

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

POSGRADO DE MEDICINA CRÍTICA Y TERAPIA INTENSIVA

ESQUEMAS ANTIBIÓTICOS EMPÍRICOS ANTES Y DURANTE LA PANDEMIA COVID 19. DIFERENCIAS EN TIPO Y FRECUENCIA DE USO, EN PACIENTES INGRESADOS EN LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS DE LOS HOSPITALES GENERAL DOCENTE DE CALDERÓN Y PROVINCIAL GENERAL PABLO ARTURO SUÁREZ ENTRE EL 2019 Y EL 2020.

PRESENTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA CRÍTICA Y TERAPIA INTENSIVA

Autores: Md. Enríquez Quichimbo Daniel Fernando

Md. Saad Galarza César Gerónimo

Director de tesis: Dr. Jorge Luis Vélez Páez

Director metodológico: Dr. Rommel Oswaldo Espinoza de los Monteros

QUITO, 2022

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **ENRÍQUEZ QUICHIMBO DANIEL FERNANDO**, C. I. 1103669055, autor del trabajo de titulación: **ESQUEMAS ANTIBIÓTICOS EMPÍRICOS ANTES Y DURANTE LA PANDEMIA COVID 19. DIFERENCIAS EN TIPO Y FRECUENCIA DE USO, EN PACIENTES INGRESADOS EN LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS DE LOS HOSPITALES GENERAL DOCENTE DE CALDERÓN Y PROVINCIAL GENERAL PABLO ARTURO SUÁREZ ENTRE EL 2019 Y EL 2020**, previa a la obtención del grado académico de **ESPECIALISTA EN MEDICINA CRÍTICA Y TERAPIA INTENSIVA**, en la Facultad de **MEDICINA**:

Declaro:

1. Bajo juramento que el presente trabajo no ha sido presentado previamente a ningún grado de calificación profesional, y que las citas expuestas en este texto han sido analizadas en las revisiones bibliográficas.
2. Tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la Senescyt en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.
3. Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través del sitio web de la Biblioteca de la PUCE al referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de la universidad.

Quito, octubre del 2022.

Md. Daniel Fernando Enríquez Quichimbo

C. I. 1103669055

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **SAAD GALARZA CÉSAR GERÓNIMO**, C. I. 1313204925 autor del trabajo de titulación: **ESQUEMAS ANTIBIÓTICOS EMPÍRICOS ANTES Y DURANTE LA PANDEMIA COVID 19. DIFERENCIAS EN TIPO Y FRECUENCIA DE USO, EN PACIENTES INGRESADOS EN LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS DE LOS HOSPITALES GENERAL DOCENTE DE CALDERÓN Y PROVINCIAL GENERAL PABLO ARTURO SUÁREZ ENTRE EL 2019 Y EL 2020**, previa a la obtención del grado académico de **ESPECIALISTA EN MEDICINA CRÍTICA Y TERAPIA INTENSIVA**, en la Facultad de **MEDICINA**:

Declaro:

1. Bajo juramento que el presente trabajo no ha sido presentado previamente a ningún grado de calificación profesional, y que las citas expuestas en este texto han sido analizadas en las revisiones bibliográficas.
2. Tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la Senescyt en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.
3. Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través del sitio web de la Biblioteca de la PUCE al referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de la universidad.

Quito, octubre del 2022.

Md. César Gerónimo Saad Galarza

C. I. 1313204925

AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS

En mi calidad de Director de la Tesis de la estudiante, Md. Daniel Fernando Enríquez Quichimbo, titulada: **ESQUEMAS ANTIBIÓTICOS EMPÍRICOS ANTES Y DURANTE LA PANDEMIA COVID 19. DIFERENCIAS EN TIPO Y FRECUENCIA DE USO, EN PACIENTES INGRESADOS EN LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS DE LOS HOSPITALES GENERAL DOCENTE DE CALDERÓN Y PROVINCIAL GENERAL PABLO ARTURO SUÁREZ ENTRE EL 2019 Y EL 2020**, certifico que el presente trabajo reúne todos los requisitos reglamentarios y de estilo, de acuerdo a las normas impuestas por la Pontificia Universidad Católica del Ecuador por la Facultad de Medicina.

Atentamente,

Dr. Jorge Luis Vélez Páez.

AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS

En mi calidad de Director de la Tesis del estudiante, Md. César Gerónimo Saad Galarza, titulada: **ESQUEMAS ANTIBIÓTICOS EMPÍRICOS ANTES Y DURANTE LA PANDEMIA COVID 19. DIFERENCIAS EN TIPO Y FRECUENCIA DE USO, EN PACIENTES INGRESADOS EN LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS DE LOS HOSPITALES GENERAL DOCENTE DE CALDERÓN Y PROVINCIAL GENERAL PABLO ARTURO SUÁREZ ENTRE EL 2019 Y EL 2020**, certifico que el presente trabajo reúne todos los requisitos reglamentarios y de estilo, de acuerdo a las normas impuestas por la Pontificia Universidad Católica del Ecuador por la Facultad de Medicina.

Atentamente,

Dr. Jorge Luis Vélez Páez.

AGRADECIMIENTOS

Somos muy agradecidos;

Primeramente con DIOS por hacer de este sueño, una realidad; por estar con nosotros en cada momento de nuestra preparación, por darnos la fuerza y el coraje, ya que somos bendecidos al tener salud y vida, porque en el transcurso de este proceso tuvimos que enfrentar una terrible enfermedad pandémica que dejó una innumerable cantidad de pérdidas de vidas humanas, entre ellos familiares, compañeros, colegas y amigos, eso incluye a un estimado maestro que fue parte de nuestra formación, Ricardo Arteaga.

Con nuestro maestro y director de tesis, Dr. Jorge Vélez Páez, un excelente profesional y docente de nuestra especialidad, que de forma desinteresada y con mucho esmero nos enseñó y orientó en la realización de este proyecto.

Con el Dr. Rommel Espinoza, nuestro director metodológico por su orientación en cada fase de esta investigación y poder terminar con éxito este trabajo de titulación.

Con el Dr. Germán Torres Jiménez, coordinador de la especialidad de MCYTI – PUCE, por su amistad y su apoyo; y formar parte de este proyecto como revisor.

Finalmente, con todos los demás maestros, compañeros y amigos que tuvimos el privilegio de conocerlos y que estuvieron presentes en el caminar de nuestra formación.

DEDICATORIA

Con mucho cariño y amor a:

Mi familia; después de DIOS, ustedes son el motor principal de mi vida; mi amada esposa Mery Soledad, mis queridos hijos, Leonardo Gabriel, Ezequiel Alejandro, Daniel Isaac,

A mis queridos y amados padres, Segundo y Cecilia, promotores de mi formación y superación, por sus enseñanzas y valores que inculcaron en mi vida, los cuales los llevo en mi corazón.

A mis queridos hermanos Jorge, José y sus hogares, por su apoyo incondicional, formaron parte de este proceso.

Finalmente, a ti estimado compañero y amigo César; un buen compañero de trabajo en el desarrollo de este proyecto, puedes encontrar en mí, un buen amigo y desearé muchas bendiciones y éxitos en tu vida.

Daniel Fernando EQ

DEDICATORIA

Soy un hombre bendecido, agradezco a Dios por ello, este trabajo se lo dedico a Él. Me permitió crecer y me llevó siempre al lugar adecuado, en el momento adecuado.

A mis padres, César y Elvira, siempre han sido mi fortaleza, inspiración, modelos de valentía y constancia; con ejemplo y mano firme, guiaron mis pasos. Me enseñaron a diseñar mi vida, como dice mi padre “la vida es bonita o fea dependiendo de cómo la vivas”

A Luisa y Jamil, es gratificante saber que tienes hermanos que serían capaces de dar todo por ti. A Marlon, Marlito, Samuelito, Tania y toda mi familia, ustedes son parte de mi felicidad y fortaleza.

A Michi, mi compañera de aventuras, desvelos y días difíciles, contigo todo camino es más llevadero.

