



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
"ISMAEL COSÍO VILLEGAS"**

**PRESCRIPCIÓN DE DEXAMETASONA Y ANTIBIÓTICOS PREVIA A LA
HOSPITALIZACIÓN DE PACIENTES CON NEUMONÍA POR SARS-COV-2 Y SU
ASOCIACIÓN CON VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA Y MORTALIDAD**

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE LA ESPECIALIDAD DE

NEUMOLOGÍA

PRESENTA

DR CARLOS ERNESTO MURILLO TREJO

TUTOR

DRA RENATA BAÉZ SALDAÑA

CIUDAD UNIVERSITARIA, AÑO 2022 EN CURSO



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.

**SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
“ISMAEL COSÍO VILLEGAS”
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

DR. JUAN CARLOS VAZQUEZ GARCIA
Director Del Departamento De Enseñanza
Profesor Titular De La Especialidad De Neumología

DRA. DAYANNA LORELLY ALVAREZ MONTER
Jefa Del Departamento De Formación De Posgrado

DRA RENATA BAÉZ SALDAÑA
Neumóloga jefa del servicio clínico 3
Tutor De Tesis De Posgrado

AGRADECIMIENTOS

A todos los integrantes de mi familia;

Mi madre Patricia Trejo flores, mi padre José Manuel Ernesto Murillo los cuales han sido pilares en mi formación como hijo, médico y futuro especialista en Neumología; sin ellos no estaría en el lugar en donde estoy actualmente ya que siempre me han apoyado en todas mis metas y me han guiado por el mejor de los caminos.

Mis hermanos Karla Natalia Murillo Trejo y José Emmanuel Murillo Trejo los cuales son testigos de que la perseverancia en mi jamás faltó, de su ejemplo soy su reflejo, y si aprendí a ver más lejos, es por estar siempre en hombros de gigantes como ellos.

A mis amigos de vida:

Enrique Castellanos, Ángel castillo, Moisés Ruiz, Cleto Murillo con los cuales emprendí esta aventura de vida llamada residencia médica y que conformamos una simbiosis y amistad invaluable, los cuales se convirtieron en mi familia durante la residencia.

A la Dra. Renata Báez Saldaña mi mayor admiración y agradecimiento por el gran impacto que tuvo en mi formación tanto humano como académico, el claro ejemplo de cómo aplicar la neumología en mi vida.

A todos los doctores y maestros que conocí en este camino y que cada uno de ellos me enseñaron valiosas lecciones.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	3
RESUMEN.....	5
INTRODUCCIÓN.....	7
PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA	12
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	13
JUSTIFICACIÓN.....	18
OBJETIVO	19
MATERIALES Y MÉTODOS	19
CONSIDERACIONES ÉTICAS	23
RESULTADOS	24
DISCUSIÓN	30
CONCLUSIONES	39
BIBLIOGRAFÍA	41

RESUMEN

Introducción

Los pacientes que son hospitalizados en nuestra institución frecuentemente han recibido dexametasona y antibióticos durante los primeros siete días a partir del inicio de los síntomas, tratamiento no recomendado para esa etapa de la enfermedad. La dexametasona durante la fase de viremia no está recomendada por la posibilidad de empeorar la evolución de la enfermedad y la utilización inapropiada de antibióticos en infección de vías respiratorias altas genera resistencia a antibióticos.

Objetivo

Evaluar la frecuencia de la prescripción de dexametasona y antibióticos durante los primeros siete días del inicio de los síntomas por la infección por SARS-CoV-2 y su asociación con mortalidad y ventilación mecánica invasiva en pacientes hospitalizados por neumonía.

Diseño

Estudio prospectivo. Se incluyeron 234 casos mayores de 18 años hospitalizados con diagnóstico confirmado de neumonía por SARS-CoV-2. Se registraron variables generales como edad, sexo, comorbilidades, antecedentes de exposición a tabaquismo, de vacunación a SARS-CoV-2, ventilación mecánica y de administración previa de dexametasona y antibióticos. Los casos se siguieron hasta su egreso a domicilio o defunción hospitalaria. Mediante regresión logística

se evaluó la asociación entre dexametasona previa y mortalidad y ventilación mecánica.

Resultados

La mediana de la edad fue 56 años, el 70.5% fueron hombres. El 54.7% estuvo vacunado contra SARS-CoV-2.

El 53% recibió dexametasona dentro de los primeros 7 días del inicio de la enfermedad. El 72.7% recibió algún tipo de antibiótico, el más frecuente fue ceftriaxona 38.8% seguido de azitromicina 35.3%.

La administración de dexametasona administrada dentro de los primeros siete días del inicio de padecimiento actual persiste asociada positivamente para mortalidad OR (IC 95%) 2.89 (1.18-7.06) y para ventilación mecánica invasiva 2.46 (1.35-4.50), ajustando por edad, vacunación para SARS-CoV-2, hiperglucemia, neutrofilos > 8500 cels/mm³ y albúmina < 3 gr/dL.

Conclusión. Primer estudio sobre este tema. Llama la atención de la elevada frecuencia de indicar dexametasona y antibióticos sin indicación médica.

La administración de dexametasona durante los primeros siete días de la enfermedad incrementa el riesgo de insuficiencia respiratoria grave que requiere ventilación mecánica invasiva y mortalidad en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2.

INTRODUCCIÓN

Los coronavirus (CoVs) son considerados importantes patógenos para los humanos, En 2002 en Guangdong China, se presentó el primer brote por SARS-CoV-2, que produce el síndrome respiratorio agudo grave (SARS), éste ocasionó 8422 casos, 916 (10.8%) de ellos fatales en 29 países de los seis continentes. Para 2012 se presentó un brote por CoVs en Arabia Saudita ocasionando el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), que ocasionó más de 2500 casos con una tasa de mortalidad de 34.4%, convirtiendo al MERS-CoV en uno de los virus más mortales para la especie humana. En diciembre de 2019, en Wuhan China se presentaron una serie de casos de neumonía causados por un nuevo CoVs cuya enfermedad fue denominada por la Organización Mundial de la Salud como enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19, por sus siglas en inglés) (Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses, 2020), posteriormente, el Comité Internacional de Taxonomía de Virus designó a este virus como SARS-CoV-2. La rápida diseminación de la enfermedad condujo a que la OMS declarara el 11 de marzo de 2020 a COVID-19 como pandemia (1)

Es ampliamente conocido que los CoVs infectan animales salvajes como aves, murciélagos, ratones, jirafas y ballenas. Además, que animales domésticos pueden participar como hospederos intermediarios, permitiendo su transmisión desde sus hospederos naturales a los humanos (2-3). Cabe esperar que nuevos CoVs emerjan periódicamente entre los humanos por la recombinación frecuente del genoma viral, su

alta prevalencia, la capacidad de infectar diferentes especies y las condiciones de interacción humano-animal (3)

El SARS-CoV-2. es un virus esférico, con envoltura compuesta por una bicapa lipídica, con diámetro aproximado de 70 a 90 nm y un genoma compuesto de ARN monocatenario cuya secuencia genética tiene más de 80% de identidad con SARS-CoV-2. y 50% con MERS-CoV (3). Su genoma codifica cuatro proteínas estructurales: S (espícula), E (envoltura), M (membrana) y N (nucleocápside), de éstas, la glicoproteína S, expresada en la superficie del virión y que le confiere la apariencia de corona.

