias nosocomial complicada con 8 casos que represento el 11.9% , en los que de la misma forma que la neumonía nosocomial el 100% de los casos se había identificado la previa utilización de alguna combinación de antibiótico, los otros 3 casos de evidencia de infección nosocomial que corresponde al 4.5% en los que se observó se debió por úlcera sacra y por derrame pleural nosocomial, en los que

el 100% de los casos estuvo expuesta a alguna combinación de antibiótico, como puede observarse en la Tabla 9 de caracterización de infección nosocomial.

Figura 1

Algoritmo de Pacientes con infección por SARSCoV2, en la evidencia microbiológica de infección nosocomial



Se realizó la caracterización de la infección nosocomial de los 67 casos que representa el 26.07% de toda la muestra estudiada y 36.8% de los que se expusieron a alguna combinación de antimicrobiano, la infección nosocomial se documentó por evidencia clínica y microbiológica como se puede observar en la gráfica 9, representando la Neumonía nosocomial las más frecuente con 30 casos, representando el 44.7% de toda la infección nosocomial, destacando que el 100% de los casos había sido expuesto al menos a una combinación de antimicrobiano, por otro lado la segunda infección nosocomial documentada fue representada por la Bacteriemia nosocomial con 14 casos, representado el 20.9%, de los cuales a destacar que 13 de los casos documentados que representan el 92.8% en los que se prescribió el uso de antibiótico empírico durante su hospitalización, y solo 1 caso, que corresponde al 7.2% no había tenido ese antecedente y en tercer orden de frecuencia de infección nosocomial se identificó a las infección de vías urinarias nosocomial complicada con 8 casos que represento el 11.9% , en los que de la misma forma que la neumonía nosocomial el 100% delos casos se había identificado la previa utilización de alguna combinación de antibiótico, los otros 3 casos de evidencia de infección nosocomial que corresponde al 4.5% en los que se observó se debió por ulcera sacra y por derrame pleural nosocomial, en los que el 100% de los casos estuvo expuesta a alguna combinación de antibiótico, como puede observarse en la Tabla 9 de caracterización de infección nosocomial.

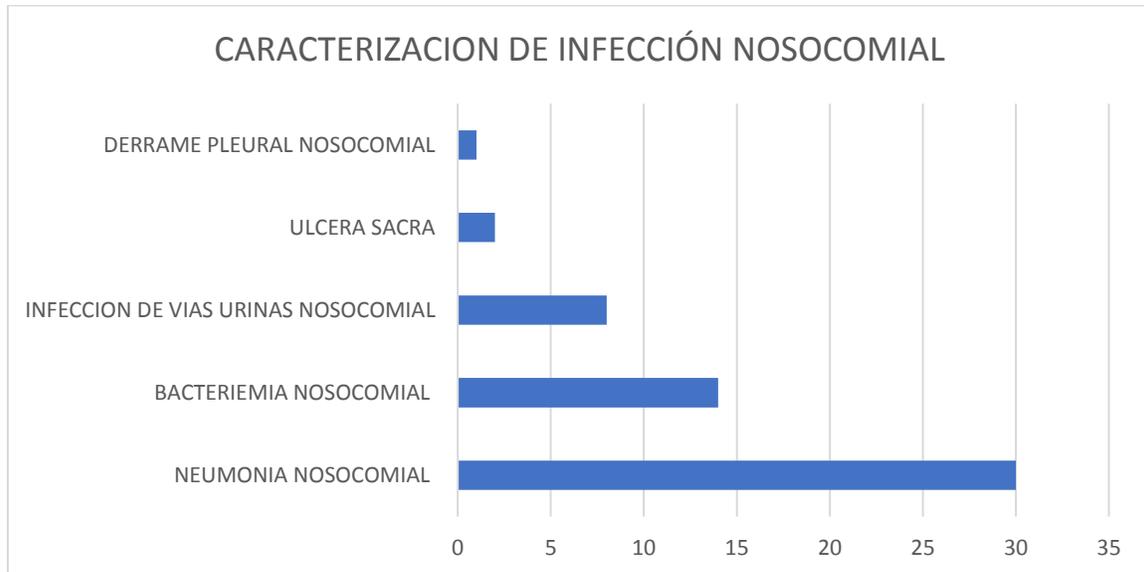
Tabla 8 de Infección nosocomial asociada al uso de Antibióticos

| Evidencia de muestras microbiológicas n=82 | Uso de Antibiótico N=182 | No uso de Antibiótico n=75 |
|--|-----------------------------|-------------------------------|
| Evidencia microbiológica de Infección nosocomial n=67 | 65 (35.7%) | 2 (3.0%) |
| Sin evidencia microbiológica n=15 | 15 (8.24) | 0 |
| Sin toma de cultivos y/ ó muestras microbiológicas | 100 (54.9%) | 73 (97%) |

