



HOSPITAL REGIONAL
ALTA ESPECIALIDAD
IXTAPALUCA



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE POSGRADO

HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE
IXTAPALUCA

MORTALIDAD ASOCIADA CON EL USO DE
PROCALCITONINA COMO MARCADOR DE COINFECCIÓN
BACTERIANA EN PACIENTES CON COVID-19

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MEDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA
INTERNA

P R E S E N T A:

DR. JAN KUSCHICK FEHER

Facultad de Medicina



DIRECTORES DE TESIS:
DR. CÁNDIDO FLORES LORENZO

M. en SP. OSCAR URIEL TORRES PAEZ

IXTAPALUCA, ESTADO DE MÉXICO,
2022.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



HOSPITAL REGIONAL
ALTA ESPECIALIDAD
IXTAPALUCA



AUTORIZACIONES

Dr. Gustavo Acosta Altamirano
Director de Planeación, Enseñanza e Investigación.

Dr. Pedro Curi Curi
Responsable de la Unidad de Posgrado.

Dr. Omar Esteban Valencia Ledezma
Responsable de la Subdirección de Enseñanza e Investigación

Dr. Eliseo Perez Silva
Profesor Titular de la Especialidad en Medicina Interna

Dr. Candido Flores Lorenzo
Director de Tesis

M. en SP. Oscar Uriel Torres Paez
Director de Tesis



Índice

1.	Resumen	5
2.	Marco Teórico.....	6
3.	Planteamiento del problema	12
4.	Justificación	13
5.	Objetivos.....	14
6.	Hipótesis.....	15
7.	Análisis y procesamiento de la información	22
8.	Cronograma de actividades.....	23
9.	Recursos	24
10.	Resultados e Interpretación.....	27
11.	Discusión	31
12.	Conclusiones	33
13.	Bibliográficas	34

Agradecimientos

Quisiera agradecer con todo el cariño de mi persona a mi familia que me ha apoyado en estos 4 años de residencia médica, por sus incansables esfuerzos, por verme salir adelante y por ser mi apoyo en los mejores y peores momentos, con especial agradecimiento a mi padre Murilo, mi madre Mina y mi hermano Mark. Todo lo que soy en esta vida se los debo a ellos.

También agradezco a mis amigos que me apoyaron durante toda esta residencia y durante la elaboración de esta tesis y a mis compañeros de residencia y médicos del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca con los que afronté la primera pandemia del siglo XXI, que es, por no caer en hipérbole, un hito histórico.

Dedicatorias

Dedico este trabajo a mi abuela Guillermina de la Torre y a mi gata Luna, ambas partieron de este mundo antes de poder compartirles esta línea de investigación.



1. Resumen

Se ha reportado que los niveles de procalcitonina (PCT) en plasma, funcionan como un marcador de sepsis¹, además de ser útil, para la detección temprana, de complicaciones en las vías respiratorias ocasionadas por COVID-19²; motivo por el cual la evaluación de los niveles de PCT puede ser útil para el seguimiento de un diagnóstico oportuno y dirigido a pacientes positivos a SARS-CoV-2.

Uno de los principales objetivos del presente trabajo fue determinar, en pacientes positivos a COVID-19, la asociación entre la medición de la PCT (medidor indirecto de coinfección) y la defunción, por olas pandémicas (primera y segunda ola) durante 2020 – 2021, en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca (HRAEI), en México. Para ello, se realizó un estudio transversal retrospectivo, en 1,749 pacientes mayores a 18 años que ingresaron al HRAEI con el diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2, corroborado por PCR RT, y que recibieron manejo para coinfección bacteriana.

Los datos fueron analizados, con U de Mann Whitney, y se encontró, que los niveles de PCT plasmáticos fueron similares en ambas olas, posiblemente en relación con el proceso infeccioso y/o inflamatorio generado por la interacción entre proteínas virales del SARS-CoV-2 y el sistema inmunitario³⁸ y no debido a una coinfección concomitante. Con respecto a las defunciones, se detectó que el tratamiento con cefalosporina se asoció al aumento de la mortalidad en ambas olas³⁹. De acuerdo con el análisis realizado en el presente trabajo, el efecto de la antibioticoterapia secundaria se relacionó con mayor mortalidad en pacientes con procalcitonina elevada. No obstante, se requieren más estudios para analizar el



efecto de la duración de tratamiento, sus efectos y así descartar otras variables para determinar una relación causal con mayor objetividad.

2. Marco Teórico

Las neumonías son infecciones pulmonares comúnmente valoradas por médicos. Pueden contraerse en la comunidad, y ser a su vez de diferente estirpe etiológica, primordialmente de origen bacteriano y viral, si bien hay series que informan hasta 63% de la segunda etiología²⁶.

De reciente importancia destaca la infección pulmonar por el virus de SARS CoV 2, un virus novedoso que se relacionó con un brote en la provincia de Hubei en China, con posterior evolución a epidemia en dicho país y, ulteriormente, una pandemia a nivel mundial²⁷. El SARS CoV 2 es un beta-coronavirus, cuyo análisis filogenético comparten el virus SARS CoV y otros coronavirus relacionados. Se postula que ocurrió una posible transmisión a partir de un animal huésped, teniéndose como sospecha principal a los murciélagos, reservorio natural de beta-coronavirus, con otro animal intermedio no identificado que facilitó la posterior transmisión a humanos²⁸.

El virus del SARS CoV 2 ingresa al intersticio pulmonar por medio de un receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 a nivel del epitelio del tracto respiratorio, iniciando una replicación que viaja a través del tracto respiratorio, generando así la sintomatología respiratoria que lo caracteriza^{28, 29}.

Las manifestaciones sintomáticas que genera dicha infección incluyen fiebre, tos, disnea, cefalea, hiposmia, hipogeusia, y diarrea, entre otros, y pueden a la par, en pacientes selectos, causar un síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, sepsis, choque séptico e infecciones secundarias³⁰.



El desarrollo de las complicaciones secundarias se asocia más a pacientes con ciertas características como lo son mayor edad, mayor carga sintomática, comorbilidades como la hipertensión arterial sistémica y parámetros de laboratorio más elevados como lo son leucocitosis, neutrofilia, linfopenia, elevación de procalcitonina y proteína C reactiva²³.

Esto guarda relevancia al analizar el perfil epidemiológico en pacientes fallecidos en México por COVID-19, lo cual comprende 342 845 defunciones estimadas hasta el 17 de agosto de 2022, de las cuales 61% fueron en varones. De estos, 44.22% padecían hipertensión, 36.7% padecían diabetes y 20.59%, obesidad³¹.

Las coinfecciones bacterianas por neumonías de etiología viral se han caracterizado adecuadamente y elevan la mortalidad en los pacientes que la padecen³². No obstante, las coinfecciones bacterianas por neumonía por SARS Cov 2 19 se informan en menor de 4% de casos reportados, aunque existe la perspectiva de iniciar tratamiento en breve, dado que los pacientes con coinfección suelen presentar cuadros más graves de COVID-19 y, por ende, padecen mayor mortalidad^{33,34}.