A Danielito, mi gran amigo y ejemplo, te admiro por tu carácter y constancia, eres de las personas que enseñan con el ejemplo que sí se puede. A mis amigos Andrea, Cris y Dieguito por su complicidad y apoyo, formamos un gran equipo que nos permitió crecer juntos.

A mis maestros, colegas, compañeros y todos con quienes compartí en este camino de formación, de cada uno de ustedes me llevo una enseñanza.

César Gerónimo

TABLA DE CONTENIDO

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN	II
AGRADECIMIENTOS.....	VI
DEDICATORIA.....	VII
TABLA DE CONTENIDO	IX
LISTA DE TABLAS	XII
LISTA DE GRÁFICOS.....	XIII
LISTA DE ANEXOS	XIV
RESUMEN.....	XV
ABSTRACT	XVI
CAPÍTULO I.....	1
1.1 INTRODUCCIÓN.....	1
1.2 JUSTIFICACIÓN.....	4
1.3 PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	5
1.4 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	6
1.5 HIPÓTESIS	7
1.6 OBJETIVOS	8
1.6.1. Objetivo general	8
1.6.2. Objetivos Específicos	8
CAPÍTULO II.....	9

2. MARCO TEÓRICO	9
2.1 ANTECEDENTES	9
2.1.1 Antibióticos en cuidados intensivos	9
2.2 BASES TEÓRICAS	11
2.2.1 Sepsis en cuidados intensivos.....	11
2.2.2 Infecciones virales en cuidados intensivos.....	12
Cuadro 1.	15
2.2.3 COVID 19	15
2.2.4 Coinfección bacteriana y viral.....	17
Cuadro 2.	20
CAPÍTULO III	22
3. MÉTODOS.....	22
3.1 TIPO DE ESTUDIO.....	22
3.2 POBLACIÓN Y MUESTRA	22
3.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN	24
3.4 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN.....	25
3.5 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES	26
3.6 ANÁLISIS DE DATOS	28
3.7 ASPECTOS BIOÉTICOS	29
3.8 ASPECTOS ADMINISTRATIVOS	30

CAPÍTULO IV	31
4. RESULTADOS	31
4.1 DESCRIPTIVOS	31
4.2 ANÁLISIS SECUNDARIO.	35
4.2.1 REGRESIÓN LOGÍSTICA Y ANÁLISIS POR SUBGRUPOS.	36
CAPÍTULO V	40
5. DISCUSIÓN.....	40
CAPÍTULO VI.....	44
6.1 CONCLUSIONES.....	44
6.2 RECOMENDACIONES	45
7. BIBLIOGRAFÍA.....	47
ANEXOS.....	56

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Operacionalización de las variables	26
Tabla 2. Datos demográficos en los periodos pre COVID y COVID en terapia intensiva	31
Tabla 3. Uso de antibióticos en los periodos pre COVID y COVID en terapia intensiva, distribuidos según espectro y potencial promotor de resistencia de antibióticos.	34
Tabla 4. Uso de antibióticos distribuidos en grupos según espectro y potencial promotor de resistencia de antibióticos, antes y durante la hospitalización.....	35
Tabla 5. Resultados clínicos en los periodos pre COVID y COVID en terapia intensiva.	36
Tabla 6. Regresión logística multivariante para determinar relación entre variables clínicas y mortalidad.....	37
Tabla 7. Regresión logística multivariante para determinar relación entre grupos de antibióticos utilizados en la UCI y mortalidad.	37
Tabla 8. Regresión logística multivariante para determinar relación entre grupos de antibióticos previos a la hospitalización y mortalidad.....	38
Tabla 9. Modelo lineal generalizado multivariante para determinar relación entre grupos de antibióticos utilizados en UCI y estancia hospitalaria.	39
Tabla 10. Modelo lineal generalizado multivariante para determinar relación entre grupos de antibióticos utilizados previa a la hospitalización y estancia hospitalaria.	39

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Distribución de antibióticos utilizados en el grupo 6.	33
Gráfico 2. Distribución de pacientes atendidos en relación con el año y al uso de antibióticos.	34

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1: formulario de recolección de datos.....	56
Anexo 2: Matriz de recolección de datos.	58
Anexo 3. Índice de comorbilidad de Charlson.	59
Anexo 4. The Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score (20)	59
Anexo 5. Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II (APACHE II).....	60

RESUMEN

Con la aparición de la pandemia por COVID - 19 y, en busca de una terapéutica adecuada, se realizaron varios ensayos con asociación de: antivirales, antibióticos, antiparasitarios, inmunomoduladores, factores de transferencia, corticoides y otros, lo que llevó a un uso excesivo y descontrolado de antibióticos. Presentamos un estudio observacional, descriptivo y analítico de base de datos secundarios en 2 unidades de cuidados intensivos de la ciudad de Quito en el periodo 2019 - 2020. Se analizaron 265 pacientes, se observó incremento en la tasa de uso de antibióticos de 55% a 97%, con mayor uso de aminopenicilinas y carbapenémicos; además, un incremento en el uso de antibióticos previos al hospital del 2.2% al 57 %. Como análisis secundarios, mediante un modelo de regresión logística y análisis multivariado se determinó que los pacientes atendidos en el 2020 tuvieron un OR para mortalidad de 6,55 (IC 95% 3,26-13,17) y un análisis por subgrupos de edad se pudo apreciar asociación de riesgo de muerte en los mayores de 65 años con un OR: 3.76 (IC 95%, 1,48 – 9,56).

Palabras clave: Antibióticos, terapia antibiótica, infección viral, COVID19, SARS COV2

ABSTRACT

With the appearance of the COVID-19 pandemic and, in search of an adequate therapeutic, several trials were carried out with association of: antivirals, antibiotics, antiparasitics, immunomodulators, transfer factors, corticosteroids and others, which led to excessive use and uncontrolled antibiotics. We present an observational, descriptive and analytical study of secondary databases in 2 intensive care units in the city of Quito in the period 2019 - 2020. 265 patients were analyzed, an increase in the rate of antibiotic use of 55% was observed. 97%, with greater use of aminopenicillins and carbapenems; in addition, an increase in the use of antibiotics prior to the hospital from 2.2% to 57%. As secondary analyses, using a logistic regression model and multivariate analysis, it was determined that patients seen in 2020 had an OR for mortality of 6.55 (95% CI 3.26-13.17) and an analysis by age subgroups an association of risk of death was observed in those over 65 years of age with an OR: 3.76 (95% CI, 1.48 - 9.56).

Keywords: Antibiotics, antibiotic therapy, viral infection, COVID 19, SARS COV 2

CAPÍTULO I

1.1 INTRODUCCIÓN

La administración temprana y agresiva de antibióticos de amplio espectro en las unidades de cuidados intensivos es una práctica común, sin embargo, mantener una mentalidad conservadora con respecto al uso de antibióticos, es fundamental tanto para el paciente como para el médico. Estos se administran en aproximadamente el 71% de los pacientes que ingresan en la UCI ayudando a salvar millones de vidas. Sin embargo, hasta la mitad de todas las prescripciones de antibióticos pueden ser innecesarias. (da Fonseca Pestana Ribeiro & Park, 2020)

El uso excesivo de antibióticos ha contribuido a niveles alarmantemente altos de resistencia global a los antibióticos, que está aumentando a un ritmo más rápido que aquel al que se producen los nuevos antibióticos. Por lo tanto, encontrar un buen equilibrio entre el uso apropiado y evitar la administración innecesaria es crucial para evitar el renacimiento de un nuevo mundo sin antibióticos. (da Fonseca Pestana Ribeiro & Park, 2020)

Los antibióticos de amplio espectro son esenciales durante el tratamiento inmediato ante la sospecha de sepsis con un número necesario a tratar de 5.3, pero también están asociados con el desarrollo de resistencia bacteriana y sobreinfecciones. Se debe tener en cuenta el origen de la infección, microorganismos causales más frecuentes, el patrón local de resistencias, comorbilidades del paciente y el grado de contacto con el sistema sanitario, administración concomitante de otros fármacos, disfunciones orgánicas que modifiquen la farmacocinética del antibiótico, entre otros. (Organización Mundial de la Salud (OMS), 2020)