Tabla 9. Caracterización de infección nosocomial y uso de Antibióticos

| Categoría de infección nosocomial | Uso temprano de ATB | No uso de ATB |
|---|---------------------|---------------|
| Neumonía Nosocomial n=30 (44.7%) | 30 (100%) | 0 |
| Bacteriemia Nosocomial n=14(20.9%) | 13 (92.8%) | 1 (7.2%) |
| Infección de vías urinarias nosocomial n=8 (11.9%) | 8 (100%) | 0 |
| Úlcera Sacra n=2 (3.0%) | 2 (100%) | 0 |
| Derrame pleural nosocomial complicado n:1 (1.5%) | 1 (100%) | 0 |

Gráfica 9. Caracterización de infección nosocomial



Como se estableció con anterioridad, de las 67 infecciones nosocomiales con evidencia microbiológica, 12 de los pacientes que representan el 18% del total de infección nosocomial posterior a una cura clínica, desarrollaron una segunda infección nosocomial con evidencia clínica y microbiológica durante esa misma hospitalización, de las cuales 11 de estas que representa el 91.6% de la superinfección se observó que habían sido sometidos durante su hospitalización al menos un esquema de antibiótico y solo un caso que representa el 8.4% no se encontró que durante su hospitalización hubiera sido prescrito con un antibiótico, como se puede observar en la Tabla 10.

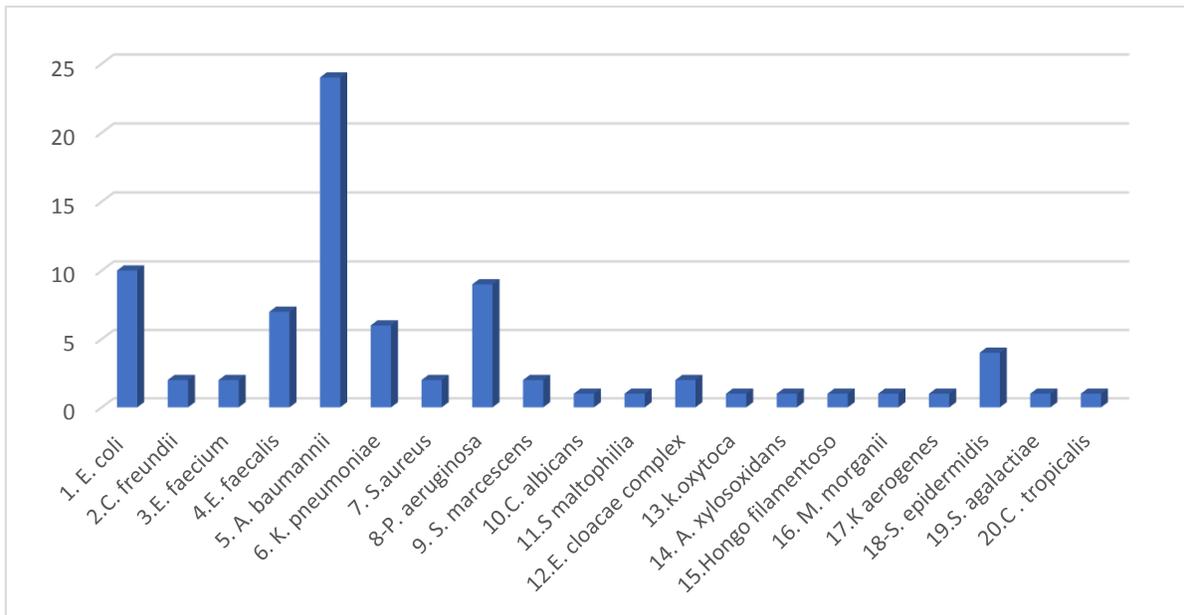
Tabla 10 Caracterización de superinfección nosocomial

| Categoría de la superinfección nosocomial n:12 (18%) | Uso temprano de ATB | No uso de ATB |
|---|---------------------|---------------|
| Bacteriemia nosocomial- Neumonía Nosocomial | 5 (7.5%) | 0 |
| Bacteriemia Nosocomial-Bacteriemia nosocomial | 1 (1.5%) | 1 (7.2%) |
| Neumonía nosocomial-bacteriemia nosocomial | 4 (6.0%) | 0 |
| Úlcera sacra infectada nosocomial -Neumonía nosocomial | 1 (1.5%) | 0 |

De las 67 infecciones nosocomiales con evidencia clínica, se documentaron 79 aislamientos microbiológicos, recalando los 12 pacientes que corresponde al 18% de los casos de superinfección, donde se aislaron dos agentes etiológicos diferentes posterior a la cura clínica, en lo que respecta a la caracterización microbiológica de los aislamientos en general, destaca que entre los Bacilos Gram negativos más frecuentes destaca los No fermentadores de glucosa, particularmente *A. baumannii* representado el 30.3% de todas las infecciones nosocomiales y en segundo orden de frecuencia de los bacilos no fermentadores se encuentra *P. aeruginosa* con el 11.39%; en segundo lugar de frecuencia total de infección nosocomial corresponde a otro Bacilo Gram negativo, sin embargo, este perteneciente a las Enterobacterias