La importancia de determinar si los pacientes requieren tratamiento antibiótico para coinfección bacteriana o no es importante, pues el uso inadecuado de antibióticos en el contexto de neumonía por COVID19 grave produce mayor mortalidad en los pacientes que no ameritaban tratamiento antibiótico³⁵.

Por consiguiente, se requiere un diagnóstico rápido y eficaz para determinar si debe iniciarse o no una terapéutica dirigida. Para ello se debe emplear clínica apoyada por gabinete, que incluya varios marcadores bioquímicos, como la procalcitonina.



La procalcitonina (PCT) es un polipéptido precursor de la calcitonina, que se produce en las células C de la tiroides. Se encuentra en individuos sanos en niveles plasmáticos de 0.1ng/ml [13.17](#). Se libera principalmente por medio de dos mecanismos. Uno de ellos es en respuesta a toxinas bacterianas, como el lipopolisacárido (uno de los componentes de la pared celular más importante en patógenos gramnegativos) y el otro se observa en respuesta a mediadores proinflamatorios, como el IL-6 y el TNF- α [4.9.6](#).

Una de las ventajas de usar la PCT es su rápida producción, además de que tiene mayor vida media y estabilidad en sus concentraciones plasmáticas en pacientes con infecciones graves [4.5.9](#).

El análisis de los niveles de la PCT se ha utilizado recientemente en la discriminación de infecciones causadas por agentes gramnegativos (enterobacterias) [5.17.19](#), y estos niveles se han encontrado cuatro veces más elevados en pacientes graves positivos a COVID-19, que en pacientes moderados, y ocho veces más elevados en pacientes críticos en comparación con los que se encuentran graves [9](#).

Este tipo de infecciones bacterianas es una de las causas principales de mortalidad y morbilidad en pacientes hospitalizados [6.21](#). Por esta razón, la interpretación adecuada de la PCT puede representar un reto, puesto que el uso de este marcador no posee una estandarización para el valor de corte positivo en el tratamiento con antibióticos [6.17](#).

De manera general, se ha visto que, en pacientes sin comorbilidad específica, la prueba para encontrar un incremento en los niveles de PCT es positiva, reportando valores superiores a 0.25ng/ml, lo cual sugiere la administración de antibióticos, de manera similar a los pacientes que presentan valores de PCT mayores de 0.5 ng/mL [11,13.14](#).



En este sentido, se ha sugerido que la administración de antibióticos basados en las concentraciones de PCT menores a 0.25 ng/ml se debe suspender en este tipo de situaciones.[14,18](#).

En la práctica clínica, existen factores a considerar, para optimizar la precisión diagnóstica, cuando se utiliza la prueba para verificar los niveles de PCT. Una de ellas es el empirismo⁷, en función de la población de pacientes que presentan casos positivos a SARS-CoV-2, con el fin de apoyar su pronto establecimiento terapéutico y su posterior evaluación^{7,9}.

Basados en los tratamientos que se llevaban a cabo en Europa, la terapéutica adecuada para combatir el virus SARS-CoV-2 fue todo un reto, pues era necesario determinar en qué momento de la enfermedad podía ser efectiva cada medida propuesta⁷ y qué tipo de coinfecciones podrían estar presentes en el paciente^{4,11,16}.

El análisis de los niveles de la PCT en plasma, como biomarcador, debe considerarse una herramienta para la comprensión del diagnóstico, de la etiología, de la progresión y de los resultados obtenidos, con objeto de establecer un régimen para el tratamiento adecuado^{7,8}. Sin embargo, esto se encuentra a discusión, debido a las inconsistencias que se han encontrado, en cuanto al uso de la PCT en pacientes con desenlace mortales^{22, 23}.

Una de las razones más importantes para no apegarse a los protocolos de terapia antibiótica guiada, por elevación de PCT en pacientes con sospecha de infección de las vías respiratorias inferiores, fue la creencia difundida de que había una infección bacteriana, a pesar de que las concentraciones de PCT eran bajas⁸.

Así mismo se ha mostrado que otra de las limitaciones a considerar sobre la elevación de la PCT a nivel sanguíneo, es que la PCT también se eleva cuando



existe un estado de inflamación exagerado^{19,21,25}. Además, en pacientes con insuficiencia cardiaca, la descompensación aguda y la neumonía pueden producir los mismos signos y síntomas (disnea, malestar general, hallazgos radiológicos), o estar presentes al mismo tiempo ^{3,4}.

Un análisis multicéntrico encontró que las concentraciones de la PCT se encuentran más elevadas en pacientes con insuficiencia cardiaca compensada, en comparación con pacientes sanos, y que la ligera elevación de este marcador guarda mayor relación con la descompensación de la insuficiencia cardiaca que con la infección^{4,21,23}.

No obstante, en la mayor parte de los estudios sobre los niveles de PCT, la terapia guiada por PCT establece recomendaciones y protocolos, principalmente para la suspensión de estos cuando las concentraciones de procalcitonina han disminuido en 80-90% o se encuentran por debajo de 0.5 ng/mL^{2, 3,17}.

En este caso, es importante realizar mediciones seriadas cada 24-72 horas, especialmente en pacientes en que el deterioro clínico persiste sin haberse iniciado los antibióticos, puesto que las concentraciones de PCT pueden encontrarse falsamente negativas en el contexto de una enfermedad temprana o infección local^{4,17}. En este sentido, se ha reportado en varios estudios que las concentraciones de PCT se elevan rápidamente en las primeras 2 a 6 horas, y alcanzan un pico máximo desde las 6 a 24 horas durante las infecciones bacterianas graves^{9,17}.

Con respecto al inicio del tratamiento con antibióticos, se sabe que la administración innecesaria se asocia a un incremento de resistencia bacteriana, al costo de la atención médica y a la incidencia de los efectos adversos relacionados con su administración, en relación con las resistencias individuales bacterianas a nivel individual y poblacional⁸. La probabilidad de encontrar patógenos resistentes



HOSPITAL REGIONAL
ALTA ESPECIALIDAD
IXTAPALUCA



aumenta más de dos veces en los pacientes que han recibido antibioticoterapia de manera reciente¹⁰.

Guarda relevancia limitar estas exposiciones, dado que el cambio de la microbiota mediante la administración prolongada de antibióticos a temprana edad se relaciona con enfermedades como artritis idiopática juvenil, enfermedad celiaca, enfermedad inflamatoria intestinal, diabetes y alergias alimenticias¹⁸.

La importancia del uso de PCT como biomarcador radica en que los niveles séricos permiten una evaluación precoz para iniciar antibióticos y usarlos en los pacientes, y así evitar la mortalidad en enfermedades como la neumonía producida por SARS-CoV-2².