“Las vías de transmisión del SARS-CoV-2. son por gotas de secreciones respiratorias, científicos de diferentes partes del mundo, reconocen el potencial de propagación del virus SARS-CoV-2 a través de microgotas en aerosol lo suficientemente pequeñas como para permanecer suspendidas en el aire y presentar un riesgo de exposición. Este problema es especialmente grave en ambientes cerrados en los que hay muchas personas y con ventilación inadecuada (3).

El período de incubación de SARS-CoV-2, considerado el tiempo que transcurre entre la exposición al virus y el inicio de los síntomas, es de 5.2 días, pero pueden transcurrir hasta dos semanas. La presentación clínica de los individuos infectados por SARS-CoV-2 es muy variada, la mayoría de los individuos permanece asintomático (80 %) y el resto desarrolla la enfermedad denominada COVID-19, en la que los síntomas más comunes son fiebre (86 a 97 %), tos (59 a 76 %), astenia (34 a 68 %), disnea (21 a 40 %), diarrea (20 a 40 %) y en menor proporción hemoptisis, vómito y cefalea. (4)

El virus SARS-CoV-2 ingresa generalmente por la vía respiratoria y llega al alveolo pulmonar por ventilación. La infección y replicación viral genera secreción de citocinas y quimiocinas por células endoteliales e inmunes, provocando incremento de permeabilidad vascular e infiltración.

La fijación del virus SARS-CoV-2 a la célula huésped se da por la unión de la subunidad 1 de la proteína S del virus a las proteínas de membrana ECA2 (enzima) y a la glicoproteína CD147 (inmunomodulador) de la célula. Esta fijación se fortalece con la acción de la proteína M del coronavirus. En la membrana celular, este complejo de virus-receptor activa la proteína Serina Proteasa Transmembrana (TMPRS, por sus siglas en inglés) que rompe la integridad de la membrana celular permitiendo la adsorción del virus junto con el receptor ECA2. En el ribosoma y aparato de Golgi se lleva a cabo el proceso de replicación viral. El virus se une a receptores de la membrana nuclear a través de los complejos de poros nucleares. El virus SARS-CoV-2 retarda la acción del interferón 1, disminuyendo su respuesta antiviral y en consecuencia aumentando la infección. Además, el SARS-CoV-2 disminuye el número de receptores ECA2, reduciendo considerablemente la conversión de angiotensina 2 (vasoconstrictor potente) en angiotensina 1-9 y angiotensina 1-7, esta última con efectos antiinflamatorios, anti fibróticos y antioxidantes (5)

La infección por SARS-CoV-2 inicia en el tracto respiratorio superior, donde la replicación viral en células epiteliales de naso y orofaringe conduce a la activación de la respuesta inmune innata y a la resolución de la infección en los pacientes asintomáticos (5) En los pacientes susceptibles, la respuesta inmune innata es ineficiente y la infección

alcanza el tracto respiratorio inferior. A nivel alveolar, la infección induce la activación de las células epiteliales, endotelio, macrófagos y células dendríticas, que secretan citocinas (IFN α y β , IL-1, IL-6, TNFa) y quimiocinas (IL-8, CCL-2,3 y 5), que potencian la respuesta inmune innata inicial e incrementan la permeabilidad capilar produciendo edema e infiltración de células inflamatorias en el alveolo pulmonar, causando pérdida de función de neumocitos tipo II, disminución de la secreción del factor surfactante, colapso alveolar y formación de una membrana hialina, comprometiendo el intercambio gaseoso y dando lugar al Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA). (5)

Se ha documentado que la infección por SARS-CoV-2 suprime la respuesta inmune al inhibir la señalización del interferón 1 (IFN α y β), que inicialmente tiene un efecto antiviral (6) Aproximadamente del 5 al 10 % de los pacientes infectados por SARS-CoV-2 desarrollan consolidación pulmonar (neumonía) acompañada de una respuesta inmunológica exagerada conocida como “tormenta de citocinas”. Se propone que esta respuesta está relacionada con diversos factores como el antígeno de histocompatibilidad de linfocitos, carga viral infectiva, la capacidad del virus de evadir la respuesta inmune, respuesta tardía de los interferones alfa y beta, y respuesta inmune deficiente en pacientes con enfermedades crónicas; en estos pacientes, la “tormenta de citocinas” conlleva complicaciones sistémicas

La tormenta de citocinas y la infección de células endoteliales por SARS-CoV-2 activan la cascada de la coagulación sanguínea provocando la formación de microtrombos tanto en territorio venoso como arterial, que afectan a la mayoría de los órganos, principalmente cerebro, corazón, pulmones, hígado y riñones, con la consecuente

alteración en sus funciones, provocando falla orgánica múltiple y la muerte en más del 50% de los pacientes (7) Esta activación generalizada de la cascada de la coagulación, con la formación inicial de microtrombos y la subsecuente activación del sistema fibrinolítico son los responsables de la elevación del fibrinógeno y dímero D, que han sido catalogados como indicadores de gravedad (7)

PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA

Las guías para el tratamiento de la COVID-19, establecen claramente el tratamiento recomendado para los tipos de presentación de acuerdo a la gravedad de cada paciente, enfatizando que la dexametasona u otros corticoesteroides con dosis equivalentes están indicados en pacientes que tienen neumonía con o sin insuficiencia respiratoria y que los antibióticos deben de usarse sólo en el caso de que existan datos claros de infección bacteriana. Los pacientes que son hospitalizados en nuestra institución frecuentemente han recibido antibióticos y dexametasona durante los primeros siete días a partir del inicio de los síntomas, tratamiento no recomendado para esa etapa de la enfermedad. La utilización inapropiada de antibióticos en infección de vías respiratorias altas genera resistencia a antibióticos y la dexametasona durante la fase de viremia no está recomendada por la posibilidad de empeorar la evolución de la enfermedad. Cabe destacar la escasez de información sobre el tipo y frecuencia de la utilización de antibióticos y dexametasona en la atención primaria ambulatoria para pacientes con COVID-19, que establecen el primer contacto con el profesional de salud.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia de la prescripción de dexametasona y antibióticos previa a la hospitalización de pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 y su asociación con ventilación mecánica invasiva y mortalidad?