Por otra parte, el enfoque de desescalada, en el que el espectro de antibióticos se reduce o incluso se retira después de la reevaluación, se ha implementado para reducir la exposición a los antibióticos. La desescalada ha demostrado ser segura en términos de supervivencia; sin embargo, se asocia con una mayor duración de la estancia en la UCI, sin reducir la incidencia de multidrogorresistencia. (Organización Mundial de la Salud (OMS), 2020)

La presencia de shock sin un diagnóstico alternativo que no sea infección y un diagnóstico de infección basado en cultivos, exámenes bacterioscópicos y resultados de imágenes para el inicio de antibióticos se considera actualmente una práctica segura. Además, los médicos pueden considerar investigar un diagnóstico alternativo factible para el shock en pacientes de UCI inestables antes del inicio de los antibióticos. La consideración del uso de antibióticos en nuestras UCI es esencial, y si es necesario. (Juan Carlos Rodríguez Díaz et al., 2017)

Si bien los datos disponibles para obtener resultados óptimos sugieren administrar los antimicrobianos intravenosos apropiados lo antes posible, luego del reconocimiento de la sepsis o del shock séptico, un objetivo mínimo razonable para retrasar su iniciación es 1 hora, aunque una revisión sistemática y meta análisis de la literatura actual no pudo demostrar un beneficio de supervivencia relacionado con la administración de antibióticos dentro de la primera hora o dentro de las primeras 3 h después de un diagnóstico de sepsis. (Sterling et al., 2016)

A pesar de los distintos avances científicos, actualmente no hay biomarcador o técnica biomolecular disponible que permita una discriminación rápida y confiable entre la sepsis y la inflamación no infecciosa. El diagnóstico precoz de los pacientes con sepsis sigue siendo un desafío para los médicos. Dependiendo del caso, el diagnóstico de sepsis puede parecer sencillo, pero no siempre es así. (Rojas Gómez et al., 2020)

Para la identificación de la infección se cuenta típicamente con tres tipos de datos que pueden alertarnos a realizar el diagnóstico de sepsis; primero, la aparición de signos y síntomas clínicos de una respuesta del huésped: fiebre y escalofríos son la reacción clínica más típica. La respuesta biológica se caracteriza por un aumento o disminución tanto en el recuento de glóbulos blancos, como en las concentraciones de marcadores inflamatorios, por ejemplo, proteína C reactiva (PCR), procalcitonina (PCT), Interleucina (IL). (Ballesteros et al., 2014)

Segundo, la presencia de signos que nos sugieran infección, como disuria y orina fétida, síntomas respiratorios con auscultación anormal del tórax e infiltrados radiográficos del tórax,

heridas purulentas, signos de meningitis; y tercero, invasión microbiológica comprobada de un entorno estéril por ejemplo orina, líquido pleural, LCR, sangre, líquido peritoneal, etc. Sin embargo, no todos los elementos están siempre presentes: por ejemplo, un paciente inmunodeprimido puede no tener fiebre. (Ballesteros et al., 2014)

Además, aunque muchos pacientes críticamente enfermos tienen cierto grado de hipertermia, esto no necesariamente implica la presencia de una infección, también, algunos pacientes, en particular los ancianos, pueden tener hipotermia, y esto se asocia con peores resultados. (Ballesteros et al., 2014)

De manera similar, la taquicardia y la taquipnea son comunes en pacientes críticamente enfermos, y el aumento de glóbulos blancos puede deberse a cualquier forma de estrés. Por último, muchos pacientes críticamente enfermos han recibido o reciben terapia antimicrobiana en forma de automedicación, lo que puede hacer que los cultivos microbianos sean negativos. La aplicación precoz y dirigida de paquetes de medidas encaminadas al tratamiento de la sepsis incrementan de manera significativa la supervivencia, y disminuyen tanto la estancia hospitalaria como los costos en salud. (Ballesteros et al., 2014)

El centro de control y prevención de enfermedades (CDC), expone entre sus recomendaciones básicas que los antibióticos no deben ser dados en infecciones virales, aun cuando haya eventos como cambio en la coloración de secreción nasal y dolor de garganta, ya que, para el inicio de estos, se debe cumplir criterios clínicos de sospecha de infección bacteriana. Aun así, en la pandemia por COVID 19 se utilizó en gran proporción terapias antibióticas probablemente en relación a tratamientos compasivos. (Centers for Disease Control and Prevention, 2021)

1.2 JUSTIFICACIÓN

La sepsis está definida por la Organización Mundial de la Salud como una respuesta sindrómica, frente a un agente patógeno, que puede evolucionar a choque séptico, insuficiencia orgánica múltiple y muerte. (World Health Organization, 2020) La campaña de sobrevivir a la sepsis, en su última edición, mantiene el inicio precoz de terapia antimicrobiana, tras la captación de pacientes con sepsis y choque séptico, como una fuerte recomendación, junto a identificación y control de fuente. (L. Evans et al., 2021)

Sumado al inicio temprano de antibióticos, es importante incluir el uso adecuado de la terapia antiinfecciosa, tomando en cuenta la probabilidad de infección por bacterias resistentes a varias drogas, bacterias gram positivas, e incluso virus y hongos, dato importante a tomar en cuenta ya que la pandemia fue de etiología viral. (L. Evans et al., 2021)

Para una terapia apropiada debe existir adecuada elección del agente antimicrobiano al que el patógeno etiológico sea sensible, en una dosis correcta, en el momento óptimo, con penetrancia al sitio de la infección y sin uso excesivo del mismo para evitar efectos no deseados. (Arulkumaran et al., 2020)

En países en vías de desarrollo, como Ecuador, se vive un panorama adicional ante la alta incidencia de infecciones bacterianas, a lo que se suma la falta de antibióticos, por lo que el uso racional de antibióticos es de suma importancia también en este aspecto. Ramos y colaboradores, en Ecuador, en el 2018 detallan que el 25 % de la población de cuidados intensivos tuvo diagnóstico de sepsis y el 64 % de choque séptico, con una mortalidad de hasta del 42.4 % a los 28 días. (Ramos Tituaña et al., 2018)

Tras la emergencia sanitaria, que en Ecuador inicia en marzo del 2020, se estima que hubo cambios en la estrategia de tratamiento antibiótico hacia dos aspectos, incremento en la frecuencia de su uso, y, uso de antibióticos de amplio espectro de forma empírica. Realizaremos un estudio descriptivo, en el que analizaremos el historial de pacientes ingresados a cuidados

intensivos previo y durante la pandemia comparando la diferencia en las terapias empíricas entre el 2019 y el 2020.

A partir de estos resultados se debe plantear la necesidad de elaborar planes estratégicos correctivos para que el uso de antibióticos sea adecuado, supervisado, con seguimiento de calidad y exista compromiso de los operadores de regirse a los protocolos.

1.3 PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

La sepsis y sus complicaciones son condiciones de alta frecuencia y mortalidad en las unidades de cuidados intensivos y conllevan un alto costo de tratamiento. En base a esta problemática y, a través de varias definiciones a lo largo de la historia, se ha llegado hasta el consenso vigente “sobreviviendo a la sepsis”, sobre el cual se rigen los conceptos actuales, denotando un esfuerzo general por globalizar el conocimiento y unificar los criterios, con repercusión final en la sobrevivencia de los pacientes afectados de esta entidad nosológica. (L. Evans et al., 2021)

Uno de los aspectos más importantes de un manejo eficaz es el inicio de la terapia antimicrobiana apropiada para las infecciones potencialmente mortales que causan sepsis y shock séptico ya que el fracaso en iniciar un tratamiento empírico apropiado se asocia con incremento de la morbilidad y mortalidad. (L. Evans et al., 2021)

Un antibiótico se considera adecuado cuando es sustentado. La selección del tratamiento antimicrobiano debe ser suficientemente amplia para cubrir los patógenos probables, teniendo en cuenta todos los factores relacionados con el paciente, la institución, la epidemiología, la prevalencia local de los patógenos y sus patrones de sensibilidad, tanto en la comunidad como en el hospital. (Andrew Rhodes, Laura E. Evans, Waleed Alhazzani, 2017)