3. Planteamiento del problema

¿Repercute el uso de procalcitonina sobre la mortalidad, al emplearse como marcador para coinfección bacteriana en neumonía por SARS-CoV-2 en pacientes del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca?

Durante la pandemia por SARS-CoV-2, ciertos pacientes con neumonía mostraban elevación de PCT al ingreso hospitalario y, consecuentemente, fueron tratados como pacientes con coinfección viral y bacteriana.

Se han realizado estudios clínicos en pacientes con neumonía que han demostrado elevación de PCT, la cual se empleó como guía para el manejo y tratamiento con antibióticos^{7,9}. Es importante determinar si el patógeno es bacteriano o no, ya que iniciar tratamiento antibiótico a la brevedad repercute de manera favorable en el pronóstico del paciente. No obstante, el uso inadecuado de antibióticos expone al paciente a fármacos innecesarios cuyos efectos adversos pueden ocasionar complicaciones, así como fomentar el desarrollo de microorganismos multidrogo resistentes.

En estudios posteriores realizados durante la pandemia, se documentó la elevación de PCT por SARS-CoV-2, sin presencia de coinfección bacteriana, que a la par le conferían un peor pronóstico a los pacientes, ya que el uso inadecuado de antibióticos repercute sobre la mortalidad de los pacientes con neumonía por SARS-CoV-2⁹.

Por lo anterior, es de suma importancia conocer qué consecuencias tuvo el uso de antibióticos en pacientes con PCT elevada, por neumonía por SARS-CoV-2.



4. Justificación

Se sabe que la PCT, es un biomarcador que ayuda a predecir la coinfección bacteriana, coadyuvando así al manejo temprano con antibioticoterapia empírica, asociado a los microorganismos que se encuentran con mayor frecuencia en este tipo de patologías, además de que diversos autores mencionan que las mediciones de la PCT permiten determinar la duración o suspensión del tratamiento^{4,24}. De acuerdo con la evidencia científica existente, no es suficiente utilizar los niveles séricos de PCT para determinar si existe o no una infección bacteriana aunada a la viral para el inicio oportuno de la antibioticoterapia⁷.

Desde el inicio de la pandemia por COVID-19 se requirió un tipo de biomarcador que pudiera establecer el inicio de tratamiento antibiótico, considerando una posible coinfección bacteriana. La PCT, por sus características, fue utilizada como biomarcador para determinar el tratamiento a seguir en casos de neumonía crítica por SARS-CoV-2, incluso en ausencia de una coinfección bacteriana. Se ha demostrado en diversos estudios que los niveles elevados de este biomarcador se asocian significativamente con la gravedad por COVID-19, quintuplicando el riesgo de infección grave, en comparación con los casos con PCT menor a 0.5 ng/dL⁸. Subsecuente a estos estudios, se ha propuesto que la infección viral puede desencadenar la elevación de la PCT a través de una mayor expresión de la IL-6 e IFN- γ ¹⁰.

Por consiguiente, es estudiar de manera concreta cuál fue el efecto de este uso de marcador en los pacientes hospitalizados.



5. Objetivos

General

Determinar, en pacientes con COVID-19 la asociación entre la medición de procalcitonina (medidor indirecto de coinfección) y defunción, por olas pandémicas (primera y segunda ola) durante 2020 – 2021, en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca (HRAEI), en México.

Específicos

1. Describir las características clínicas de los pacientes incluidos con COVID-19 en la primera y segunda ola.
2. Reportar mortalidad en pacientes con procalcitonina elevada en pacientes hospitalizados en el HRAEI en la primera y segunda ola.
3. Evaluar la posible asociación de mortalidad y el uso de antibióticos al ingreso en pacientes con procalcitonina elevada, que fueron hospitalizados en el HRAEI en la primera y segunda ola.
4. Comparar la mortalidad y el uso de antibióticos al ingreso, en pacientes con procalcitonina elevada hospitalizados en el HRAEI en la primera y segunda ola.



6. Hipótesis

La mortalidad es menor en pacientes hospitalizados por neumonía por SARS-CoV-2 en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, que recibieron manejo para coinfección bacteriana, con base en el análisis de procalcitonina elevada ($>0.5\text{ng/ml}$) al ingreso.

La medición temprana de procalcitonina en pacientes con infección bacteriana y SARS-CoV-2 ayuda a elegir el mejor tratamiento empírico, impactando así en la mortalidad de los pacientes hospitalizados en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca.

Metodología

Estudio transversal retrospectivo del periodo 2020 – 2021 de pacientes mayores a 18 años que ingresaron con el diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2, determinado por prueba PCR-RT para SARS-CoV-2, POSITIVA, al piso de Medicina Interna y/o Terapia Intensiva de Adultos y que recibieron manejo para coinfección bacteriana (inicio de tratamiento antimicrobiano sola o combinada), con determinación de estancia intrahospitalaria, antibiótico empleado al ingreso y desenlace primario (defunción).

Tipo de estudio

Se realizó un estudio observacional, tipo transversal retrospectivo.

Población en estudio

Se estudiará a pacientes mayores de 18 años, que ingresaron con el diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2 (confirmado por PCR- RT) a las áreas

de Medicina Interna y Unidad de Cuidados Intensivos y que recibieron antibioticoterapia empírica por coinfección bacteriana.

Tamaño de la muestra

Muestra no probabilística por conveniencia; pacientes con COVID-19 que hayan sido hospitalizados en Medicina Interna y/o Unidad de Cuidados Intensivos durante la primera y segunda ola pandémica en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca (HRAEI).

Criterios de inclusión:

1. Pacientes del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, mayores de 18 años que hayan sido ingresados al área de Medicina Interna y Unidad de Cuidados Intensivos.
2. Pacientes que hayan cursado con neumonía por SARS-CoV-2, confirmada por PCR-RT.
3. Pacientes que cuenten con información completa de las variables de interés, siendo éstas: tiempo de estancia hospitalaria, antibiótico empleado al ingreso y niveles de procalcitonina al ingreso.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes mayores de 18 años en los cuales se haya confirmado neumonía por: influenza, VSR, o algún otro virus, incluida la neumonía bacteriana, y en la cual se haya descartado COVID-19.
2. Pacientes mayores de 18 años que no hayan sido hospitalizados de primera instancia a cargo del servicio de Medicina Interna o Unidad de Terapia Intensiva.