MARCO TEORICO

De acuerdo a la presentación clínica, la enfermedad se ha dividido en tres fases. La fase I, llamada de infección temprana (fase vírica), ocurre durante los primeros siete a diez días después del contagio y se caracteriza por presentar síntomas leves. La fase II, llamada fase pulmonar, se manifiesta en los siguientes siete a diez días y se subdivide en una fase inicial IIa, caracterizada por fiebre, tos productiva, taquipnea y dificultad respiratoria leve; se presenta afectación en el parénquima pulmonar, observándose infiltrados diseminados en las imágenes de tórax; en la fase IIb hay datos francos de hipoxia, tos productiva e incremento en la dificultad respiratoria, se presenta un proceso inflamatorio pulmonar severo con edema pulmonar y saturación de oxígeno por debajo del 90%; a partir de esta fase el paciente requiere manejo intrahospitalario. La fase III, llamada de hiperinflamación, presenta los síntomas secundarios a la afectación multisistémica (8)

Las manifestaciones documentadas en pacientes con COVID-19 afectan primordialmente el tracto respiratorio, pero también se ha documentado la afección de otros órganos y sistemas con prevalencias que varían de acuerdo a la presentación clínica e incluyen enfermedades cardíacas (8.9 a 52 %), gastrointestinales (9.2 a 26.8 %), hepáticas (16.1 a 53.1 %), renales (0.5 a 23 %), neurológicas (0.5 a 16.8 %), oculares (1.1 a 15.9 %), cutáneas (1.1 a 15.9 %) y hematológicas con linfopenia (56.5 %) y trombocitopenia (16.4 a 32.3%). Ocasionalmente estos signos y síntomas se presentan al inicio de la infección por SARS-CoV-2, antes que la fiebre o las manifestaciones respiratorias (9)

Los predictores independientes de alta mortalidad para el COVID-19 son la edad avanzada (mayor de 70 años); comorbilidades subyacentes tales como hipertensión no controlada, diabetes, enfermedad coronaria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y neoplasias malignas. Los factores citoquímicos de mal pronóstico son: linfopenia grave ($< 0.8 \times 10^9 / L$) y elevación del dímero D ($> 1 \mu g / L$), de la proteína C reactiva, deshidrogenasa láctica (DHL), alanina aminotransferasa (ALT), ferritina sérica, IL-6 y troponina cardíaca de alta sensibilidad (10)

Esteroides en COVID 19

El uso de antiinflamatorios sistémicos en la actualidad, se dan en muchas enfermedades donde existe una respuesta inflamatoria sistémica desorganizada, también en síndromes similares a los de COVID-19, incluidos el SARS, el MERS, la gripe y la neumonía grave adquirida en la comunidad. Sin embargo, hay poca evidencia en estas cohortes, ya que

los ensayos realizados han sido insuficientemente potenciados o tenían defectos metodológicos.

El estudio RECOVERY 2020 (11) evaluó si el uso de la dexametasona, además de la atención habitual, en comparación con la atención habitual sola, reduce la mortalidad.

Los resultados de este estudio fue una disminución de la mortalidad a los 28 días en el grupo que recibió tratamiento con dexametasona vs cuidado habitual, dentro de las debilidades del estudio es que al ser multicéntrico, los cuidados de las diferentes unidades de cuidados intensivos no esta estandarizado, además no se hizo el seguimiento de los pacientes mas allá de los 28 días. (11)

Cuando la enfermedad COVID-19 apareció por el mundo entero, hizo temblar muchas de las estructuras mundiales: la economía, la organización de la vida diaria, los procesos hospitalarios y también la investigación clínica.

Al poco tiempo de la evolución de la pandemia comenzaron a aparecer decenas, cientos de estudios pequeños; cohortes observacionales o ensayos retrospectivos de una multitud de potenciales tratamientos: Hidroxicloroquina, dexametasona, ivermectina, plasma de convalecientes, inhibidores de IL-6, JAK-2.

Uso inadecuado de Antibióticos.

El uso inadecuado de antibióticos es la principal causa de la aparición de bacterias resistentes a los fármacos, en la reciente pandemia por SARS-CoV-2. esto se hizo más evidente, ya que se llevaron a cabo múltiples terapias sin sustento, Las infecciones con bacterias resistentes a los antibióticos pueden causar una mayor gravedad que la misma enfermedad, tasas de mortalidad, riesgo de complicaciones, admisiones al hospital, duración de la estancia hospitalaria y costos de atención médica.(12)

Por lo tanto, varias iniciativas abordan la mejora de las prácticas de prescripción de antibióticos en todo el mundo, Un ejemplo destacado de un uso irracional de antibióticos se puede encontrar en la atención primaria donde los médicos a menudo tratan las enfermedades del tracto respiratorio superior (ETRS) con antibióticos. (12)

Las enfermedades del tracto respiratorio superior, son una de las razones más comunes de consulta en atención primaria y en su mayoría son causadas por infecciones virales, lo que hace que la terapia con antibióticos sea innecesaria. Sin embargo, el tratamiento de las (ETRS) representa la mayoría de las prescripciones de antibióticos en atención primaria, aunque existe evidencia muy limitada de sus beneficios, algunos de los factores que hay que tomar en cuenta son las siguientes características:

médicos (p. ej., especialidad, formación, experiencia) pacientes (p. ej., sexo, edad, estado del seguro, comorbilidades) factores ambientales (p. ej., acceso y calidad de la atención).

Para promover el uso óptimo de antibióticos, la OMS introdujo la clasificación AWaRe en 2017. (ACCESS, WATCH, RESERVE) (acceso, prevención y control de infecciones)

La clasificación subraya que cuando corresponda, los antibióticos de espectro reducido incluidos en el grupo Access deben preferirse a los antibióticos de amplio espectro de los grupos Watch y Reserve para limitar la selección y propagación de la resistencia a los antibióticos. En consecuencia, la OMS recomienda que los antibióticos del grupo Access constituyan al menos el 60 % del uso general de antibióticos.