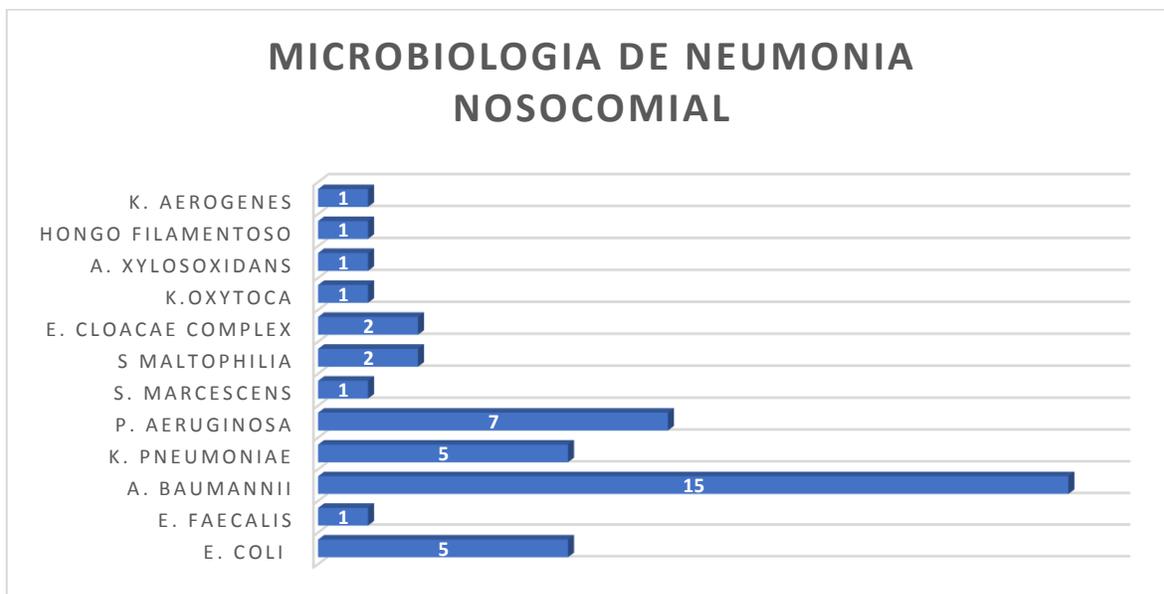
como es *E. coli* representando el 12.6% de la infección nosocomial, *K. pneumoniae* represento el cuarto lugar de infección nosocomial en lo que respecta a los Bacilos Gram negativos y el segundo en lo que respecta a los fermentadores de glucosa con un 7.59% de toda la infección nosocomial, por otro lado, la frecuencia de infección entre los Cocos Gram positivos fue menos frecuente, siendo *E. faecalis* el principal agente en la infección nosocomial con 8.86% de los casos, seguido de especies de *Staphylococcus* factor de aglutinación negativo (coagulasa negativos) con un 5.06%. De relevancia clínica comentar que se identificaron dos casos de especies de *Cándida* en sangre que representan el 2.52% de los casos y 1 caso de infección por hongo filamentoso Como se puede observar en la gráfica 10.

Gráfica 10. Aislamientos microbiológicos en general



En lo que respecta al análisis microbiológico de la Neumonía nosocomial, se encontraron 42 aislamientos microbiológicos, cuya etiología más frecuente fueron los Bacilos Gram negativos, con 40 aislamientos representando el 95.2% de los casos de neumonía nosocomial, cuyas características en el subanálisis, son los Bacilos Gram negativos no Fermentadores de glucosa los más frecuentes con 25 casos, ocupando el 59.52% de los casos, siendo *A. baumannii* el más frecuente con el 35.75% y en segundo lugar *Pseudomonas aeruginosa* con 16.66% de los casos, en lo que respecta al resto de los bacilos Gram negativos, a destacar los fermentadores de glucosa que ocupan la segunda causa de neumonía nosocomial, con 15 de los casos documentados, representando el 35.71% de los casos, representando por especies de *Klebsiella pneumoniae*, *K. oxytoca* y *K. aerogenes* con 7 casos en total representando el 16.66% de los casos, importante destacar que de los patógenos considerados importantes por los mecanismos de resistencia, los del grupo de AMPc latente, se documentaron 3 casos de neumonía por estos patógenos, siendo *E. cloacae* y *S. marcescens* los documentados, que representaron el 8.3% de toda la etiología microbiológica, *E. coli* represento 5 casos de neumonía nosocomial que corresponde de la misma manera al 11.90% de la neumonía nosocomial, representando el segundo agente causal entre los bacilos Gram negativos fermentadores de glucosa , imperativo mencionar la evidencia de 1 caso de neumonía ocasionada por un agente filamentoso, de la que no se logró obtener cultivo, con la posibilidad de tratarse de especies de *Aspergillus*. En la Gráfica 11 se puede observar el comportamiento de la neumonía nosocomial en lo que respecta a la microbiología.