3. Pacientes menores de 18 años
4. Pacientes con prueba PCR RT para SARS Cov 2 negativa



Operacionalización de las Variables

<i>Nombre de la Variable</i>	<i>Definición Operativa</i>	<i>Categorías</i>	<i>Valores</i>
Edad	Tiempo de vida en años cumplidos.	Cuantitativa discreta	Años cumplidos a la fecha del inicio de signos y síntomas.
Sexo	Características biológicas que definen a la mujer y al hombre.	Cualitativa Nominal	Hombre Mujer
Diabetes Mellitus	Comorbilidad descrita como si o no en la variable Diabetes.	Cualitativa Nominal	0. No 1. Sí
Hipertensión Arterial Sistémica	Comorbilidad descrita como si o no en la variable Hipertensión del caso.	Cualitativa Nominal	0. No 1. Sí
Enfermedad Renal Crónica	Comorbilidad descrita en la variable Enfermedad Renal Crónica del caso.	Cualitativa Nominal	0. No 1. Sí
Hepatopatía Crónica	Comorbilidad descrita en la variable Hepatopatía Crónica del caso.	Cualitativa Nominal	0. No 1. Sí



<i>Nombre de la Variable</i>	<i>Definición Operativa</i>	<i>Categorías</i>	<i>Valores</i>
Enfermedad Reumática	Comorbilidad descrita en la variable Enfermedad Reumática del caso.	Cualitativa Nominal	0. No 1. Sí
VIH/Sida	Comorbilidad descrita en la variable VIH/SIDA del caso tomado.	Cualitativa Nominal	0. No 1. Sí
Obesidad	Comorbilidad descrita en la variable obesidad del caso tomado.	Cualitativa Nominal	0. No 1. Sí
Enfermedad Endócrina	Comorbilidad descrita en la variable Enfermedad Endocrinológica del caso tomado	Cualitativa Nominal	0. No 1. Sí
Ninguno	Caso que no cuente con ningún tipo de comorbilidad diagnosticada al momento del ingreso a la unidad.	Cualitativa Nominal	0. No 1. Sí
Enfermedad Pulmonar	Comorbilidad descrita en la variable Enfermedad Pulmonar del caso tomado	Cualitativa Nominal	0. No 1. Sí



<i>Nombre de la Variable</i>	<i>Definición Operativa</i>	<i>Categorías</i>	<i>Valores</i>
Enfermedad Hematológica	Comorbilidad descrita en la variable Enfermedad Hematológica del caso tomado	Cualitativa Nominal	0. No 1. Sí
Enfermedad Cardíaca No Hipertensiva	Comorbilidad descrita en la variable Enfermedad Cardíaca no Hipertensiva del caso tomado.	Cualitativa Nominal	0. No 1. Sí
Otro	Caso que no cuenta con ninguna de las comorbilidades enlistadas en el catálogo, pero que tiene otro tipo de comorbilidades (oncológicas, etc.)	Cualitativa Nominal	0. No 1. Sí
Ola Covid	Se refiere a las Semanas epidemiológicas (SE) que abarcan la primera ola (SE 22 a la 32 2020) y la segunda ola (SE 48 2020 a 8 2021)	Cualitativa Ordinal	Primera Ola Segunda Ola
Antibiótico al Ingreso	Referencia a la administración de algún tipo de antibiótico al ingreso a la unidad de	Cualitativa Nominal	0. No 1. Sí



<i>Nombre de la Variable</i>	<i>Definición Operativa</i>	<i>Categorías</i>	<i>Valores</i>
	atención		
Procalcitonina	Niveles de PCT en sangre, marcadas como ng/ml.	Cuantitativa Continua	Valor
Pct Positiva	Niveles de PCT > 0.5 ng/ml	Cualitativa Nominal	0. No 1. Sí
Intubado	Información tomada de la base de datos, que hacer referencia al uso de Ventilación Mecánica Asistida.	Cualitativa Nominal	0. No 1. Sí
Estancia Hospitalaria	Días en los que el paciente estuvo hospitalizado para la observación de su evolución clínica.	Cuantitativa Discreta	Número de días, establecido por la hoja de egreso hospitalario de cada paciente.
Defunción	Característica que diferencia entre un caso vivo y un fallecido.	Cualitativa Nominal	0. No 1. Sí

7. Análisis y procesamiento de la información

Análisis Estadísticos:

Para cada paciente se calculó la media de la edad. Para las variables: procalcitonina, leucocitos, neutrófilos absolutos, linfocitos absolutos y días de estancia intrahospitalaria se obtuvieron mediana y valores máximos y mínimos. Para las variables categóricas se calcularon porcentajes. Para obtener evidencias de si existían diferencias por cada ola, se realizaron pruebas de diferencia de medias y diferencia de suma de rangos (de U de Mann Whitney) para las variables cuantitativas; para las variables cualitativas se usó la prueba Chi-2.

Evaluación de la procalcitonina:

Para evaluar la procalcitonina como factor de predicción de la mortalidad, previa elección de variables de mayor evidencia estadística, utilizamos modelos de regresión logística. Las covariables que se incluyeron en el modelo fueron: edad, linfocitos absolutos y días de estancia intrahospitalaria. En el modelo se incluyeron además las distribuciones de sexo, cefalosporina, macrólido, diabetes mellitus, hipertensión arterial crónica, enfermedad renal crónica, obesidad e intubación. En todas se usó como referencia la ausencia del evento.

Las asociaciones que resultaron de este modelo se presentaron como razón de momios con intervalos de confianza al 95%. Usamos la versión Stata 16.1 (Stata Corp LP, College Station, TX, USA).



8. Cronograma de actividades

Año/Mes	2021			2022					
	CT	OV	IC	ENE	FEB	MAR	BR	MAY	JUN
Revisión de la literatura									
Elección del tema									
Elaboración del protocolo									
Presentación al Comité Académico de Investigación									
Presentación al Comité de Ética									
Obtención de datos									
Análisis de la información									
Desarrollo de tesis (Resultados, discusión y conclusión)									
Entrega de tesis									



HOSPITAL REGIONAL
ALTA ESPECIALIDAD
IXTAPALUCA



9. Recursos

Recursos humanos

Investigador principal: Dr. Jan Kuschick Fehér, Residente de Cuarto Año de la especialidad de Medicina Interna, del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, Red Nacional de Institutos de la Secretaría de Salud, México.

Profesor titular: Eliseo Pérez Silva, médico internista/endocrinólogo, titular de Medicina Interna, jefe de servicio de Medicina Interna

Directores de tesis: Dr. Cándido Flores Lorenzo y M. en S.P. Oscar Uriel Torres Páez

Recursos Materiales

Se requieren para este estudio:

- Equipo de cómputo portátil
- Paquetería de Microsoft Office 365
- Paquete de Análisis Estadístico: Stata 16.

Recursos Financieros

Financiamiento: Beca otorgada por el Programa de Residencias Médicas de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

Aspectos éticos y de bioseguridad

El presente trabajo está basado en los principios fundamentales de la ética de la investigación, siendo éstas: respeto por las personas, reconocimiento de su



dignidad y el principio de protección de cada una de ellas; así como la no maleficencia, ya que los riesgos al realizar esta investigación son nulos y tienen como objetivo principal generar nuevo conocimiento.