Uno de los retos a nivel mundial promovido por la OMS en la seguridad del paciente es la medicación sin daño lanzado en el 2017 la OMS impulsó la transparencia y la cooperación internacional en la investigación de tratamientos farmacológicos, desarrollando proyectos como el ensayo clínico internacional (Solidaridad), Este es uno de los ensayos internacionales aleatorizados de mayor envergadura sobre tratamientos contra la COVID-19, al contar con la participación de casi 12.000 pacientes en 500 hospitales de más de 30 países. El 15 de octubre de 2020 se publicaron los resultados provisionales del ensayo Solidaridad. En sus conclusiones se destacaba que los cuatro tratamientos evaluados (remdesivir, hidroxiclороquina, lopinavir/ritonavir e interferón) tenían efectos escasos o nulos en la mortalidad general, la iniciación de la ventilación mecánica y la duración de la hospitalización en pacientes ingresados.(13)

Hasta esta fecha, solo los corticosteroides han demostrado ser eficaces contra formas graves y críticas de la COVID-19. Sin embargo, a pesar de los muchos y valiosos esfuerzos que se realizaron para orientar a los facultativos en la prescripción segura de fármacos, los pacientes lamentablemente están siendo tratados con fármacos que no

han demostrado su eficacia en el tratamiento del paciente con la COVID-19, pero que pueden provocar reacciones adversas bien conocidas, entre ellas la resistencia bacteriana. Se aumentan así los riesgos, ya de por sí importantes en los afectados por esta enfermedad, de una evolución desfavorable o un desenlace fatal.

Anteriormente Se señalaron las diferentes etapas de la fisiopatología de la neumonía por SARS-CoV-2., teniendo en cuenta en que el daño al organismo y los síntomas dependen del estadio, utilizar un antiinflamatorio de manera innecesaria podría disminuir la respuesta inmune innata y así favorecer la infección y posterior enfermedad. Así mismo el uso indiscriminado de antibióticos altera la microbiota normal del organismo favoreciendo las coinfecciones virus-bacteria-hongos , es por ello que es necesario evaluar si el uso de terapias innecesarias prehospitalarias puede tener un efecto en el pacientes con un curso tórpido de la enfermedad

JUSTIFICACIÓN

Disponer de esta información será de utilidad para diseñar y aplicar intervenciones y políticas de gestión eficaces para la educación continua del personal de salud en el tema de la COVID-19, con el objetivo de mejorar el apego a las guías de tratamiento de la enfermedad, así mismo, fortalecer las prácticas para mejorar la seguridad del paciente y reducir daño evitable relacionado con la medicación.

OBJETIVO

Evaluar la frecuencia de la prescripción de dexametasona y antibióticos previa a la hospitalización de pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 y su asociación con ventilación mecánica invasiva y mortalidad.

MATERIAL Y MÉTODOS DISEÑO, SITIO DEL ESTUDIO Y PERÍODO.

Estudio transversal prospectivo que se desarrolló en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, hospital de referencia de todo tipo de enfermedades respiratorias.

después de la diseminación de la COVID-19 en la Ciudad de México, el gobierno lo declaró hospital para la atención de pacientes con neumonía grave y críticos con COVID-19. Antes de la pandemia la capacidad del hospital incluía 150 camas de hospitalización y 20 en la unidad de cuidados intensivos, en respuesta a la pandemia el hospital se reconvirtió para incrementar la capacidad de camas de cuidados intensivos de 20 a 120 camas.

Convirtiéndose en un gran unidad de cuidados intensivos. El estudio se desarrollará de marzo 2021 a abril 2022

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Hombre o mujer mayor de 18 años hospitalizado con diagnóstico confirmado de neumonía por SARS-CoV-2.
- Resultado de laboratorio de microbiología del RT-PCR positivo para SARS-CoV-2.
- Que haya firmado el consentimiento informado institucional.

Criterios de exclusión:

- Ninguno

Cuadro 1. Cálculo de tamaño de muestra a diferentes parámetros.

Parámetros de estudio					
Incidencia en la población	0.50	0.40	0.30	0.20	0.50
Incidencia en el grupo de estudio	0.60	0.50	0.40	0.30	0.30
Alfa	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
Beta	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
Poder	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
Tamaño de muestra	194	191	172	137	49

TAMAÑO DE MUESTRA:

Se hizo un cálculo de tamaño de muestra para una proporción a dos colas, con alfa de 0.05 y error beta de 0.2. El ejercicio de las diferentes proporciones tanto en la población como en el grupo de estudio se hizo considerando la administración de antibióticos en infección de vías aéreas altas, ya que es de lo que tenemos información previa aunque no sea específicamente para COVID-19 y tampoco tenemos información de dexametasona. Cuadro 1. De acuerdo a ello, necesitamos entre 140 y 190 sujetos de estudio.

RECLUTAMIENTO Y DESARROLLO DEL PROYECTO:

Se realizó al momento de la llegada del paciente a hospitalización, con diagnóstico de neumonía grave por SARS-CoV-2 confirmado por RT-PCR positivo. Los pacientes recibieron el tratamiento estándar de acuerdo a los lineamientos de la institución que incluye profilaxis para trombosis venosa profunda, paracetamol, administración de antibióticos en caso de infección secundaria, oxígeno suplementario o ventilación mecánica.

Se revisó cada caso a fin de que se cumpla con los criterios de diagnóstico, y se realizó la recolección de datos en una hoja de trabajo estandarizada para el estudio.

Variables de estudio

Se registraron variables generales como edad, sexo, comorbilidades, antecedentes de exposición a tabaquismo y humo de leña y tiempo de evolución del cuadro clínico.

Variables dependientes: (mortalidad y ventilación mecánica) invasiva)

Variables independientes: (antibióticos y dexametasona)

ANTECEDENTE DE ADMINISTRACIÓN DE ANTIBIÓTICOS Y DEXAMETASONA:

Los antecedentes sobre la prescripción de fármacos previos al ingreso del paciente se tomaron de tres fuentes: del expediente clínico, directamente del paciente cuando estuviera en condiciones clínicas de contestar a las preguntas y por vía telefónica con el familiar responsable al momento de dar la información sobre el estado de salud del paciente. La información que se tomo en cualquiera de los 3 escenarios incluyo la fecha de inicio del padecimiento actual, los síntomas, antecedente de vacunación contra SARS-CoV-2, así como el tipo y número de dosis de todos los medicamentos recibidos antes de la llegada del paciente al hospital. Se preguntaron de forma intencionada sobre la administración de antibióticos y dexametasona, así como las dosis recibidas.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó el paquete estadístico STATA 17.0 (College Station, Texas, USA).

Para resumir los datos, se utilizó la estadística descriptiva apropiada a cada variable.

Las variables continuas se expresaron en mediana (intervalo intercuartil 25-75). Las variables categóricas en frecuencias y porcentajes.

Mediante regresión logística se analizó la asociación entre la administración de antibiótico y dexametasona previa a la hospitalización y mortalidad y ventilación mecánica invasiva.

ASPECTOS ÉTICOS.

El protocolo se sometió a evaluación por el comité Institucional de Ética e Investigación del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. El estudio se desarrolló con base en las buenas prácticas clínicas.

Todos los pacientes o el familiar responsable fueron informados sobre el tratamiento y procedimientos médicos que recibirían, y al ingreso del paciente se firmó el consentimiento institucional. Al comité se solicitó dispensa de consentimiento ya que es un estudio descriptivo anónimo y sin riesgo, ya que solo se recabó información clínica que es la misma que se registró en el expediente clínico.