Un cambio en la estrategia antibiótica empírica debería estar sustentado por cambios en la epidemiología local, ya sea en la comunidad o en la unidad hospitalaria, lo que obliga a cada unidad a llevar estadística actualizada del patrón microbiano al que se enfrenta, desescalado oportuno y de duración adecuada, ya que caso contrario, podría relacionarse más bien con beneficio limitado y resultados adversos. (Van Staa et al., 2020)

El uso indebido de antibióticos conlleva a un incremento en eventos adversos, resaltando toxicidad de los fármacos, infección por organismos resistentes e infección por *Clostridium difficile*, por lo que es necesario estrategias que guíen hacia un mejor uso de antibióticos. El dar terapias antibióticas de amplio espectro, no mejora los resultados, y más bien, podría asociarse a resultados desfavorables e incluso incrementar la mortalidad. (Spivak et al., 2016; Webb et al., 2019)

Se observa una disminución en la tasa de mortalidad desde la inclusión de protocolos (Sánchez et al., 2017), sin embargo, esto es multifactorial, teniendo en cuenta el tipo de paciente, relación o no del paciente a trauma y cantidad de fallos orgánicos en el momento de la presentación, que probablemente sean factores no modificables al momento de abordar pacientes con sepsis y choque séptico. (Medam et al., 2017)

Durante la pandemia por COVID 19, se permitió terapias compasivas, incluyendo terapias antibiótica, antiinflamatoria e incluso inmunomoduladora, lo que condicionó recibir pacientes en cuidados intensivos con esquemas antibióticos ya iniciados, sin embargo, era necesaria una adecuada revaloración ante la necesidad de continuar o no con estos esquemas ya iniciados, así como esto influye en la toma de decisiones en caso de necesitar un esquema antibiótico ya que se puso en discusión con que rango de antibiótico era adecuado continuar.

1.4 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe diferencias en tipo, frecuencia de uso de esquemas antibióticos empíricos antes y durante la pandemia COVID 19 en los pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos del Hospital General Docente Calderón y Provincial General Pablo Arturo Suarez entre el 2019 y el 2020?

1.5 HIPÓTESIS

H1: La pandemia por COVID 19 generó diferencias en frecuencia y tipo de antibióticos empíricos utilizados en pacientes de las unidades de cuidados intensivos de los hospitales General Docente de Calderón y Provincial General Pablo Arturo Suárez en el 2019 comparado con el 2020.

H0: La pandemia por COVID 19 no generó diferencias en frecuencia y tipo de antibióticos empíricos utilizados en pacientes de las unidades de cuidados intensivos de los hospitales General Docente de Calderón y Provincial General Pablo Arturo Suárez en el 2019 comparado con el 2020.

1.6 OBJETIVOS

1.6.1. Objetivo general

Determinar si la pandemia por COVID 19 generó diferencias en frecuencia y tipo de antibióticos empíricos utilizados en pacientes de las unidades de cuidados intensivos de los hospitales General Docente de Calderón y Provincial General Pablo Arturo Suárez en el 2019 comparado con el 2020.

1.6.2. Objetivos Específicos

- Definir las características clínico - demográficas de los pacientes previo a la pandemia por COVID 19 y durante la pandemia por COVID 19 de las unidades de cuidados intensivos de los hospitales General Docente de Calderón y Provincial General Pablo Arturo Suárez del 2019 y 2020.
- Clasificar los antibióticos utilizados en los pacientes de las unidades de cuidados intensivos de los hospitales General Docente de Calderón y Provincial General Pablo Arturo Suárez entre el 2019 y el 2020, de acuerdo con la clasificación consensuada de β - lactámicos según su espectro y su potencial promotor de resistencia. (Weiss et al., 2015)
- Comparar la frecuencia en que se utilizó antibióticos en pacientes previo a la pandemia por COVID 19 y durante la misma en los pacientes de las unidades de cuidados intensivos de los hospitales General Docente de Calderón y Provincial General Pablo Arturo Suárez en el 2019 comparado con el 2020.

CAPÍTULO II

2. MARCO TEÓRICO

2.1 ANTECEDENTES

2.1.1 Antibióticos en cuidados intensivos

De acuerdo al consenso expertos del Subcomité Científico de Medicina de Cuidados Intensivos de la Sociedad Europea de Anestesiología, existe un cambio en el perfil de pacientes de terapia intensiva en los últimos diez años, siendo ahora pacientes más añosos y con mayores comorbilidades que además, se enfrentan a microorganismos con mayor resistencia frente a los antibióticos, lo que se convierte en un serio problema ya que dificulta la capacidad de dar una terapia antibiótica adecuada. (Martin-Loeches et al., 2017)

De los médicos de terapia intensiva depende el prescribir de manera adecuada y oportuna la terapia antibiótica sólo en los pacientes que realmente lo necesiten para así evitar mayor aparición de cepas de bacterias resistentes, esfuerzo que debe ser de compromiso de todo el personal de salud que tiene atención directa con el paciente críticamente enfermo. (Martin-Loeches et al., 2017)

Bassetti y colaboradores, en un metaanálisis demuestran que una terapia antibiótica adecuada reduce la mortalidad hospitalaria con un OR de 0.44 (intervalo de confianza del 95 % de 0.37 - 0.52) y por tanto disminuye la probabilidad de fracaso al tratamiento además de, reducir la estancia hospitalaria en casi 5 días, lo que nos indica un mejor uso de recursos hospitalarios. (Bassetti et al., 2020)

Ya desde 1991, Dever y Dermodia en su revisión detallan tres mecanismos de resistencia bacteriana a los antibióticos: 1. degradación enzimática de los antibióticos, 2. alteración en las proteínas dianas de los antibióticos en las bacterias y, 3. cambios en la permeabilidad de la membrana a los antimicrobianos. Así, las betalactamasas pueden ser deprimidas o inducidas

por la exposición a betalactámicos. Además, existe producción de enzimas modificadoras de antibióticos, producción de dianas bacterianas insensibles a los antibióticos. (Dever LA, 1991)

Los pacientes con uso previo de antibióticos y los que tuvieron una mayor exposición a antibióticos son los de mayor riesgo de infección por gérmenes resistentes y por tanto, se concluye que el uso excesivo o irracional de antibióticos a nivel individual e institucional conlleva a la aparición de organismos resistentes. (Tacconelli, 2009)

La resistencia bacteriana se puede clasificar como natural y como adquirida. La resistencia natural a su vez puede ser intrínseca cuando es siempre expresada por la especie, e inducida cuando los genes que se encuentran en la bacteria se activan sólo después de la exposición a un antibiótico. (C Reygaert, 2018)

La resistencia bacteriana adquirida se refiere a los cambios genéticos que sufren las bacterias a través de transformación, transposición y conjugación, cambios que pueden ser temporales o permanentes. El uso de antibióticos incluyendo dosis o concentraciones muy bajas podría conducir a selección de resistencia de alto nivel en subsecuentes generaciones bacterianas, incrementar la capacidad de adquirir resistencia a otros antibióticos e incrementar la tasa de mutación. (C Reygaert, 2018)

Dentro de las recomendaciones para evitar el desarrollo de resistencia bacteriana, consta evitar el uso prolongado e indiscriminado de antibióticos sobre todo de amplio espectro, tomando en cuenta además la evaluación de cultivos para la toma de decisiones de desescalar o culminar terapias, tomando en cuenta que en la mayoría de infecciones graves se logra erradicar el germen entre 7 y 10 días. (Martin-Loeches et al., 2017)

En el 2011, Lipman y Roberts publican un editorial donde manifiestan la importancia de personalizar las estrategias terapéuticas a cada paciente, intentando comprender cómo se comportará el fármaco en cada individuo y de aquí la necesidad de diferentes esquemas, combinación de antibióticos y variabilidad en dosis y tiempos de administración. (Lipman et al., 2011)