Gráfica 11. Caracterización microbiológica de la Neumonía nosocomial

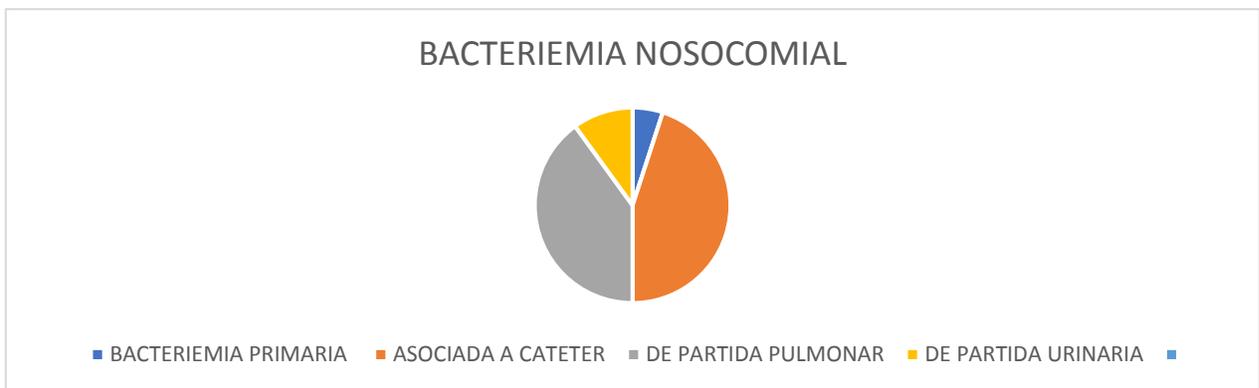


Caracterizando la bacteriemia se identificó como la segunda causa de infección nosocomial, representando el 20.9% de la infección nosocomial, destacar el comportamiento microbiológico y fuente de partida de la bacteriemia, con evidencia de solo 1 bacteriemia primaria, y 19 de origen secundario, Representando el 45% las asociadas a accesos venosos centrales y 40% con fuente pulmonar, solo representando solo el 10% las de fuente urinaria, como se puede observar en la Gráfica 12.

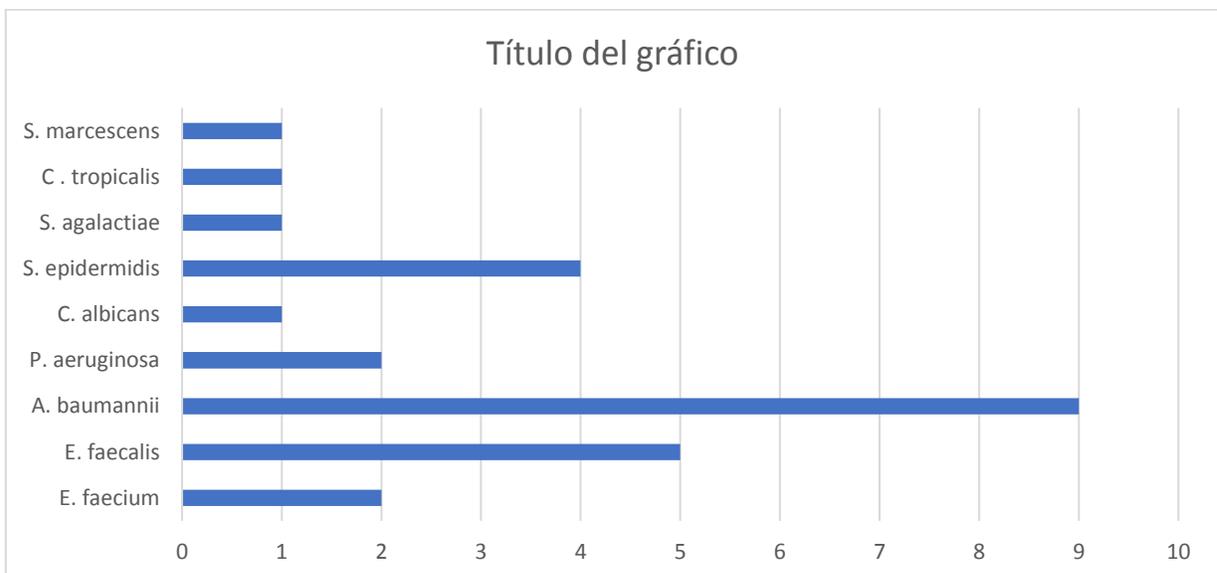
En lo que respecta al análisis de la microbiología, se lograron identificar 26 aislamientos microbiológicos, con frecuencias compartidas por Bacilos Gram negativos y por Cocos Gram positivos, se evidenciaron 12 casos por Bacilos Gram negativos que representa el 46.15% de los casos, donde *A. baumannii* fue el agente en general más frecuente con el 34.61% de los casos de bacteriemia nosocomial y 12 casos identificados por Cocos Gram positivos que representa 46.15%, con una distribución a favor de *E. faecalis* con el 41.66% y los *S.* especies factor de aglutinación negativo (coagulasa negativo) el 33.33% de los casos, y 2 casos de *E.*

faecium. Imprescindible comentar la evidencia de 2 casos de fungemia, que representa el 16.66% de los casos de bacteriemia, este análisis descriptivo microbiológico se identifica en las Gráfica 13; importante comentar que en ninguno de los casos de la bacteriemia nosocomial se logró identificar la evidencia de endocarditis, ya que en ningún caso se realizó estudio de ecocardiografía.