RESULTADOS:

El total de nuestra población fue de 234 pacientes, siendo en su mayoría varones en un 70.5%, la mediana de edad fue 56 años, las principales morbilidades fueron (obesidad 41.5% diabetes 41.5% hipertensión arterial 38.9%) lo cual como se ha observado en la literatura actual son las mayores variables asociadas a mal pronóstico en neumonía por SARS-CoV-2. (cuadro 1)

Más de la mitad de nuestra población presentaba al menos dos dosis de vacunación 69% siendo la vacuna Astra Zeneca la que mayormente se aplicó en un 46%. (cuadro 1) en nuestro país se han autorizado el uso de diferentes biológicos entre ellos Sputnik, Pfizer, Sinovac, cansino, Johnson & Johnson y moderna con diferentes resultados de efectividad.

La mediana del tiempo de evolución de los síntomas fue 10 días, la mayoría de nuestra población llegó a urgencias con desaturación, y de ellos un 59% requirió ventilación mecánica invasiva y 16.7% tuvo desarrollo desenlace fatal (cuadro 1)

Previo a su ingreso, de los 234 pacientes 131 el (55.9%) usó dexametasona en algún momento de la enfermedad, La mediana de su uso fue de 5 días, el 52.8% la usó durante los primeros 7 días de la enfermedad. (Cuadro 2)

El 72.7% de nuestra población usó antibiótico previo a la hospitalización en algún momento de la enfermedad, con una mediana de uso de 5 días. Siendo en su mayoría las cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona con un 38.8%) seguido de la (azitromicina 35.3%) (cuadro 2)

Cuadro 1. Características generales de los pacientes.

Variable	Población total 234
Edad*	56 (46-69)
Sexo	
Hombre	165 (70.5%)
Mujer	69 (29.5%)
Tabaquismo actual o pasado	59 (25.2%)
Humo de leña	33 (14.1%)
Alcohol	99 (42.3%)
Obesidad	97 (41.5%)
Diabetes	97 (41.5%)
Hipertensión arterial	91 (38.9%)
Antecedente de vacunación contra SARS-CoV-2	128 (54.7%)
Una dosis de vacuna	28 (21.9%)
Dos dosis de vacuna	79 (61.7%)
Tres dosis de vacuna	21 (16.4%)
Tipo de vacuna	
AstraZeneca	59 (46%)
Sputnik	31 (24.2%)
Pfizer	24 (18.8%)
Sinovac	13 (10.2%)
Cansino	8 (6.3%)
Johnson Johnson	1 (0.8%)
Moderna	1 (0.8%)
Tiempo de evolución del padecimiento al ingreso días*	10 (7-15)
Saturación de oxígeno a la llegada a urgencias*	80% (68%-84%)
Ventilación mecánica	138 (59%)
Defunción	39 (16.7%)

*mediana (intervalo Inter cuartil 25-75)

Se determino en el análisis bivariado las diferentes variables y su asociación con mortalidad y ventilación mecánica observando lo siguiente:

La administración de dexametasona antes de la hospitalización se asoció a mayorar riesgo de mortalidad con un OR de 3.04, así como de necesidad de ventilación mecánica invasiva con un OR de 1.93, de igual manera su aplicación en los primeros 7 días de la enfermedad, (con un OR de 2.99 para mortalidad y 2.42 para ventilación mecánica invasiva) Dentro de los parámetros paraclínicos de laboratorio la neutrofilia, linfopenia, hiperglucemia, y la albumina sérica tuvieron asociación a mortalidad y ventilación mecánica invasiva. Es importante destacar que la hipertensión solo tuvo asociación a ventilación mecánica invasiva con un OR de 1.43 La obesidad nos resultó como un factor protector para mortalidad con un OR de 0.36 y para ventilación mecánica no invasiva no presento asociación. (Cuadro 3) No se encontró asociación para mortalidad y ventilación mecánica invasiva con las siguientes variables, (sexo, vacunación para, SARS-CoV-2. antibióticos previos a la admisión hospitalaria, tabaquismo actual o pasado, diabetes, ferritina, dimero, proteína c reactiva). (Cuadro 3)

Cuadro 2. Tipo y frecuencia de fármacos administrados a los pacientes previo a su hospitalización por neumonía por SARS-CoV-2.

	N= 234
Dexametasona	131 (55.9%)
Número de dosis de dexametasona *	5 (3-6)
Dexametasona durante los primeros siete días de la enfermedad	124 (52.8%)
Antibiótico	170 (72.7%)
Días de antibiótico*	5 (3-6)
Tipo de antibiótico	
Amoxicilina/clavulanato	14 (8.2%)
Azitromicina	60 (35.3%)
Cefalosporinas (principalmente ceftriaxona)	66 (38.8%)
Quinolonas (principalmente levofloxacino)	34 (20%)
Asociación de antibióticos (al menos 2)	43 (25.3%)
Otros antibióticos**	11 (6.5%)
Ivermectina	32 (13.7%)
Oseltamivir	50 (21.4%)

**amikacina, clindamicina, gentamicina, lincomicina, penicilina, penicilina,

trimetoprim/sulfametoxazol, vancomicina. *mediana (intervalo Inter cuartil 25-7

En el análisis multivariado se incluyeron las variables que habían presentado asociación a mortalidad y ventilación mecánica en el análisis bivariado, se observó que la administración de dexametasona antes de los primeros 7 días persiste asociada a mortalidad y ventilación mecánica invasiva, ajustando por vacunación para SARS-CoV-2., niveles séricos de glucosa por neutrófilos e hipoalbuminemia. (Cuadro 4)

Cuadro. 3 Análisis bivariado de asociación para mortalidad y ventilación mecánica.