2.2 BASES TEÓRICAS

2.2.1 Sepsis en cuidados intensivos

La sepsis se trata de una reacción desregulada del organismo ante la presencia de patógenos, que tiene riesgo de producir fallo de varios órganos y por tanto muerte. (Organization world health, 2020) Se trata de una entidad frecuente y por esta razón, es de suma importancia una terapia antibiótica óptima, así como resolución de la fuente de infección de ser necesario. (L. Evans et al., 2021)

La identificación de sepsis e inicio de terapia antibiótica son puntos fundamentales para el manejo de los pacientes en cuidados intensivos. Esto, asociado a un adecuado manejo del choque; por cada hora de retraso en la administración de antibióticos adecuados, se incrementa en 10 % el riesgo de mortalidad, con un OR de 1.67 a las 2 horas y de hasta 92.54 en retrasos de más de 36 horas. (Kumar et al., 2006)

khan y colaboradores reportan, de acuerdo a la auditoría de Cuidados Intensivos sobre Naciones (ICON), que entre el 13.6 % a 39.3 % de los pacientes en cuidado intensivos tienen diagnóstico de sepsis con una tasa de mortalidad en promedio de 25.8 %, que varía dependiendo de cada región, alcanzando niveles de hasta 47.2 % en África. (Khan et al., 2018)

Vincent y colaboradores, en un estudio multicéntrico de unidades de cuidados intensivos de 75 países, detallan que hasta el 71 % de pacientes recibieron en algún momento antibióticos, sin embargo, en sólo el 51 % se pudo demostrar infección. Las neumonías fueron las infecciones más comunes, cerca de 6 de cada 10 y predominaron las de etiología por gram negativos. (Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, Moreno R, Lipman J, Gomersall C, Sakr Y, 2009)

Ajay Handa y colaboradores, en cambio, reportan una tasa de mortalidad de hasta 67.5 % en una unidad de cuidados intensivos clínica en India, asociando mayor riesgo de muerte a pacientes mayores de 60 años que a su ingreso presentaron taquicardia, choque, insuficiencia respiratoria aguda que requirió ventilación mecánica, trombocitopenia, niveles altos de lactato

y proteína C reactiva, así como, puntuaciones altas en SOFA y APACHE II. (Ajay Handa et al., 2018)

Está demostrado que una terapia antibiótica adecuada mejora la sobrevida de los pacientes con sepsis, pero existen factores adicionales modificables que se asocian con disminución de mortalidad como salas especializadas para cada tipo de pacientes, ingreso de los pacientes de manera temprana a cuidados intensivos, así como el no retrasar el alta de la unidad. (R. N. Evans et al., 2020)

2.2.2 Infecciones virales en cuidados intensivos

Las infecciones virales en las unidades de cuidados intensivos pueden presentarse de muchas maneras, desde neumonías leves hasta insuficiencia respiratoria severa que requiera soporte ventilatorio. Dependiendo del tropismo del virus, puede además afectar a cualquier órgano, produciendo así hepatitis, alteraciones del sistema nervioso, shock, entre otras manifestaciones. (Fragkou et al., 2021)

La incidencia es muy variable, dependiente sobre todo de epidemiología de cada región, pero con incremento gracias al desarrollo métodos diagnósticos, facilitando la detección de patógenos virales. Por el contrario, progreso en tratamiento antiviral aun es muy limitado, por lo que resultados desfavorables en cuadros severos, sigue siendo frecuente. (Fragkou et al., 2021)

Antes de la llegada del SARS-CoV-2, la incidencia de infecciones asociadas a virus que requerían ingreso a cuidados intensivos variaba entre el 16 y el 49 % y aunque la etiología era variada, predominaban las del tracto respiratorio. Los virus aislados con mayor frecuencia fueron la influenza, el rinovirus humano, coronavirus humanos, virus respiratorio sincitial, metapneumovirus humano, virus de la parainfluenza humana y adenovirus. (Nguyen et al., 2016).

Sin tomar en cuenta el COVID 19, las epidemias más comunes han sido causadas por influenza estacional tipo A y B, ocasionando en 3 a 5 millones de casos de infecciones graves al año en

todo el mundo. Las víctimas anuales se estiman en 650.000 personas en todo el mundo, sin embargo, la tasa de mortalidad es baja, sin alcanzar las 6 muertes por cada 100000 personas, que puede incrementar si hasta 0.22 % en personas mayores de 75 años. (Roguski et al., 2019)

En un estudio realizado por Reed y colaboradores en Estados Unidos, demostraron que el riesgo de muerte durante los ingresos por gripe aumentaba con la edad; 0,2-0,9% en <18 años, 1,8-2,8% en adultos de 18-64 años y 3,4-4,7% en ≥ 65 años y la mayoría de las hospitalizaciones 54-70 % y muertes 71-85 % ocurrieron en pacientes ≥ 65 años. (Reed et al., 2015)

Tres coronavirus de la familia betacoronavirus han causado epidemias de neumonía grave en los últimos 20 años; el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV), el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) y el nuevo SARS-CoV-2 que ha provocado una pandemia sin precedentes con más de 650 millones de casos confirmados de la llamada Enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19) y casi 7 millones de muertes en todo el mundo. (World Health Organization, 2022)

El virus parainfluenza humano (HPIV) es también causa común de infección de vías respiratorias, provocando cuadros agudos de predominio en niños, aunque puede también producir infecciones sintomáticas e incluso graves en adultos, con un riesgo de hospitalización de hasta el 11,5 %. (Dong et al., 2022)

Con respecto al rinovirus humano (HRhV), un estudio epidemiológico, multicéntrico, de pacientes adultos que estaban recibiendo ventilación mecánica, demostró que el HRhV era el segundo virus más prevalente (5 %) seguido del HPIV (6 %), independientemente de la causa de ingreso en la UCI. Además, la prevalencia de HRhV fue significativamente mayor en pacientes con infecciones respiratorias graves (9,6 %) en comparación con los ingresados por otros motivos (2,6 %), lo que significa un aumento en las infecciones respiratorias graves. (Van Someren Gréve et al., 2018)

Por otro lado, la incidencia de infecciones por el virus sincitial respiratorio (RSV) en adultos es sorprendentemente más alta, se detecta en el 12% de todos los adultos más de 50 años

atendidos por cuadros de infección respiratoria. En 2015, alrededor de 1,5 millones de adultos mayores en países industrializados padecieron infecciones respiratorias agudas asociadas al VRS, y 214.000 (14,5 %) fueron hospitalizados; y se asoció con 14.000 muertes. (Martin-Loeches et al., 2017)

En general, no existe gran diferencia en la forma de presentación, así como con el manejo, tomando en cuenta que no existen tratamientos específicos, por lo tanto, son agrupadas como las neumonías virales de presentación típica y se tratan de manera similar. (Fragkou et al., 2021).

El virus del herpes simple, virus de la varicela zóster y arbovirus como el virus del Nilo Occidental, son patógenos virales asociados a infecciones de sistema nerviosos central y periférico, principalmente encefalitis y meningoencefalitis, en pacientes críticamente enfermos.

El siguiente cuadro resume las presentaciones clínicas de las diferentes infecciones virales.

Cuadro 1. Manifestaciones clínicas y complicaciones de los virus causantes de infecciones respiratorias graves.