Gráfica 12. Caracterización del origen de la Bacteriemia Nosocomial

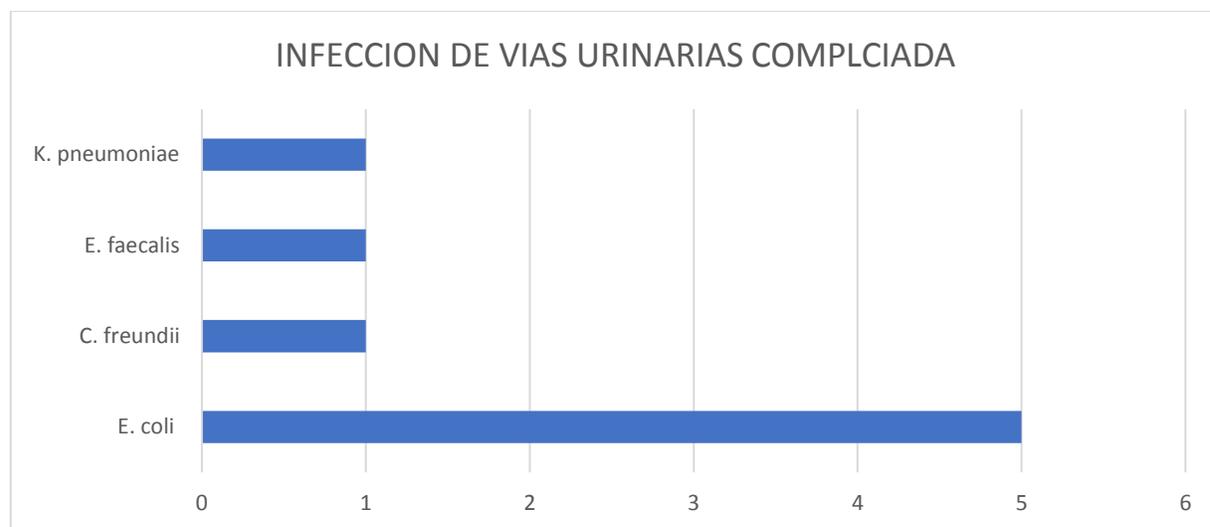


Gráfica 13 Caracterización del origen de la Bacteriemia Nosocomial



En el análisis de la infección de Vías de urinarias complicada nosocomial, se identificó como la tercera causa de infección nosocomial, representado por 8 casos que corresponde al 11.94%, representando la etiología por bacilos Gram negativos la principal causa con el 87.5%, siendo los bacilos Gram negativos fermentadores de glucosa los más frecuentes, con una distribución de *E. coli* en el 62.5% de los caos y solo se evidencio un episodios de Infección de vías urinarias con traducción clínica por *E. faecalis* que fue el único Coco Gram positivo dentro de la microbiología de las infecciones de vías urinarias. Como se puede identificar en la Gráfica 14.

Gráfica 14 de la microbiología Infección de vías de urinarias complicada



En el análisis de la mortalidad del grupo de 257 pacientes, comenzamos por mencionar que el desenlace clínico se observó en 107 pacientes, que corresponde al 41.63% de la muestra en estudio, de los cuales 102 que corresponde al 95.3% se observó en el grupo que en se expuso a alguna combinación de antibiótico y 5 casos que corresponde al 4.7% se observó en los pacientes en los que no se había prescrito un antibiótico, como se puede observar en la Tabla 11, sin embargo, en el grupo de los que egresaron por mejoría, que corresponde a 150 casos con el 58.3%, se identificó que prácticamente no había impacto en el egreso entre usar y

no antimicrobiano, ya que de los egresaron por mejoría el 53.3% había recibido una combinación de antibiótico y en los que habían egresado que corresponde al 46.7% de los pacientes egresados no había recibido alguna combinación, es decir, el indicar o no algún antibiótico no impacto en lo absoluto para el egreso por mejoría.

Tabla 11. Tabla de Mortalidad asociada al uso de Antibióticos

N=257 pacientes

| Mortalidad | Uso de Antibiótico N=182 | No uso de Antibiótico N=75 |
|--------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| Mortalidad (n=107) (41.63%) | 102 (95.3) | 5 (4.7) |
| Sobrevivientes (n=150) (58.3%) | 80 (53.3) | 70 (46.7) |

De los 107 casos reportados con defunción que representan el 41.6% de la totalidad estudiada, cabe mencionar que solo 5 casos, los cuales representan el 6.7% se llevó a cabo en el grupo de pacientes que no recibían antibiótico, y que 102 de los casos de defunción los cuales representan el 95.4% del totalidad de las defunciones, se presentó en aquellos pacientes que al menos recibieron alguna combinación de antibióticos, representando en conjunto la de ceftriaxona en monoterapia con un 57.1% o en bi-terapia con azitromicina el 13.1% y la combinación triple de cloroquina, azitromicina y ceftriaxona el 25.2% de los casos, con una significancia estadística ($p < 0.001$) como se identifica en la tabla 12.