Es de importancia mencionar que, de acuerdo con los principios establecidos por el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación, en su título quinto, Investigación para la Salud, capítulo único, artículo 100, se menciona que “la investigación deberá adaptarse a los principios científicos y éticos que justifiquen la investigación médica, especialmente en lo que se refiere a su posible contribución a la solución de problemas de salud y al desarrollo de nuevos campos de la ciencia médica”. Y, de acuerdo con el nivel de riesgo que se maneja en este mismo reglamento, se establece que este proyecto se considera una investigación sin riesgo; dado que, sólo se obtendrán datos de una fuente secundaria (expediente clínico electrónico), sin contacto con las personas.

Por otra parte, de acuerdo con la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados, en el Artículo 3, numeral XI, “Los datos Personales se refieren a cualquier información concerniente a una persona física e identificada o identificable. Se considera que una persona es identificable cuando su identidad puede determinarse directa o indirectamente a través de cualquier información”.

De acuerdo con el Artículo 3, en sus numerales:

a) XIV, en donde se menciona que “los Documentos de seguridad son un instrumento que describe y da cuenta de manera general sobre las medidas técnicas, físicas y administrativas adoptadas por el responsable para garantizar la confidencialidad, integridad y disponibilidad de los datos personales que lo posee”.

b) XXI: “Las medidas de seguridad administrativas son las políticas y procedimientos para la gestión, soporte y revisión de la seguridad de la información a nivel organizacional, la identificación, clasificación y borrado seguro de la información, así como la sensibilización y capacitación del personal, en material de protección de datos personales.”

Es por tales motivos que, para hacer cumplir dicha ley en su artículo 3, con los numerales ya mencionados, es necesario aclarar que los datos se utilizan sin especificar los nombres de los sujetos de investigación, lo que garantiza la confidencialidad de los mismos. Por otra parte, la base de datos se resguardará en el equipo de cómputo personal del titular de esta investigación, el cual cuenta con contraseña para el inicio de sesión. El archivo así mismo está nombrado con un título no sugerente a “base de datos” y cuenta con una contraseña adicional en el documento utilizado, lo cual garantiza la confidencialidad de la información.

Finalmente, el investigador titular se compromete a presentar los datos con la mayor veracidad y responsabilidad. Adicionalmente, los datos utilizados en esta investigación serán de uso exclusivo para el cumplimiento de los objetivos de la misma.

Infraestructura

Expediente electrónico del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca (SALUDNESS), computadora portátil y red de internet intrahospitalaria

Productos esperados

Tesis de graduación de Medicina Interna, base de datos de pacientes, contenido para publicaciones futuras.

10. Resultados e Interpretación.

Se contó con una muestra de 1,749 pacientes con diagnóstico de COVID-19, que fueron ingresados a hospitalización y/o al área de Terapia Intensiva de Adultos. De estos, 803 (46.15%) fueron registrados durante la primera ola (SE 22 a 38 de 2020), y 937 (53.8%) tuvieron registro en la segunda ola (SE 48 de 2020 a 08 de 2021).

Se encontró la que media de edad fue de 57.8 años de los pacientes con PCT positiva, que fallecieron (457), mientras que en quienes tuvieron PCT positiva del grupo que no falleció (1,283), la media de edad fue de 52.9 años, observándose una diferencia de casi 5 años entre ambos grupos. Al realizar un T-test concluimos que la media de las edades para ambos grupos es diferente; es decir, a mayor edad, más posibilidad de morir.

De los 1,749 pacientes; 601 (34.5%) tuvieron PCT positiva y 327 (40.7%) se registraron durante la primera ola, mientras que en la segunda ola fueron 274 (29.2%). De estos 601 pacientes; 227 (37.8%) no contaban con ningún tipo de comorbilidad al ingreso a la unidad, 124 (20.7%) tenían DM e HAS; 84 (14%) tenían DM; 84 (14%) padecían de HAS y 22 (3.7%) tenían DM, HAS y ERC.

De los 601 pacientes con PCT positiva: 457 (46.8%) fallecieron. De estas defunciones; 248 (64.27%) se registraron en la primera ola y 209 (45.73%) en la segunda ola, observándose una mayor mortalidad durante la primera ola.

Por lo anterior, la muestra final fue de 457 pacientes.

El resumen de las covariables de interés para este total, descritas según la correspondiente ola pandémica, se muestra en el **Cuadro 1**.



Cuadro 1. Características de la muestra de pacientes con COVID-19 que fallecieron y que tuvieron una medición de procalcitonina positiva por ola pandémica en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca (HRAEI), México durante el período mayo 2020 a febrero 2021

Variables	Primera ola n=248 (54.2 %)	Segunda ola n=209 (46.8) %	Valor p
SEXO, NO. (%)			
MASCULINO	189 (76.2)	145 (69.3)	0.101
EDAD, media y DE	56.16 (13.82)	59.89 (12.94)	<0.005
ANTIBIÓTICO, NO. (%)			
SÍ	248 (100)	135 (64.6)	<0.001
CEFALOSPORINA, NO (%)			
SÍ	123 (46.60)	96 (71.1)	<0.001
MACROLIDO, NO. (%)			
SÍ	229 (92.3)	28 (20.74)	<0.001
FLUOROQUINOLONA, NO. (%)			
SÍ	0 (0)	8 (6)	<0.001
SULFONILUREA, NO (%)			
SÍ	0 (0)	3 (2)	0.018
CARBAPENEMICO, NO. (%)			
SÍ	7 (3)	18 (13.33)	<0.001
IMIDAZOL, NO (%)			
SÍ	2 (0.8)	2 (1.48)	0.593
HISTOQUIMICO*			
LEUCOCITOS*	14.3 (0.7 – 200.9)	13.6 (3.6-43.3)	0.17
NEUTROFILOSABSOLUTOS*	12.55 (0.038– 36.67)	11.9 (1.39- 36.3)	0.72
LINFOCITOS ABSOLUTOS*	0.75 (0.09 – 16.8)	0.54 (0-4.3)	<0.001
PCT*	1.465 (0.5 – 390)	1.4 (0.5- 181.5)	0.333
ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA (DÍAS)	4 (1 – 98)	6 (1-73)	0.033
INTUBADO, NO (%)			
SÍ	115 (46.4)	85 (40.8)	0.238
VIDRIO DESLUSTRADO, NO (%)			
SÍ	233 (94.3)	201 (98)	<0.005
CONSOLIDACIONES, NO (%)			
SÍ	226 (91.5)	184 (89.76)	0.525
DERRAME PLEURAL, NO (%)			
SÍ	24 (9.7)	20 (9.7)	0.899
NÓDULOS, NO (%)			
SÍ	30 (12.15)	5 (2.4)	<0.005
DIABETES MELLITUS, NO (%)			
SÍ	84 (33.9)	94 (44.98)	<0.005
HIPERTENSIÓN ARTERIAL CRÓNICA, NO (%)			
SÍ	14 (32.2)	86 (41.15)	<0.005
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA, NO (%)			
SÍ	14 (5.62)	11 (5.26)	0.889
HEPATOPATÍA CRÓNICA, NO (%)			
SÍ	0 (0)	1 (0.48)	0.275
ENFERMEDAD REUMÁTICA, NO (%)			
SÍ	3 (1.21)	2 (0.96)	0.756
VIH, NO (%)			
SÍ	1 (0.40)	0 (0)	0.358
OBESIDAD, NO (%)			
SÍ	57 (22.3)	6 (2.83)	<0.001