Viral pathogen	Clinical manifestations	Complications
Human adenovirus (HAdV)	From mild URTI to (rarely) severe pneumonia, keratoconjunctivitis, gastrointestinal symptoms	<ul style="list-style-type: none"> • Severe pneumonia/ARDS • Viremia • Severe disseminated disease in immunocompromised • Reports of: hemorrhagic cystitis, fatal myocarditis, cardiomyopathy, pancreatitis, encephalitis, meningitis, mononucleosis-like syndromes, pulmonary dysplasia, hepatitis, nephritis, hemorrhagic colitis, intestinal intussusception in children, and sudden infant death
Human parainfluenza virus (HPIV)	From mild URTI and laryngotracheobronchitis (croup) to bronchiolitis and (rarely) severe pneumonia	<ul style="list-style-type: none"> • Severe pneumonia/ARDS • COPD and asthma exacerbation • Extrapulmonary complications (parotitis, apnea, bradycardia, exacerbation of nephrotic disease, hepatitis, fatal rhabdomyolysis, febrile seizures, ventriculitis and encephalitis, pericarditis, and myocarditis)
Influenza	From asymptomatic to severe viral pneumonia. Fever, headache, myalgia, malaise, acute respiratory illness (non-productive cough, sore throat, nasal discharge)	<ul style="list-style-type: none"> • Primary pneumonia • Bacterial and fungal superinfections • ARDS and influenza-induced sepsis syndrome • Myositis, rhabdomyolysis • Myocarditis, pericarditis, myocardial ischemia • Encephalitis, acute disseminated encephalomyelitis, transverse myelitis, aseptic meningitis, Guillain-Barre syndrome
MERS-CoV	Severe pneumonia, gastrointestinal symptoms	<ul style="list-style-type: none"> • Acute kidney failure • ARDS • Pericarditis • Pericarditis • Disseminated intravascular coagulation • Profuse diarrhea
Respiratory syncytial virus (RSV)	From asymptomatic or mild upper URTI to bronchiolitis, severe pneumonia	<ul style="list-style-type: none"> • ARDS • COPD and asthma exacerbation • Extrapulmonary complications in children (central apneas, seizures, lethargy, feeding or swallowing difficulties, tone abnormalities, strabism, CSF/EEG abnormalities, hyponatremia, hepatitis) • Childhood asthma
SARS-CoV	Fever, malaise, headache, myalgia, non-productive cough, dyspnea	<ul style="list-style-type: none"> • Respiratory failure/ARDS
SARS-CoV-2	From asymptomatic to severe pneumonia/respiratory failure and multi-organ dysfunction/failure. Fever, cough, dyspnea, myalgia, diarrhea, anosmia/ageusia, headache, non-productive cough, sore throat, nasal discharge	<ul style="list-style-type: none"> • ARDS • Arrhythmias, acute cardiac injury, shock • Thromboembolic complications • Cytokine storm syndrome • Multisystem inflammatory syndrome in children • Bacterial and fungal superinfections • Neurological complications (polyneuropathy, myositis, cerebrovascular diseases, encephalitis and encephalopathy, Guillain-Barre syndrome) • Long-term hyposmia

ARDS, acute respiratory distress syndrome; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CSF, cerebrospinal fluid; EEG, electroencephalogram; MERS-CoV, middle east respiratory syndrome-related coronavirus; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2; SARS-CoV, severe acute respiratory syndrome-related coronavirus; URTI, upper respiratory tract infection. **Fuente:** (Fragkou et al., 2021)

2.2.3 COVID 19

El Ministerio de Salud y Sanidad de Wuhan – China, en diciembre 2019 reportó 27 casos de neumonía atípica y para enero del 2020, informan sobre un brote de un nuevo virus denominado SARS COV-2. La transmisión es similar a la de otros cuadros respiratorios virales, por contacto

directo con secreciones, gotas respiratorias, o aerosoles, de las mucosas de la boca, nariz y ojos de un individuo infectado. Una vez que el virus ingresa a la célula, se estima un periodo de incubación de 4 días, un rango extremo entre 1 a 14 días. (Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias sanitarias, 2021)

Los coronavirus, pertenecen a la familia Coronaviridae, son esféricos de aproximadamente 100 hasta 160 nm de diámetro, con envuelta de bicapa lipídica de forma filamentosa de 9 a 13nm de diámetro, y que contienen genoma ARN monocatenario de polaridad positiva de entre 26 y 32 kilobases de longitud. El genoma del virus SARS-COV-2 codifica al menos 27 proteínas, incluidas 16 proteínas no estructurales y 4 proteínas estructurales: la proteína S (spike protein), la proteína E (envelope), la proteína M (membrana) y la proteína N (nucleocapside). (Shereen et al., 2020)

La proteína S, determinante del tropismo del virus, responsable de la unión del virus al receptor de la célula que va a infectar mediante espículas entre 16 y 21nm y son las encargadas de liberar genoma viral en el interior de la célula; presenta 2 subunidades, la S1, tiene afinidad por los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) presente fundamentalmente en el riñón, pulmones y corazón; y la subunidad S2, facilita la fusión de la membrana celular. Las otras proteínas, la proteína M, N y E, colaboran con la fijación a estructuras internas, permiten liberación del ARN a la célula huésped y encargadas de interactuar con la inmunidad innata del huésped. (Anderson et al., 2021)

Las manifestaciones clínicas varían en severidad, desde una infección asintomática, hasta una enfermedad grave con requerimiento de asistencia ventilatoria mecánica. Los síntomas más frecuentes incluyen fiebre (75–98%), tos (46% – 82%), mialgia o fatiga (11–52%), cefalea (10-30%), dificultad para respirar (3-31%); también han reportado pérdida total o parcial del sentido del olfato y el gusto, síntomas gastrointestinales como diarrea, náuseas y vómito antes de presentar síntomas respiratorios. (Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias sanitarias, 2021)

A medida que aumentaban en número de casos, se observó que la asociación de factores de riesgo como; edad avanzada, antecedentes cardiovasculares, enfermedades metabólicas principalmente diabetes mellitus, sobrepeso, insuficiencia renal, enfermedades pulmonares crónicas como EPOC, asma, y factores inmunológicos, influyen en el pronóstico y mortalidad de la infección por SARS COV-2. (Moore & June, 2020)

Entre los mecanismos de daño pulmonar asociado al Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto (SDRA), principal causa de mortalidad por SARS COV-2 se asocia principalmente a la sobreestimulación de células inmunes innatas con liberación inadecuada de citocinas y posterior desarrollo de tormenta de citocinas. (Moore & June, 2020)

A ésta hiperactivación, se le ha denominado síndrome de liberación de citoquinas (CRS) y ésta se produce cuando se activan grandes cantidades de leucocitos (neutrófilos, macrófagos y mastocitos) liberando grandes cantidades de citoquinas proinflamatorias; que incluyen las interleucinas; IL-1, IL-2, IL-2R, IL-6, e IL-8 e IL- 10, el interferón (IFN), la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1) y el factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF); entre otras citocinas como el factor de necrosis tumoral (TNF) (Moore & June, 2020)

2.2.4 Coinfección bacteriana y viral

La mayoría de las prescripciones de antibióticos se realizan de forma empírica, superando el 50% en la mayoría de los estudios, y cerca de la tercera parte de las prescripciones de antibióticos son por infecciones del tracto respiratorio, siendo la mayor parte de estas infecciones de origen viral, y está demostrado que los antibióticos no afectan la duración, los síntomas y la intensidad de la enfermedad de una enfermedad viral. (Lambrini, 2017)

Existen diversos factores que intervienen en la prescripción de los antibióticos, por creencia de 'proteger' al paciente ante la 'posibilidad' de una sobreinfección bacteriana, muy arraigado en el personal de salud; por otro lado, está la idiosincrasia de los pacientes que tienen la sensación de 'tranquilidad' al estar recibiendo antibiótico como parte de su tratamiento, confundiendo la

utilidad de tales medicamentos, con la búsqueda del alivio sintomático; o hay escenarios comunes como la automedicación, la interrupción del tratamiento con antibióticos ante la disminución o mejoramiento de los síntomas. (Lambrini, 2017)

Está claro que el uso inadecuado de antibióticos es muy común y que se ha incrementado en la práctica diaria. Rawson y colaboradores, en una revisión informaron que más del 70 % de pacientes con diagnóstico de COVID 19 recibieron antibióticos. La mayoría de los estudios no informaron sobre coinfección bacteriana o fúngica y no se describió administración de antibióticos de amplio espectro. Esto generó temores de propagación de bacterias resistentes a múltiples fármacos, alimentados por la inmensa presión de los antibióticos. (Rawson et al., 2020)

En un estudio de 361 pacientes con COVID-19 confirmado por RT-PCR entre julio y diciembre de 2020, en la primera fase, el 74.8 % de los pacientes con patología leve y el 80,4 % de los moderados a graves recibieron al menos un antibiótico. Las tasas de desescalamiento a las 48 horas fue de máximo 31%. En la segunda fase, el 75,5 % pacientes leves y el 62,5 % de los moderados a graves también al menos un antibiótico. La desescalada a las 48 horas aumentó significativamente hasta el 62 %. (Borde et al., 2022)