Variable	Mortalidad		Ventilación mecánica	
	OR (IC 95%)	Valor de p	OR (IC 95%)	Valor de p
Dexametasona antes de la hospitalización	3.04 (1.4-6.7)	0.006	1.93 (1.14-3.28)	0.015
Dexametasona dentro de los primeros siete días del padecimiento actual	2.99 (1.4-6.5)	0.005	2.42 (1.42-4.12)	0.001
Edad	1.06 (1.3-8.05)	0.00	1.02 (1.00-1.03)	0.010
Edad > 50 años	3.22 (1.3-8)	0.012	1.88 (1.08-3.26)	0.025
Sexo	1.08 (0.51-2.31)	0.847	1.06 (0.60-1.88)	0.840
Vacunación para SARS-CoV-2	1.23 (0.61-2.48)	0.557	1.11 (0.66-1.88)	0.686
Antibiótico previo a la admisión hospitalaria	0.95 (0.44-2.04)	0.896	1.17 (0.65-2.08)	0.603
Tabaquismo actual o pasado	1.87 (.90-3.89)	0.096	0.58 (0.32-1.06)	0.078
Diabetes	0.98 (0.499-1.97)	0.953	1.53 (0.89-2.62)	0.119
Obesidad	0.36 (0.16-0.881)	0.013	1.14 (1.00-3.01)	0.628
Hipertensión arterial	1.43 (0.72-2.86)	0.309	1.74 (1.01-3.01)	0.047
Neutrófilos > 8500 cels/mm3	3.23 (1.55-6.76)	0.002	2.78 (1.60-4.80)	0.000
Linfocitos < 1000 cels/mm3	2.81 (1.12-7.05)	0.027	1.56 (0.89-2.74)	0.117
Glucosa sérica mg/dL	1.00 (1.00-1.00)	0.025	1.00 (1.00-1.00)	0.022
Glucosa estratificada (mg/dL)				
< 100	Referencia		Referencia	
101-150	5.30 (1.17-24.03)	0.249	2.48 (1.24-4.97)	0.011
151-200	6.71 (1.39-32.42)	0.018	6.8 (2.78-16.64)	0.000
>200	9.67 (2.00-46.68)	0.005	3.72 (1.56-8.85)	0.003
Albúmina < 3 gr/dL	4.54 (2.09-9.85)	0.000	3.06 (1.76-5.36)	0.000
Dímero D	1.00 (0.9-1.02)	0.826	1.03 (0.99-1.06)	0.058
Proteína C reactiva	1.01 (0.96-1.06)	0.611	1.03 (0.99-1.07)	0.106
Ferritina	0.99 (0.99-1.00)	0.107	0.99 (0.99-1.01)	0.388

Cuadro 4. Análisis multivariado de asociación entre la administración de dexametasona durante los primeros siete días de la enfermedad y mortalidad y ventilación mecánica.

Variable	Mortalidad		Ventilación mecánica	
	OR (IC 95%)	Valor de p	OR (IC 95%)	Valor de p
Dexametasona dentro de los primeros siete días del padecimiento actual	2.89 (1.18-7.06)	0.020	2.46 (1.35-4.50)	0.003
Edad	1.05 (1.02-1.08)	0.002	0.99 (0.98-1.02)	0.869
Vacunación para SARS-CoV-2	0.89 (0.38-2.06)	0.785	1.05 (0.57-1.94)	0.877
Glucosa estratificada (mg/dL)				
< 100	Referencia		Referencia	
101-150	3.19 (0.60-16.83)	0.171	1.99 (0.92-4.28)	0.080
151-200	2.99 (1.39-32.42)	0.216	5.25 (1.94-14.20)	0.001
>200	4.45 (0.77-25.63)	0.095	2.16 (0.81-5.76)	0.126
Neutrófilos > 8500 cels/mm ³	2.69 (1.15-6.89)	0.022	2.65 (1.42-4.95)	0.002
Albúmina < 3 gr/dL	4.05 (1.71-9.63)	0.002	3.52 (1.86-6.69)	0.000

DISCUSIÓN

Un error de medicación es cualquier suceso, evitable que puede causar o conducir a un uso incorrecto de la medicación o a un daño al paciente. Los daños causados por la medicación representan un 50% de todos los daños evitables en la atención médica. Hasta donde sabemos este es el primer estudio que demuestra que la administración de dexametasona en los primeros 7 días de la enfermedad se asocia a mortalidad y ventilación mecánica invasiva, en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 este resultado no se alteró al ajustar por edad, vacunación para SARS-CoV-2, glucosa sérica estratificada, Neutrófilos > 8500 cels/mm³ y albumina < 3 gr/dL. así mismo también evaluamos la frecuencia de la administración de antibióticos en el periodo de la enfermedad la cual fue muy elevada.

Los glucocorticoides se han utilizado ampliamente en síndromes estrechamente relacionados con la COVID-19, como el SARS, MERS y la neumonía adquirida en la comunidad, Sin embargo la evidencia para apoyar o desalentar el uso de glucocorticoides en estas condiciones había sido débil debido a la falta de datos de ensayos controlados aleatorios con suficiente poder estadístico.

El ensayo RECOVERY (11) se diseñó para evaluar los efectos de posibles tratamientos en pacientes hospitalizados con COVID -19, en 176 organizaciones del Servicio Nacional de Salud del Reino Unido y contó con el apoyo de la Red de Investigación Clínica del Instituto Nacional de Investigación en Salud, Es probable que el efecto beneficioso de los glucocorticoides en las infecciones respiratorias virales graves dependa de la selección de la dosis adecuada, en el momento adecuado y en el paciente adecuado.

En dicho estudio la administración de dexametasona en pacientes hospitalizados, resultó en una menor mortalidad a los 28 días entre los que recibieron ventilación mecánica invasiva u oxígeno solo en la aleatorización, pero no entre los que no recibieron asistencia respiratoria, además la dexametasona se asoció con una reducción en la mortalidad a los 28 días entre aquellos con síntomas durante más de 7 días, pero no entre aquellos con un inicio de síntomas más reciente. Nosotros evaluamos la asociación del uso de dexametasona en los primeros 7 días cuando existe la fase de viremia de la enfermedad y encontramos un aumento en la probabilidad de mortalidad OR 2.89 y ventilación mecánica invasiva OR de 2.46, esto ajustado por las variables (edad, glucosa, neutrófilos e hipoalbuminemia).

Cabe destacar que además de nuestras variables principales la hiperglucemia por arriba de 100mg/dl presenta asociación con mortalidad y necesidad de ventilación mecánica invasiva, Los datos al momento muestran que la hiperglucemia en los pacientes con o sin el diagnóstico previo de diabetes tipo 2 es un factor de riesgo para peores desenlaces en COVID-19. (17) el presentar diabetes como antecedente personal patológico en nuestra población no se asocio a mortalidad ni a ventilación mecánica invasiva, En la hiperglucemia se presentan alteraciones en la respuesta inmunológica como daño endotelial y mayor estrés oxidativo, factores causantes del aumento de complicaciones tromboembólicas y daño multiorgánico. El SARS-CoV-2. se une a receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) , los cuales se expresan en diferentes órganos como: pulmones, intestino delgado, riñones , células beta pancreáticas, hígado, tejido adiposo, siendo estos propensos al daño.

La reacción inflamatoria aguda durante la infección viral resulta en una alteración de la estructura y función celular endotelial normal, alterando el suministro de insulina dando lugar a un aumento significativo en la resistencia a la insulina y aumento de glucosa. En estudios in vitro se ha demostrado que las células mononucleares de sangre periférica en los pacientes con diabetes tipo 1 y 2 secretan menos interleucina 1, 6, 10 y 12 e interferón gamma (INF- γ) comparado con pacientes sin diabetes. Estas interleucinas son importantes para la protección contra patógenos y para la respuesta inmune adaptativa ya que inducen la producción de anticuerpos y células T efectoras. Estos estudios revelaron que la inhibición de estas citocinas en la hiperglucemia puede suprimir la respuesta inmune contra patógenos invasores (18). Por lo tanto, se cree que la hiperglucemia en los pacientes con diabetes atenúa la actividad de los macrófagos y otros leucocitos en la eliminación de patógenos.