*Estimación de diferencia de medianas a partir de la prueba de U de Mann Whitney (valor mínimo y máximo) <0.05, estadístico X² de Pearson para las variables categóricas; <0.05



En el modelo de regresión logística en donde se comparan las personas que fallecieron (por ola pandémica) (**Cuadro 2**) se observó que la procalcitonina positiva se asoció a mayor número de defunciones en ambas olas. El efecto fue incluso similar (RM 3.7 IC95% 2.5, 5.40; primera ola) (RM 3.71 IC95% 1.82, 7.55; segunda ola). La edad tuvo un efecto positivo; es decir, el efecto fue similar para ambas olas (RM 1.03 IC95% 1.02, 1.05; primera ola) (RM 1.05 IC95% 1.02, 1.08; segunda ola).

El uso de cefalosporinas se mostró como un factor asociado positivamente al fallecimiento, lo cual se observa para ambas olas. Sin embargo, para la segunda ola el efecto es aún mayor (RM 1.71 IC95% 1.15, 2.53; primera ola) y (RM 4.5 IC95% 2.07, 9.74; segunda ola). Llama la atención el efecto que presentó el uso de macrólidos, que se observa con una asociación positiva para la primera ola, mientras que para la segunda su efecto de asociación es negativo (RM 2.03 IC95% 1.08, 3.85; primera ola) y (RM 0.28 IC95% 0.12, 0.60; segunda ola).

Por otra parte, el sexo femenino presentó un efecto de asociación negativa para la defunción por COVID-19, en tanto que el efecto es similar para ambas olas (RM 0.58 IC95% 0.39, 0.85; primera ola) y (RM 0.28 IC95% 0.71, 1.54; segunda ola). Los días de estancia intrahospitalaria presentaron un efecto negativo para ambas olas (RM 0.98 IC95% 0.91, 0.95; primera ola) (RM 0.89 IC95% 0.85, 0.93; segunda ola). Los pacientes que requirieron manejo avanzado (intubación) presentaron los mayores efectos de asociación en este modelo de regresión logística (RM 20.98 IC95% 11.51, 35.21; primera ola) (RM 16.59 IC95% 6.13, 44.83; segunda ola).



Cuadro 2. Relación de pacientes con COVID-19 que fallecieron (por ola pandémica) en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca (HRAEI), México durante el período mayo 2020 a febrero 2021

		Primera ola OR (IC95%) N=795	Segunda ola OR (IC95%) N=276
PROCALCITONINA	NEGATIVA	REF	REF
	POSITIVO	3.7 (2.5, 5.40) *	3.71 (1.82, 7.55) *
SEXO	MASCULINO	REF	REF
	FEMENINO	0.58 (0.39, 0.85) *	0.71 (0.33, 1.54)
EDAD		1.03 (1.02, 1.05) *	1.05 (1.02, 1.08) *
CEFALOSPORINA	NO	REF	REF
	SÍ	1.71 (1.15, 2.53) *	4.50 (2.07, 9.74) *
MACROLIDO	NO	REF	REF
	SÍ	2.03 (1.08, 3.85) *	0.28 (0.12, 0.60) *
DIABETES MELLITUS	NO	REF	REF
	SÍ	1.48 (0.98, 2.24)	0.54 (0.25, 1.2)
HIPERTENSIÓN ARTERIAL CRÓNICA	NO	REF	REF
	SÍ	0.95 (0.62, 1.44)	0.95 (0.62, 1.44)
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA	NO	REF	REF
	SÍ	1.17 (0.41, 3.36)	2.60 (0.22, 29.5)
OBESIDAD	NO	REF	REF
	SÍ	1.29 (0.84, 1.99)	-
LINFOCITOS ABSOLUTOS		0.91 (0.74, 1.10)	1.17 (0.64, 2.12)
ESTANCIA INTRAHOSOPITALARIA		0.92 (0.91, 0.95) *	0.89 (0.85, 0.93) *
INTUBACIÓN	NO	REF	REF
	SÍ	20.13 (11.51, 35.21) *	16.59 (6.13, 44.83) *

Regresión logística IC95%, intervalo de confianza al 95 %* P <0.05. REF, valor de referencia.



11. Discusión

Hubo una variación en el estudio de pacientes entre la primera y segunda ola, según las características demográficas que presentó cada uno de los individuos, dadas las numerosas intervenciones epidemiológicas, diagnósticas y terapéuticas que hubo durante este periodo estudiado.

Cabe destacar que, a pesar de todas las anteriores variables, los niveles de PCT se mostraron equiparables en ambas olas, dando pauta a sospechar que la elevación sostenida posiblemente se relacione más con el proceso infeccioso y/o inflamatorio generado por SARS CoV 2 y no con una coinfección concomitante.

En este sentido, se ha incluso postulado que la elevación de la PCT, puede deberse exclusivamente a una respuesta inmunológica, derivada de la infección por SARS-CoV-2, consecuencia la interacción entre proteínas virales y el sistema inmunitario³⁸.

Como previamente se ha descrito en la literatura, la elevación de PCT guarda relación con un peor desenlace, reportándose mayor mortalidad en el grupo al que le fueron medidos los niveles de la PCT en plasma sanguíneo, indistintamente de la ola de la pandemia, en la que se dio la infección.

Esto resulta en particular relevante, dado que durante este periodo de tiempo se observaron los resultados preliminares del estudio RECOVERY, que normó la terapéutica inicial efectiva en el tratamiento para la neumonía por SARS-CoV-2 grave, mismo que incluye el uso de esteroides de depósito para reducir la respuesta inflamatoria, según lo reportado³⁶. Además se corroboró mayor aumento en la mortalidad, en pacientes graves, con factores como mayor edad y en estado de ventilación mecánica.



HOSPITAL REGIONAL
ALTA ESPECIALIDAD
IXTAPALUCA



Se observó también, concordante con la literatura, que el uso de cefalosporina al ingreso hospitalario presentaba mayor índice de mortalidad en los pacientes, en ambas olas³⁹. No obstante, según estos resultados, se sugería el uso de otro tratamiento más seguro, como los macrólidos; no por su efecto antibiótico, sino antes bien por el efecto inmunomodulador sobre el virus que se conocía *in vitro*³⁷.