Los pacientes vulnerables a las infecciones pulmonares virales tienen mayor riesgo de una coinfección bacteriana. La pandemia de influenza H1N1 en el 2009 causó aproximadamente 300.000 muertes, de los cuales del 30 % al 55 % murieron con neumonía bacteriana. Ahora se sabe que las infecciones virales pueden debilitar la inmunidad del huésped, con el nuevo SARS COV2, no es la excepción; los pacientes con COVID-19 presentaron niveles elevados de biomarcadores, citoquinas inflamatorias, como resultado del sistema inmunitario desregulado, ocasionando una coinfección. (Mirzaei et al., 2020)

Dependiendo la gravedad del cuadro y las comorbilidades del paciente, la tasa de coinfección bacteriana al ingreso varía entre 3,5 % a 5 %. (Chih-Cheng Lai et al., 2020) Durante la hospitalización se presentaron infecciones bacterianas y fúngicas secundarias entre un 15 % y

20 %, sobre todo en pacientes críticos y en huéspedes con un sistema inmune no competente. (Sieswerda et al., 2021)

Los casos más comunes diagnosticados con coinfección bacteriana, es en aquellos pacientes infectados con el virus influenza, aunque podría relacionarse en cualquier infección viral respiratoria; el informe más antiguo de infecciones bacterianas que ocurrieron simultáneamente fue en la pandemia de influenza de 1918. Estas infecciones secundarias involucran predominantemente a un grupo específico de patógenos bacterianos, como; *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* y *H. influenzae*. (Mirzaei et al., 2020) En el cuadro 2 se muestra una lista completa de coinfecciones bacterianas con patógenos virales.

En la busca de un tratamiento definitivo, se desarrollaron varios ensayos clínicos en la que se evaluaron varias alternativas terapéuticas tales como: la asociación de hidroxicloroquina más azitromicina, antivirales como lopinavir más ritonavir y Umifenovir, terapia de células madre mesenquimales, nitazoxanida, ivermectina, oseltamivir, glucocorticoides más antivirales lopinavir, ritonavir y ribavirina; interferón Beta 1B, darunavir, y remdesivir, entre otros; sin embargo algunos fueron suspendidos por sus efectos secundarios con incremento de la mortalidad. (Berghezan & Suárez, 2020).

Se han desarrollado varios ensayos clínicos en la que se evaluaron varias alternativas terapéuticas incluyendo hidroxicloroquina con azitromicina, antivirales como lopinavir con ritonavir y umifenovir, terapia de células madre mesenquimales, nitazoxanida, ivermectina, oseltamivir, glucocorticoides asociados con lopinavir, ritonavir y ribavirina; interferón Beta 1B, darunavir, y remdesivir. Sin embargo, algunos fueron suspendidos por sus efectos secundarios con disminución de la sobrevida. (Berghezan & Suárez, 2020)

A continuación, en el siguiente cuadro se describe las infecciones virales y las coinfecciones bacterianas. (Cuadro 2)

Cuadro 2. Coinfecciones virales y bacterianas respiratorias comunes y sus infecciones clínicas asociadas en humanos.

Viral infection	Bacterial coinfection	Clinical infection
Influenza	<i>Staphylococcus aureus</i> , MRSA	Community-acquired pneumonia,
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Pneumococcal pneumonia, sepsis, meningitis, otitis media
	<i>Streptococcus pyogenes</i> (group A streptococci)	Sepsis, pleural empyema
	<i>Haemophilus influenzae</i>	Pneumonia
	<i>Moraxella catarrhalis</i>	Pneumonia and bacteremia
	<i>Neisseria meningitidis</i>	Meningococemia
	<i>Chlamydophila pneumoniae</i>	Pneumonia
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Pneumonia
	<i>Legionella pneumophila</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>Enterobacter aerogenes</i>	Pneumonia
	Metapneumovirus	<i>Haemophilus influenzae</i> , enterococcus spp, <i>N. meningitidis</i> group B, <i>Brucella</i> spp, <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		Respiratory infections in cystic fibrosis patients
Respiratory syncytial virus		
Adenovirus	Non-typeable <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i>	Pneumonia or acute otitis media
Parainfluenza		Acute otitis media, pneumonia
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> ,	
	<i>Haemophilus influenzae</i>	
Rhinovirus		Pneumonia
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> ,	
	<i>Mycoplasma</i>	
SARS	<i>Staphylococcus aureus</i>	Respiratory complications
	<i>Chlamydophila pneumoniae</i>	Pneumonia
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	
MERS	MRSA	Pneumonia
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Immune suppression and augment the infection of each other
		Not reported
	<i>Mycoplasma</i> spp.	
	<i>Legionella</i>	
	<i>Chlamydia</i> spp.	

Abbreviations: MERS, Middle East respiratory syndrome; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; SARS, severe acute respiratory syndrome.

Fuente: (Mirzaei et al., 2020)

En el caso de la azitromicina, es un macrólido aprobado para el tratamiento de infecciones bacterianas del tracto respiratorio, se propuso como una posible terapia para COVID - 19 debido a sus actividades inmunomoduladoras y antivirales. Sin embargo, no hubo pruebas claras de la eficacia de esta terapia, por ello las principales directrices internacionales como la OMS, NIH e IDSA no recomiendan el uso debido a la falta de evidencia a favor basados en que no existe mejoría de ningún parámetro clínico y por los posibles efectos adversos. (Zaawari & Khaliq, 2022)

En julio de 2020, la OMS publicó una guía para abordar la resistencia a los antibióticos en la pandemia de COVID-19. La guía no recomienda la terapia o profilaxis con antibióticos para pacientes con COVID-19 leve o moderado a menos que se presenten signos y síntomas de una infección bacteriana. Se recomienda el uso de un tratamiento antibiótico empírico para pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19 grave, basado en el juicio clínico considerando los factores del huésped del paciente y la epidemiología local, junto con evaluaciones diarias para la desescalada. (World Health Organization, 2022)

CAPÍTULO III

3. MÉTODOS.

3.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio tipo: observacional, retrospectivo, de análisis de base de datos secundaria tanto físicas como digitales, tomando en cuenta condición al ingreso, así como prescripciones de antibióticos en su estancia en la unidad y otras variables, de pacientes de las unidades de cuidados intensivos de los hospitales General Docente de Calderón y General Provincial Pablo Arturo Suárez. Cuenta con el consentimiento y aprobación de los departamentos correspondientes de cada unidad, así como del Comité de Ética en Investigación en Seres Humanos de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

3.2 POBLACIÓN Y MUESTRA

Se incluyeron pacientes adultos ingresados en las unidades de cuidados intensivos de los hospitales General Docente de Calderón y General Provincial Pablo Arturo Suárez en dos periodos de tiempo, 2019 correspondiente al antes de la pandemia por COVID 19 y una segunda temporalidad a partir de marzo del 2020 que corresponde al durante la pandemia por COVID 19. Se utilizó un muestreo probabilístico, aleatorio simple, tomando en cuenta sólo los pacientes que cumplían los criterios de inclusión.

Para el cálculo muestral se consideró un riesgo relativo diferente a 1 por lo que se procedió a utilizar la fórmula de Fleiss, utilizada en estudio de cohorte de dos proporciones. Se utilizó tanto el parámetro de frecuencia de infección como el de tipo de antibiótico, tomando en cuenta el segundo que condicionó una diferencia estimada más corta y por ende una muestra más amplia.

Los parámetros utilizados fueron:

α Error tipo I 0.05

β	Error tipo II	0.20
P0	Proporción en el grupo no expuesto	0.3
P1	Proporción en el grupo expuesto	0.5
RR	Riesgo relativo	2.11
R	Razón no expuestos/expuestos	1

$$NFleiss = [1.96 \sqrt{(2*0.375*0.625)+0.845*\sqrt{(0.3*0.7+0.45*0.55)}}]^2 / (0.45-0.3)^2 = 93.$$

En los registros del 2020, se apreció pérdida de información en el hospital Docente de Calderón, por lo que se tomó en cuenta la totalidad de pacientes registrados en este periodo. En el hospital Pablo Arturo Suárez, al contar con registros completos, se escogió una muestra aleatoria comparable en número de participantes.