Es bien sabido que el estrés asociado a infecciones puede ser causante de hiperglucemia, lo cual en el caso de un paciente con COVID-19 debería mejorar posterior a la resolución de la infección. Sin embargo, también podría tratarse de pacientes con prediabetes o diabetes no diagnosticada previamente en quienes se hace el diagnóstico durante su hospitalización, es importante recalcar que además del efecto deletero del SARS-CoV-2 en la glucosa como se mencionó anteriormente, la administración de esteroides pudo influir en la presencia de hiperglucemia debido a que los glucocorticoides (GC) tienen efectos sobre el metabolismo en general y múltiples glándulas endocrinas, sin embargo es de hacer notar que la administración de dexametasona en los primeros 7 días de la enfermedad se mantiene como factor de riesgo tanto para mortalidad (OR 2.99) como ventilación mecánica invasiva (OR 2.42), respectivamente. Desde un punto de vista clínico, los efectos secundarios relevantes inducidos por GC son de particular importancia. La terapia con GC está asociada con el riesgo de hiperglucemia en pacientes sin diabetes tipo 2 conocida y empeoramiento del control glucémico en pacientes diabéticos (agravación de la diabetes). El exceso de GC hace que se disminuya la beta producción celular de insulina y se presente resistencia a la insulina, es decir, eficacia reducida de la insulina para suprimir la glucosa hepática y en el aumento de la captación de glucosa en el musculo y el tejido graso(Andrés y Walker, 1999) Los GC restauran los carbohidratos a partir de los aminoácidos estimulando las enzimas de la gluconeogénesis en el hígado, movilizándolo y degradando las proteínas y apoyando la deposición de glucógeno en el hígado.

Es primordial conocer el porcentaje de pacientes con diabetes de reciente diagnóstico posterior a la infección, así como el seguimiento que tendrán. Al momento ya existen proyectos y protocolos de estudio a nivel mundial (ejemplo: proyecto CoviDIAB) con el objetivo de conocer la prevalencia de pacientes con diabetes de reciente diagnóstico posterior a infección por COVID-19. Con esta información podremos regular con mayor evidencia el control y seguimiento que requieren estos pacientes. (19)

La pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) requiere la identificación de marcadores de laboratorio para ayudar a los médicos en el reconocimiento temprano de la enfermedad grave, en nuestro estudio se evidencio una asociación muy importante entre la hipoalbuminemia y nuestras dos variables dependientes con un OR de 4.05 para mortalidad y 3.52 para ventilación mecánica invasiva, esto ya había sido demostrado por Mohamed Aziz¹ et al en un metaanálisis donde se observó la asociación de hipoalbuminemia y COVID-19 grave. El estado de hipoalbuminemia se ha asociado con pacientes en estado crítico y mortalidad en numerosos entornos clínicos. (20). Se cree que la fisiopatología detrás de la hipoalbuminemia en estado patológico, es secundaria al aumento de la permeabilidad capilar, disminución de la síntesis de proteínas, disminución de la vida media de la albumina sérica, disminución de la masa total de la albumina sérica, aumento del volumen de distribución y aumento de la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (21). El sello distintivo de la COVID-19 grave incluye la tormenta de citocinas y una interacción de algunos de los mecanismos antes mencionados.

La organización mundial de la salud junto con otros organismos mundiales, en su documento de manejo de neumonía grave aguda, recomienda que ante todo paciente con neumonía grave, se debe solicitar PCR en tiempo real para SARS, MERS, SARS-CoV-2, así como realizar cultivos bacterianos y no iniciar tratamiento antibiótico hasta tener los resultados de los pruebas realizadas, así mismo, sugiere que el ajuste de los antibióticos se realice según los gérmenes encontrados causantes de la infección, si es que esta tiene origen bacteriano, no hace referencia sobre la profilaxis antimicrobiana. En este estudio no existió relación entre la administración de antibióticos previos a la hospitalización con la mortalidad y ventilación mecánica invasiva, si bien en este estudio analizamos diferentes antibióticos como la amoxicilina/clavulánico, cefalosporina, quinolonas, el que sin duda ha sido más estudiado es la azitromicina, Debido a que la azitromicina tiene propiedades antivirales y antiinflamatorias (además de su efecto antibacteriano establecido), algunos médicos abogaron por su uso para COVID-19 al principio de la pandemia. Desde entonces, varios ensayos aleatorios no han mostrado ningún beneficio clínico, pero algunos médicos aún podrían estar prescribiéndolo.

El ensayo aleatorizado publicado más recientemente (ATOMIC2) (14) involucró a 295 pacientes ambulatorios adultos del Reino Unido (edad promedio, 46 años) con COVID-19 fuertemente sospechoso o documentado. Los pacientes recibieron azitromicina (500 mg diarios durante 14 días) o atención estándar. El resultado principal (hospitalización o muerte a los 28 días) fue similar en los dos grupos (10,3 % frente a 11,6 %;). Murió una persona de cada grupo. En el subgrupo de pacientes que tuvieron pruebas positivas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el SARS-CoV-2 (aproximadamente la mitad de la población del estudio), el resultado principal se produjo con la misma frecuencia en los grupos de azitromicina y atención estándar (14,7 %). Otro estudio es (PRINCIPLE)(15) que demuestran el nulo beneficio de usar la azitromicina en pacientes con SARS-CoV-2.

Estos resultados coinciden con el uso de el resto de antibióticos anteriormente mencionados en nuestro estudio, a pesar de que el OR fue de 1.17 para ventilación mecánica invasiva , no existió significancia clínica (p 0.603).

Por otro lado la resistencia antimicrobiana se ve acelerada por el uso excesivo e indebido de medicamentos antimicrobianos como los antibióticos, los antivirales y los antifúngicos. En todo el mundo, más de la mitad de los antibióticos se recetan, distribuyen o venden de manera inadecuada. Los antibióticos pueden adquirirse sin receta en 80% de los países de la Región de las Américas (16).

Con la llegada de la pandemia de COVID-19, la resistencia antimicrobiana sigue ganando terreno, impulsada por el aumento del uso de antibióticos para tratar a los pacientes con COVID -19. Esto puede atribuirse al aumento en el uso de antibióticos debido a la preocupación por las coinfecciones bacterianas y a la dificultad para diferenciar entre la COVID-19 y las infecciones bacterianas en los primeros momentos de la pandemia, además es probable que la resistencia antimicrobiana haya aumentado el número de muertes por COVID-19, ya que las infecciones bacterianas secundarias a bacterias resistentes pueden empeorar el resultado de la enfermedad grave y crítica por la COVID-19.