Tabla 12. Comparación con Categoría de Antibióticos

| | Ceftriaxona | Ceftria/Azitro | Levofloxacino | Ceftria/Levo | Ceftria/Levo/cloroquina | No ATB |
|-----------------------------|---------------|----------------|---------------|--------------|-------------------------|-------------|
| Infección nosocomial (n=67) | 55 (82.1%) | 6 (9.0%) | 1 (1.5%) | 3 (4.5%) | 1 (1.5%) | 1 (1.5%) |
| Superinfección (n=12) | 11 (91.7%) | 1 (8.3%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Defunciones (n=107) | 59 (55.1%) | 14 (13.1%) | 0 | 2 (1.9%) | 27 (25.2%) | 5 (4.7) |

Discusión

La infección por SARSCoV2 actualmente representa la actual preocupación epidemiológica en lo que respecta a las enfermedades infectocontagiosas en el mundo, debido a la ausencia de un tratamiento antiviral específico que permita contrarrestar las complicaciones agudas de la infección viral, sin embargo, a pesar de contar con literatura internacional sobre el reconocimiento de la morfología viral, el comportamiento de la fisiopatogenia y el reconocimiento de las características generales del virus como son el tropismo viral por los receptores ACE y no los receptores de ácido siálico respecto a otra etiología viral que aparecen en el epitelio respiratorio, además de contar con el reconocimiento ya estudiado y establecido de la escasa coinfección bacteriana comunitaria e incluso nosocomial, representa para el mundo un problema el abuso indiscriminado de antibióticos de forma empírica y no justificada para la infección por SARSCoV2, representando un riesgo para peores desenlaces clínicos, no solo aumentado costos económicos intrahospitalarios, días de estancia intrahospitalaria, sino además predisponer de forma innecesaria a mayor riesgo a desencadenar eventos adversos, pero además la principal y más creciente preocupación para los autores del mundo que esto representa: aumento en las resistencias bacterianas, epidemia mundial que proyecta para el 2050, que son el aumento en la mortalidad, con cepas de multidrogorresistencia y con la escasez de alternativas terapéuticas y el riesgo a desencadenar superinfecciones que pongas en predicamento el pronóstico de un paciente.

En nuestro estudio de 257 pacientes de casos confirmados de infección por SARSCoV2, se identificaron a 182 pacientes, a los cuales se les habían prescrito alguna combinación de antibiótico desde su primera valoración y solo 75 pacientes en los que no se evidenció alguna indicación de antibioticoterapia, por lo anterior se cita el estudio de **Karani Z y colaboradores** y de **Calderón-Parra y colaboradores** en donde se ha observado el abuso de antimicrobianos desde las fases más tempranas de la infección por SARSCoV2 a pesar de la etiología viral y la escasa

evidencia de coinfección bacteriana comunitaria, identificando la pobre estrategia del De-escalamiento antimicrobiano y la extensa gama de eventos adversos asociados al uso de antibióticos de forma indiscriminada y a peores desenlaces clínicos en los que respecta a infección nosocomial por patógenos multidrogorresistentes, riesgo de superinfecciones y aumento en la mortalidad, como lo identificamos en nuestra población de análisis, en donde se identificó que de los 67 pacientes que desarrollo infección nosocomial, en 65 de estos se había expuesto al menos a una combinación de antibióticos y que solo en 2 de los que desarrollaron infección nosocomial no habían sido expuestos a antibióticos durante su hospitalización, por otra parte en lo que respecta a desarrollo de supeinfecciones como se comentó en el estudio de **Canton R y colaboradores** en los que se retoma que el abuso indiscriminado de antibióticos de forma persistente, ejerce un efecto deletéreo en la microbiota, favoreciendo perder los mecanismos de regulación para infecciones y pudiendo favorecer el desarrollo de superinfecciones por afección de los mecanismos de inmunidad por el abuso de antibióticos, como lo pudimos identificar en el estudio, ya que de los 67 pacientes que se identificó aislamiento microbiológico y traducción clínica para la infección nosocomial, el 18% de estos casos, que corresponde a 12 pacientes, desarrollaron superinfección, es decir, una segunda infección por otro agente etiológico diferente al inicial, que impacto con peores desenlaces clínicos, en lo que respecta al comportamiento de resistencia bacteriana, de las 67 infecciones nosocomiales y de los 79 aislamientos microbiológicos citamos el artículo de **Rusic D y colaboradores** y de **García Vidal y colaboradores**, que estipulan en su revisión, que la presión antimicrobiana selectiva por el abuso de antibióticos, favorece la ventana de selección de mutantes, para favoreces que las cepas con resistencia heterogénea y favorece así el desarrollo de cepas multidrogorresistentes y difíciles de tratar, por lo que en lo que se observó de los 12 pacientes con superinfección 11 de estos casos habían sido expuestos al menos a una combinación de antibióticos durante su estancia intrahospitalaria y comentar que el patrón fenotípico en más del 90% de la infección nosocomial era con patrón de multidrogorrestencia y/o resistencia extendida.