Al ser retrospectivo, el estudio cuenta con varias limitantes, como un sesgo de selección debido a que los pacientes con COVID-19 grave tuvieron inherentemente mayor riesgo de defunción. El seguimiento del tratamiento antibiótico, en un análisis longitudinal, sería también de gran utilidad para verificar el efecto de la toma completa de dosis, así como el uso de otros medicamentos, que fueron administrados como complemento durante la hospitalización del paciente, y que pudieron actuar como variables de confusión.

12. Conclusiones

Se documentó que durante las semanas epidemiológicas 22 a la 32 del 2020 y de las semanas epidemiológicas 48, 2020, 601 pacientes con neumonía por SARS CoV 2 tuvieron PCT elevada, de los cuales falleció el 46.8%. Dentro de estas defunciones, se detectó como factor asociado a la mortalidad una razón de momios de 1.71 asociado al uso de antibiótico de tipo cefalosporina, permitiendo establecer una relación entre el uso de este antibiótico con el aumento de mortalidad, acompañado de factores como mayor edad (más de 40 años) y ventilación mecánica.

Dada la heterogeneidad de la población estudiada y el tipo de estudio, es necesario realizar más investigaciones para analizar longitudinalmente el efecto de la duración del tratamiento con antibioticoterapia y así descartar otras variables de confusión para poder establecer una relación causal.



13. Referencias Bibliográficas

1. Biron, B. M., Ayala, A., & Lomas-Neira, J. L. (2015). Biomarkers for Sepsis: What Is and What Might Be?. *Biomarker insights*, 10(Suppl 4), 7–17. <https://doi.org/10.4137/BMI.S29519>
2. Atallah, N. J., Warren, H. M., Roberts, M. B., Elshaboury, R. H., Bidell, M. R., Gandhi, R. G., Adamsick, M., Ibrahim, M. K., Sood, R., Bou Zein Eddine, S., Cobler-Lichter, M. J., Alexander, N. J., Timmer, K. D., Atallah, C. J., Viens, A. L., Panossian, V. S., Scherer, A. K., Proctor, T., Smartt, S., Letourneau, A. R., ... Mansour, M. K. (2022). Baseline procalcitonin as a predictor of bacterial infection and clinical outcomes in COVID-19: A case-control study. *PloS one*, 17(1), e0262342. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262342>
3. Bassetti, M., Russo, A., Righi, E., Dolso, E., Merelli, M., D'Aurizio, F., Sartor, A., & Curcio, F. (2019). Role of procalcitonin in bacteremic patients and its potential use in predicting infection etiology. *Expert review of anti-infective therapy*, 17(2), 99–105. <https://doi.org/10.1080>
4. Branche, A., Neeser, O., Mueller, B., & Schuetz, P. (2019). Procalcitonin to guide antibiotic decision making. *Current opinion in infectious diseases*, 32(2), 130–135. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000522>
5. Christ-Crain, M., Stolz, D., Bingisser, R., Müller, C., Miedinger, D., Huber, P. R., Zimmerli, W., Harbarth, S., Tamm, M., & Müller, B. (2006). Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 174(1), 84–93. <https://doi.org/10.1164/rccm.200512-1922OC>
6. Choi, J. J., & McCarthy, M. W. (2018). Novel applications for serum procalcitonin testing in clinical practice. *Expert review of molecular diagnostics*, 18(1), 27–34. <https://doi.org/10.1080/14737159.2018.1407244>



7. Estella, Á., & Garnacho-Montero, J. (2020). Del empirismo a la evidencia científica en el tratamiento con antivíricos en los casos graves de infección por coronavirus en tiempos de epidemia [From empiricism to scientific evidence in antiviral treatment in severe cases of coronavirus infection in times of epidemic]. *Medicina intensiva*, 44(8), 509–512. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2020.04.009>
8. Gilbert D. N. (2017). Role of Procalcitonin in the Management of Infected Patients in the Intensive Care Unit. *Infectious disease clinics of North America*, 31(3), 435–453. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2017.05.003>
9. Hu, R., Han, C., Pei, S., Yin, M., & Chen, X. (2020). Procalcitonin levels in COVID-19 patients. *International journal of antimicrobial agents*, 56(2), 106051. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106051>
10. Huang, D. T., Yealy, D. M., Filbin, M. R., Brown, A. M., Chang, C. H., Doi, Y., Donnino, M. W., Fine, J., Fine, M. J., Fischer, M. A., Holst, J. M., Hou, P. C., Kellum, J. A., Khan, F., Kurz, M. C., Lotfipour, S., LoVecchio, F., Peck-Palmer, O. M., Pike, F., Prunty, H., ... ProACT Investigators (2018). Procalcitonin-Guided Use of Antibiotics for Lower Respiratory Tract Infection. *The New England journal of medicine*, 379(3), 236–249. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802670>
11. Kamat, I. S., Ramachandran, V., Eswaran, H., Guffey, D., & Musher, D. M. (2020). Procalcitonin to Distinguish Viral From Bacterial Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 70(3), 538–542. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz545>
12. Krause, M., Douin, D. J., Tran, T. T., Fernandez-Bustamante, A., Aftab, M., & Bartels, K. (2020). Association between procalcitonin levels and duration of mechanical ventilation in COVID-19 patients. *PloS one*, 15(9), e0239174. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239174>



13. Liu, F., Li, L., Xu, M., Wu, J., Luo, D., Zhu, Y., Li, B., Song, X., & Zhou, X. (2020). Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 127, 104370. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104370>
14. Malik, P., Patel, U., Mehta, D., Patel, N., Kelkar, R., Akrmah, M., Gabrilove, J. L., & Sacks, H. (2021). Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ evidence-based medicine*, 26(3), 107–108. <https://doi.org/10.1136/bmjebm-2020-111536>
15. May, M., Chang, M., Dietz, D., Shoucri, S., Laracy, J., Sobieszczyk, M. E., Uhlemann, A. C., Zucker, J., & Kubin, C. J. (2021). Limited Utility of Procalcitonin in Identifying Community-Associated Bacterial Infections in Patients Presenting with Coronavirus Disease 2019. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 65(4), e02167-20. <https://doi.org/10.1128/AAC.02167-20>
16. Meier, M. A., Branche, A., Neeser, O. L., Wirz, Y., Haubitz, S., Bouadma, L., Wolff, M., Luyt, C. E., Chastre, J., Tubach, F., Christ-Crain, M., Corti, C., Jensen, J. S., Deliberato, R. O., Kristoffersen, K. B., Damas, P., Nobre, V., Oliveira, C. F., Shehabi, Y., Stolz, D., ... Schuetz, P. (2019). Procalcitonin-guided Antibiotic Treatment in Patients With Positive Blood Cultures: A Patient-level Meta-analysis of Randomized Trials. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 69(3), 388–396. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy917>
17. Mellado-Orellana, R, Ortega-Chavarría MJ, Guerrero-Girón A, Díaz-Greene EJ, Rodríguez-Weber FL. (2021). Actualizaciones sobre procalcitonina. *Medicina Interna Mexicana*, 65(4), 110- 115. <https://doi.org/10.24245/mim.v37i1.3672>
18. Morgenthaler, N. G., Struck, J., Fischer-Schulz, C., Seidel-Mueller, E., Beier, W., & Bergmann, A. (2002). Detection of procalcitonin (PCT) in healthy controls and