CONCLUSIONES:

La prescripción de dexametasona durante los primeros siete días de inicio de los síntomas por COVID 19 aumenta el riesgo de mortalidad y ventilación mecánica invasiva, la única indicación de su prescripción es en pacientes con presencia de desaturación a dosis de 6 mg cada 24 horas, por diez días.

La hiperglucemia se asocio a mayor mortalidad y ventilación mecánica invasiva en nuestra población, será importante llevar acabo futuros estudios que evalúen la glucosa de ingreso hospitalario y la manera en la que esta se comporta una vez iniciada la terapia con esteroides, Ya que como se menciono anteriormente los glucocorticoides pudieron influir en la elevación de glucosa sérica y empeorar el pronostico, será importante conocer los resultados del estudio COviDIAB para determinar la prevalencia de pacientes con diabetes de reciente diagnóstico posterior a infección por COVID-19. Dentro de los marcadores que tuvieron mayor asociación a mortalidad y ventilación mecánica invasiva es la hipoalbuminemia, esto sugiere tomar en cuenta la albumina como pronóstico de la neumonía por SARS-CoV-2.

Uno de los retos mas importantes hoy en día en la salud publica es el uso irracional de antibióticos en la población general, la pandemia por SARS-CoV-2. trajo consigo un aumento en su administración. En nuestro estudio se evidencio la nula asociación en su uso dentro de los primeros días antes de la hospitalización, en la mortalidad y ventilación mecánica invasiva. Sin embargo, su uso indiscriminado puede generar mayores resistencias bacterianas, sería interesante determinar en futuros estudios la aparición de neumonía asociada a la ventilación en pacientes que recibieron antibióticos previos a su hospitalización, y si esto origino cepas resistentes.

BIBLIOGRAFIA

- 1.-Galiatsatos (13 de abril, 2020).What Coronavirus Does to the Lungs? Recuperado de: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/coronavirus/what-coronavirus-does-to-the-lungs>
- 2.-Gibb, R., Redding, D.W., Chin, K.Q., Donnelly, C.A., Blackburn, T.M., Newbold, T. & Jones, K.E. (6 de agosto, 2020). Zoonotic host diversity increases in human-dominated ecosystems. *Nature*.
- 3.-Osterfeld, R.S. y Keesing, F. Species that can make us ill thrive in human habitats. *Nature*, 2020. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-02189>
- 4.-Akbar, A.N. & Gilroy, D.W. (2020). Aging immunity may exacerbate COVID-19. *Science*. 369(7), 256-257
- 5.-Cabrejos, P. (22 de junio, 2020) La hipoxia silenciosa y cómo se relaciona con COVID-19. *Galenored Internacional*. Recuperado de: <https://galenored.com/la-hipoxia-silenciosa-y-como-se-relaciona-con-la-covid-19/>
- 6.-Campisi, J., Kapahi, P., Lithgow, G.J., Meklov M., Newman JC. & Verdin, E. (2019). From discoveries in ageing research to therapeutics for healthy ageing. *Nature* (571), 183– 192.
- 7.-Scolari, M.J. (2020). COVID-19: el turno de los anticoagulantes. *Rev. OFIL ILAPHAR*,
- 8.-Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal.

9.-chani R, Asad A, Yasmin F, Shaikh S, Khalid H, Batra S, Sohail MR, Mahmood SF, Ochani R, Hussham Arshad M, Kumar A, Surani S. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Infez Med*. 2021 Mar 1;29(1):20-36.

.Pascual Gómez NF, Monge Lobo I, Granero Cremades I, Figuerola Tejerina A, Ramasco Rueda F, von Wernitz Teleki A, Arrabal Campos FM, Sanz de Benito MA.

10.-predictores de mortalidad en pacientes COVID-19 en el Servicio de Urgencias [Potential biomarkers predictors of mortality in COVID-19 patients in the Emergency Department]. *Rev Esp Quimioter*. 2020 Aug;33(4):267-273. Spanish.

11.- RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Brightling C, Ustianowski A, Elmahi E, Prudon B, Green C, Felton T, Chadwick D, Rege K, Fegan C, Chappell LC, Faust SN, Jaki T, Jeffery K, Montgomery A, Rowan K, Juszczak E, Baillie JK, Haynes R, Landray

12.- [Antimicrobial stewardship programmes in health-care facilities in low- and middle-income countries. A WHO practical toolkit]

13.-Arabi YM, Gordon AC, Derde LPG, Nichol Investigators. Lopinavir-ritonavir and hydroxychloroquine for critically ill patients with COVID-19: REMAP-CAP randomized controlled trial. *Intensive Care Med*. 2021 Aug;47(8):867-886. doi: 10.1007/s00134-021-06448-5. Epub 2021 Jul 12. PMID: 34251506; PMCID: PMC8274471.

14.-Hinks TSC et al. Azithromycin versus standard care in patients with mild-to-moderate COVID-19 (ATOMIC2): An open-label, randomised trial. *Lancet Respir Med* 2021 Oct; 9:1130. ([https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00263-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00263-0). opens in new tab)

15.-PRINCIPLE Trial Collaborative Group. Azithromycin for community treatment of suspected COVID-19 in people at increased risk of an adverse clinical course in the UK (PRINCIPLE): A randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet* 2021 Mar 20; 397:1063. (<https://doi.org/10.1016/S0140->

16.-Berbudi A, Rahmadika N, Tjahjadi AI Organización Mundial de la Salud. WHO Report on Surveillance of Antibiotic Consumption, 2016-2018 Early Implementation [Internet]. Ginebra: OMS; 2018 [consultado el 20 de septiembre del 2021]. Disponible en: https://www.who.int/medicines/areas/rational_use/who-amr-amc-report-20181109.pdf

17.-Ruslami R. Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System. *Curr Diabetes Rev.*

18.-;Thirunavukkarasu Sathish, Robyn J. Tapp, Mark E. Cooper, Paul Zimmet. (2020) Potential metabolic and inflammatory pathways between COVID-19 and new-onset diabetes. *DiabetesMetabolism.*

19.-<https://covid diab.e-dendrite.com>

20.-;Akirov A, Masri-Iraqi H, Atamna A, Shimon I. Los niveles bajos de albúmina están asociados con el riesgo de mortalidad en pacientes hospitalizados. *Soy J Med.* 2017;130: 1465.e11–65.e19.

21.-Soeters PB, Wolfe RR, Shenkin A. Hipoalbuminemia: patogénesis y significado clínico. JPEN J Parenter Nutrición enteral. 2019;43:181–93.

|