Para culminar con el último desenlace clínico del estudio y quizá el más importante, por lo que represento la muestra y el impacto estadístico, es la mortalidad asociada a uso de antibióticos de forma empírica, citamos el estudio de **Lai CC y colaboradores** y **Rodríguez Baños y colaboradores**, comentando que el abuso de antimicrobianos sin una estrategia de terapia dirigida y de-escalamiento terapéutico, impactará de forma deletérea con el pronóstico, favoreciendo la estancia intrahospitalaria prolongada por las infecciones nosocomiales y la asociación a eventos adversos, incluyendo aumento en la mortalidad, como se pudo identificar en el estudio, ya que de 107 pacientes que fallecieron, se identificó que en 102 de estos representando el 95.3% de la mortalidad con exposición a antibióticos y solo 5 casos, representando el 4.7% se observó en aquellos en los que no recibieron algún antibiótico, representado una $p=0.001$ con relevancia estadística y acotando que en los pacientes que sobrevivieron que represento el 58.3% de los casos no se identificó algún beneficio clínico el indicar antibióticos de forma empírica, ya que de estos 80 casos que representa el 53.3% de los egresados utilizo antibiótico y 70 que representa el 46.7% casos de los egresados no utilizo antibiótico, es decir, prácticamente sin alguna relevancia clínica el indicarlo y si asociarla a eventos adversos asociados a los antibióticos.

Por lo anterior, se logró observar la asociación de aumento de mortalidad con el empleo de antibióticos de forma empírica con una $p:<0.001$, además de evidenciar que se observó con mayor frecuencia el desenlace de infección nosocomial multidrogorresistentes y superinfecciones de eventos con el abuso de antibióticos en los pacientes con infección por SARSCoV2.

Se necesita ampliar la muestra para darle impacto estadístico y efecto al uso de antibióticos en infección por SARSCoV2, por lo que se abre una puerta de investigación sugestiva en base a los hallazgos antes mencionados.

Conclusiones

La infección por SARSCov2 es la actual preocupación epidemiológica del mundo, sin contar con un tratamiento antiviral efectivo, solo se cuenta con los tratamientos estándares ya estudiados y aceptados en el mundo como son el uso de esteroides y la anticoagulación y en algunos casos de anticuerpo monoclonal, sin embargo, debatidos y muy cuestionados sobre el uso de antimicrobianos, al proclamarse la mayoría de la literatura como en contra de indicarlos en las etapas tempranas de la enfermedad de COVID 19, al no contar con la evidencia de coinfección bacteriana, mucho debido al tropismo de receptores de ACE y no receptores de ácido siálico como lo son otros virus, por lo que el uso indiscriminado y dogmático de antibióticos de forma empírica en la infección temprana por SARSCoV2 es un factor de asociación para desarrollar infecciones nosocomiales multidrogorresistentes, superinfecciones y aumento en la mortalidad intrahospitalaria. Por lo que debiera ser una indicación guiada y estipulada por el experto en enfermedades infecciosas, con la finalidad de reducir los eventos adversos asociados a la sobreutilización de antibióticos.

REFERENCIAS

1. Timothy M Rawson, Luke SP Moore. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID 19 antimicrobial prescribing. 2020;1–32.
2. Adebisi YA, Alaran AJ, Okereke M, Oke GI, Amos OA, Olaoye OC, et al. COVID-19 and Antimicrobial Resistance: A Review. *Infectious Diseases: Research and Treatment* [Internet]. 2021 Jan 31;14:117863372110338. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/11786337211033870>
3. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Soucy JPR, Westwood D, et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. Vol. 27, *Clinical Microbiology and Infection*. Elsevier B.V.; 2021. p. 520–31.
4. Ghosh S, Bornman C, Zafer MM. Antimicrobial Resistance Threats in the emerging COVID-19 pandemic: Where do we stand? Vol. 14, *Journal of Infection and Public Health*. Elsevier Ltd; 2021. p. 555–60.
5. Martin AJ, Shulder S, Dobrzynski D, Quartuccio K, Pillinger KE. Antibiotic Use and Associated Risk Factors for Antibiotic Prescribing in COVID-19 Hospitalized Patients. *Journal of Pharmacy Practice*. 2021;
6. Mirzaei R, Goodarzi P, Asadi M, Soltani A, Aljanabi H ali abraham, Jeda AS, et al. Bacterial co-infections with SARS-CoV-2. Vol. 72, *IUBMB Life*. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 2097–111.
7. Thelen JM, Buenen AG (Noud), van Apeldoorn M, Wertheim HF, Hermans MHA, Wever PC. Community-acquired bacteraemia in COVID-19 in comparison to influenza A and influenza B: a retrospective cohort study. *BMC Infectious Diseases*. 2021 Dec 1;21(1).
8. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. Vol. 26, *Clinical Microbiology and Infection*. Elsevier B.V.; 2020. p. 1622–9.