- patients with local infection by a sensitive ILMA. *Clinical laboratory*, 48(5-6), 263–270.
19. Vijayan, A. L., Vanimaya, Ravindran, S., Saikant, R., Lakshmi, S., Kartik, R., & G, M. (2017). Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. *Journal of intensive care*, 5, 51. <https://doi.org/10.1186/s40560-017-0246-8>
 20. Sager, R., Kutz, A., Mueller, B., & Schuetz, P. (2017). Procalcitonin-guided diagnosis and antibiotic stewardship revisited. *BMC medicine*, 15(1), 15. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0795-7>
 21. Schuetz, P., Bretscher, C., Bernasconi, L., & Mueller, B. (2017). Overview of procalcitonin assays and procalcitonin-guided protocols for the management of patients with infections and sepsis. *Expert review of molecular diagnostics*, 17(6), 593–601. <https://doi.org/10.1080/14737159.2017.1324299>
 22. Schuetz, P., Christ-Crain, M., Thomann, R., Falconnier, C., Wolbers, M., Widmer, I., Neidert, S., Fricker, T., Blum, C., Schild, U., Regez, K., Schoenenberger, R., Henzen, C., Bregenzer, T., Hoess, C., Krause, M., Bucher, H. C., Zimmerli, W., Mueller, B., & ProHOSP Study Group (2009). Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA*, 302(10), 1059–1066. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1297>
 23. Zhang, J. J., Cao, Y. Y., Tan, G., Dong, X., Wang, B. C., Lin, J., Yan, Y. Q., Liu, G. H., Akdis, M., Akdis, C. A., & Gao, Y. D. (2021). Clinical, radiological, and laboratory characteristics and risk factors for severity and mortality of 289 hospitalized COVID-19 patients. *Allergy*, 76(2), 533–550. <https://doi.org/10.1111/all.14496>
 24. Vitkon-Barkay, I., Lazarovitch, T., Marchaim, D., Zaidenstein, R., Temkin, E., Martin, E. T., Segaloff, H. E., Litovchik, I., Rum, V., Richter, C., Tzuman, O., Vered,



- Z., & Minha, S. (2018). Usefulness of Serum Procalcitonin as a Marker for Coexisting Infection in Patients With Acute Myocardial Infarction. *The American journal of cardiology*, 122(5), 729–734. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.05.004>
25. Wirz, Y., Meier, M. A., Bouadma, L., Luyt, C. E., Wolff, M., Chastre, J., Tubach, F., Schroeder, S., Nobre, V., Annane, D., Reinhart, K., Damas, P., Nijsten, M., Shajiei, A., deLange, D. W., Deliberato, R. O., Oliveira, C. F., Shehabi, Y., van Oers, J., Beishuizen, A., ... Schuetz, P. (2018). Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on clinical outcomes in intensive care unit patients with infection and sepsis patients: a patient-level meta-analysis of randomized trials. *Critical care (London, England)*, 22(1), 191. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2125-7>
26. Torres, A., Cilloniz, C., Niederman, M. S., Menéndez, R., Chalmers, J. D., Wunderink, R. G., & van der Poll, T. (2021). Pneumonia. *Nature reviews. Disease primers*, 7(1), 25. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00259-0>
27. Cucinotta, D., & Vanelli, M. (2020). WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis*, 91(1), 157–160. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i1.9397>
28. Hu, B., Guo, H., Zhou, P., & Shi, Z. L. (2021). Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature reviews. Microbiology*, 19(3), 141–154. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>
29. Zhou, P., Yang, X. L., Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Si, H. R., Zhu, Y., Li, B., Huang, C. L., Chen, H. D., Chen, J., Luo, Y., Guo, H., Jiang, R. D., Liu, M. Q., Chen, Y., Shen, X. R., Wang, X., Zheng, X. S., ... Shi, Z. L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579(7798), 270–273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
30. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, et al. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19) [Updated 2022 Jun 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure



- Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
31. Información General Nacional (Defunciones). (2022, Agosto 18). Covid 19 México. Dirección General de Epidemiología. <https://datos.covid-19.conacyt.mx/>
 32. Gupta, R. K., George, R., & Nguyen-Van-Tam, J. S. (2008). Bacterial pneumonia and pandemic influenza planning. *Emerging infectious diseases*, 14(8), 1187–1192. <https://doi.org/10.3201/eid1408.070751>
 33. Westblade, L. F., Simon, M. S., & Satlin, M. J. (2021). Bacterial Coinfections in Coronavirus Disease 2019. *Trends in microbiology*, 29(10), 930–941. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2021.03.018>
 34. Gil, E., Martyn, E., Rokadiya, S., Jain, S., & Chin, T. L. (2021). Bacterial Coinfection in COVID-19. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 73(3), e843–e845. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1120>
 35. Pinte, L., Ceasovschih, A., Niculae, C. M., Stoichitoiu, L. E., Ionescu, R. A., Balea, M. I., Cernat, R. C., Vlad, N., Padureanu, V., Purcarea, A., Badea, C., Hristea, A., Sorodoc, L., & Baicus, C. (2022). Antibiotic Prescription and In-Hospital Mortality in COVID-19: A Prospective Multicentre Cohort Study. *Journal of personalized medicine*, 12(6), 877. <https://doi.org/10.3390/jpm12060877>
 36. RECOVERY Collaborative Group, Horby, P., Lim, W. S., Emberson, J. R., Mafham, M., Bell, J. L., Linsell, L., Staplin, N., Brightling, C., Ustianowski, A., Elmahi, E., Prudon, B., Green, C., Felton, T., Chadwick, D., Rege, K., Fegan, C., Chappell, L. C., Faust, S. N., Jaki, T., ... Landray, M. J. (2021). Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *The New England journal of medicine*, 384(8), 693–704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>



HOSPITAL REGIONAL
ALTA ESPECIALIDAD
IXTAPALUCA



37. Echeverría-Esnal, D., Martín-Ontiyuelo, C., Navarrete-Rouco, M. E., De-Antonio Cuscó, M., Ferrández, O., Horcajada, J. P., & Grau, S. (2021). Azithromycin in the treatment of COVID-19: a review. *Expert review of anti-infective therapy*, 19(2), 147–163. <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1813024>
38. Lugito N. (2021). Is procalcitonin a part of human immunological response to SARS-CoV-2 infection or "just" a marker of bacterial coinfection?. *Current research in translational medicine*, 69(2), 103289. <https://doi.org/10.1016/j.retram.2021.103289>
39. Antimicrobial Resistance Collaborators (2022). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet (London, England)*, 399(10325), 629–655. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)