-
9. Rothe K, Feihl S, Schneider J, Wallnöfer F, Wurst M, Lukas M, et al. Rates of bacterial co-infections and antimicrobial use in COVID-19 patients: a retrospective cohort study in light of antibiotic stewardship. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2021 Apr 1;40(4):859–69.
 10. Karami Z, Knoop BT, Dofferhoff ASM, Blaauw MJT, Janssen NA, van Apeldoorn M, et al. Few bacterial co-infections but frequent empiric antibiotic use in the early phase of hospitalized patients with COVID-19: results from a multicentre retrospective cohort study in The Netherlands. *Infectious Diseases*. 2021;53(2):102–10.
 11. Calderón-Parra J, Muiño-Miguez A, Bendala-Estrada AD, Ramos-Martínez A, Muñoz-Rubio E, Carracedo EF, et al. Inappropriate antibiotic use in the COVID-19 era: Factors associated with inappropriate prescribing and secondary complications. Analysis of the registry SEMI-COVID. *PLoS ONE*. 2021 May 1;16(5 May).
 12. Evans TJ, Davidson HC, Low JM, Basarab M, Arnold A. Antibiotic usage and stewardship in patients with COVID-19: too much antibiotic in uncharted waters? *Journal of Infection Prevention*. 2021 May 1;22(3):119–25.
 13. O’Kelly B, Cronin C, Connellan D, Griffin S, Connolly SP, McGrath J, et al. Antibiotic prescribing patterns in patients hospitalized with COVID-19: lessons from the first wave. *JAC-Antimicrobial Resistance*. 2021 Apr 8;3(2).
 14. Canto N R, Gijo D, Ruiz-Garbajosa P. Antimicrobial resistance in ICUs: An update in the light of the COVID-19 pandemic. Vol. 26, *Current Opinion in Critical Care*. Lippincott Williams and Wilkins; 2020. p. 433–41.
 15. Schouten J, de Waele J, Lanckohr C, Koulenti D, Haddad N, Rizk N, et al. Antimicrobial stewardship in the ICU in COVID-19 times: the known unknowns. *International Journal of Antimicrobial Agents* [Internet]. 2021 Jul;106409.

-
16. Cantón R. Current microbiological aspects of community respiratory infection beyond covid-19. Vol. 34, Revista Espanola de Quimioterapia. Sociedad Espanola de Quimioterapia; 2021. p. 81–92.
 17. Vaughn VM, Gandhi TN, Petty LA, Patel PK, Prescott HC, Malani AN, et al. Empiric Antibacterial Therapy and Community-onset Bacterial Coinfection in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Multi-hospital Cohort Study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2021 May 18;72(10):e533–41.
 18. van de Pol AC, Boeijen JA, Venekamp RP, Platteel T, Damoiseaux RAMJ, Kortekaas MF, et al. Impact of the covid-19 pandemic on antibiotic prescribing for common infections in the netherlands: A primary care-based observational cohort study. *Antibiotics*. 2021 Feb 1;10(2):1–10.
 19. Rusic D, Vilovic M, Bukic J, Leskur D, Seselja Perisin A, Kumric M, et al. Implications of COVID-19 pandemic on the emergence of antimicrobial resistance: adjusting the response to future outbreaks. Vol. 11, *Life*. MDPI AG; 2021. p. 1–15.
 20. Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-García E, Puerta-Alcalde P, Garcia-Pouton N, Chumbita M, et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021 Jan 1;27(1):83–8.
 21. Lai CC, Chen SY, Ko WC, Hsueh PR. Increased antimicrobial resistance during the COVID-19 pandemic. Vol. 57, *International Journal of Antimicrobial Agents*. Elsevier B.V.; 2021.
 22. Rodríguez-Baño J, Rossolini GM, Schultsz C, Tacconelli E, Murthy S, Ohmagari N, et al. Key considerations on the potential impacts of the COVID-19 pandemic on antimicrobial resistance research and surveillance. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2021 Mar 27;
 23. Musuuza JS, Watson L, Parmasad V, Putman-Buehler N, Christensen L, Safdar N. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and

other pathogens: A systematic review and metaanalysis. PLoS ONE. 2021 May 1;16(5 May).

24. Subramanya SH, Czyż DM, Acharya KP, Humphreys H. The potential impact of the COVID-19 pandemic on antimicrobial resistance and antibiotic stewardship. *VirusDisease*. 2021 Jun 1;32(2):330–7.
25. Founou RC, Blocker AJ, Noubom M, Tsayem C, Choukem SP, Dongen M van, et al. The COVID-19 pandemic: A threat to antimicrobial resistance containment. Vol. 7, *Future Science OA*. Future Medicine Ltd.; 2021.
26. Chong WH, Saha BK, Ananthakrishnan Ramani, Chopra A. State-of-the-art review of secondary pulmonary infections in patients with COVID-19 pneumonia. Vol. 49, *Infection*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021. p. 591–605.
27. Feldman C, Anderson R. The role of co-infections and secondary infections in patients with COVID-19. *Pneumonia*. 2021 Dec;13(1).
28. Karataş M, Yaşar-Duman M, Tünger A, Çilli F, Aydemir Ş, Özenci V. Secondary bacterial infections and antimicrobial resistance in COVID-19: comparative evaluation of pre-pandemic and pandemic-era, a retrospective single center study. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* [Internet]. 2021 Dec 5;20(1):51. Available from: <https://ann-clinmicrob.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12941-021-00454-7>
29. Seaton RA, Gibbons CL, Cooper L, Malcolm W, McKinney R, Dundas S, et al. Survey of antibiotic and antifungal prescribing in patients with suspected and confirmed COVID-19 in Scottish hospitals. *Journal of Infection*. 2020 Dec 1;81(6):952–60.