La proporción definitiva fue la siguiente:

Hospital General Docente Calderón: 50 % 131 pacientes.

Hospital Provincial General Pablo Arturo Suárez: 50 % 134 pacientes.

3.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años, ambos sexos, independientemente de su género, admitidos en las unidades de cuidados intensivos de los hospitales general provincial Pablo Arturo Suárez y general docente de Calderón.
- Cumplir su estancia hospitalaria dentro de los rangos de tiempo establecidos: Para el grupo comparativo año 2019 y para el grupo a evaluar desde marzo del 2020 hasta finales del 2020.

Criterios de exclusión:

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes embarazadas o puérperas.
- Pacientes fallecidos dentro de las primeras 48 horas desde su ingreso a las unidades de cuidados intensivos.
- Cursar su hospitalización fuera de los rangos de tiempo establecidos.

3.4 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

El estudio se desarrolló en las unidades de cuidados intensivos de los hospitales General Docente de Calderón y General Provincial Pablo Arturo Suárez, donde se recogieron los datos de aquellos pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, se obtuvieron datos de historias clínicas físicas y digitales propias de la institución.

Se recolectó información tanto de las historias físicas como datos digitales presentes en las unidades, misma que fue ingresada en el formulario de recolección de datos, adjunto como anexo 1 y posteriormente ingresado a la tabla de datos anexo 2. Tras completar información de la tabla de datos, fueron ingresados a la base de datos de Excel, donde fueron ordenados y codificados para ser exportadas al sistema RStudio.

Se escogieron 2 grupos de pacientes que fueron comparables en edad, sexo, pero sí con diferencias en índice de comorbilidad de Charlson, SOFA y APACHE II. Los antibióticos se agruparon de acuerdo a su espectro y su potencial promotor de resistencia. La frecuencia de indicación de antibiótico se expresó porcentualmente.

3.5 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Tabla 1. Operacionalización de las variables					
Variable	Definición	Dimensión	Indicador	Escala	Tipo
Edad	Periodo comprendido entre la fecha de nacimiento del paciente y la fecha actual (Cédula de identidad)	18 a 99 años	Paramétrica Prueba Z	Discreta	Cuantitativa
Sexo	Fenotipo biológico documentado en la cedula de identidad del paciente	Femenino Masculino	No paramétrica Porcentaje CHI2	Dicotómica	Cualitativa
Índice de comorbilidad de Charlson (Anexo 3).	Sistema de evaluación de la esperanza de vida a los 10 años en dependencia de la edad y comorbilidades	0 a 39 puntos.	Paramétrica Prueba Z.	Discreta	Cuantitativa
SOFA (Sequential Organ Failure Assessment Score) (Anexo 4).	Evaluación secuencial de insuficiencia orgánica.	0 a 28	Paramétrica Prueba Z	Discreta	Cuantitativa
APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II) (Anexo 5).	Anexo Sistema de clasificación de severidad o gravedad de enfermedades	0 a > 34.	Paramétrica Prueba Z	Discreta	Cuantitativa
Sitio primario de infección	Aparato orgánico que fue el sitio primario de infección	Neurológico Respiratorio Abdominal y gastrointestinal Genitourinario o Piel y partes blandas Sangre	No paramétrica Porcentaje CHI2	Politómica	Cualitativo

		Otros			
Uso o no de antibiótico en su estancia en la unidad (Variable desenlace).	Administración de fármaco considerado antibiótico con objetivo de tratamiento de infección bacteriana	- Sí. - No	No paramétrica Porcentaje CHI2	Dicotómica	Cualitativo
Tipo de antibiótico inicial (Variable desenlace)	De acuerdo a la clasificación consensuada de β -lactámicos según su espectro y su potencial promotor de resistencia.	Antibióticos agrupados por rangos: - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6	No paramétrica Porcentaje CHI2	Politómica	Cualitativo
Pandemia por COVID 19 (Variable explicativa)	Periodo 2019 correspondiente previo a la pandemia por COVID 19. Periodo 2020 (corresponde de marzo a diciembre del 2020) considerado desde inicio de pandemia por COVID 19.	- 2019. - 2020	No paramétrica Porcentaje CHI2	Dicotómica	Cualitativo

Elaborado por: Enríquez D. y Saad C. (2022).

3.6 ANÁLISIS DE DATOS

3.6.1 Estadística descriptiva.

Se realizó una tabla de asociación bivariada, entre presencia o ausencia de pandemia por COVID 19 como variable explicativa con, frecuencia de indicación de antibiótico, uso de antibiótico previo a la estancia hospitalaria, y tipo de antibiótico, de acuerdo con la clasificación consensuada de β -lactámicos según su espectro y su potencial promotor de resistencia (Weiss et al., 2015), como variables desenlace.

En estadística inferencial, se realizó análisis bivariado para determinar las variables a considerar en el análisis multivariado. Se utilizó la prueba de Chi – cuadrado y estadístico exacto Fisher para las variables cualitativas, mientras que, para las variables cuantitativas se utilizó prueba U de Mann-Whitney por el no cumplimiento de normalidad. Se evaluó asociación de riesgo mediante Odds Ratio.

Utilizamos la clasificación consensuada de β -lactámicos según su espectro y su potencial promotor de resistencia en: Grupo 1: Amoxicilina. Grupo 2: Amoxicilina + ácido clavulánico. Grupo 3: Cefalosporina de tercera generación y Ureido/carboxipenicilina. Grupo 4: Piperacilina + tazobactam, ticarciclina + ácido clavulánico, cefalosporina de cuarta generación, cefalosporina de tercera generación antipseudomónica. Grupo 5: Ertapenem. Grupo 6: Imipenem, meropenem y doripenem. A los antibióticos utilizados que no constan en esta clasificación, los asignamos de acuerdo a la familia, generación y espectro de acción, así las aminopenicilinas solas, penicilina G y macrólidos se categorizaron en el grupo 1; la ampicilina más sulbactam se categorizó en el grupo 2; quinolonas de primera y segunda generación en el grupo 3 y quinolonas de tercera generación en el grupo 4. Así mismo, antibióticos de cobertura mayor a los carbapenémicos como colistin, tigeciclina y ceftazidima/avibactam fueron categorizadas como grupo 6.

Dentro de los análisis adicionales, se realizó asociación de grupo de carbapenémicos con mortalidad mediante asociación de riesgo por Odds Ratio.

3.6.2 Análisis multivariado

Se utilizó para análisis secundario, empleando análisis multivariado de regresión logística para relacionar las variables con la mortalidad, asimismo se realizó un modelo generalizado para determinar la relación entre los grupos de antibióticos y la estancia hospitalaria. La significancia estadística para comparar proporciones, y variables predictoras se estableció para p-valor < 0,05.

3.7 ASPECTOS BIOÉTICOS

El presente trabajo de investigación se llevó a cabo siguiendo las normas establecidas para la investigación en seres humanos de la Organización Mundial de la Salud y la Declaración de Helsinki del 2008.

Se evitó el registro de documentos de identidad, número de historia clínica o cualquier otra información que pudiera facilitar la identificación de los pacientes. La codificación de cada paciente consistió en cuatro iniciales seguida de los 4 últimos dígitos de la cédula. Los datos fueron tomados a partir de una fuente secundaria y por tanto no se solicitó consentimiento informado.

No realizaremos observación directa de los participantes, se trata de una revisión de base de datos secundaria, por lo tanto, no existirá exposición de los pacientes ni de los autores a ninguna intervención. Cada dato obtenido de las historias clínicas se ha utilizado de manera confidencial, así como, su uso exclusivo para este estudio. Además, cuenta con la autorización del comité de Ética en Investigación en Seres Humanos de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

Se ha categorizado por sexo como masculino y femenino con independencia de su género, ya que el género no influye sobre los resultados de este estudio. Los autores declaramos no tener ningún tipo de conflicto de interés.

3.8 ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

Tras contar con las aprobaciones previas de gerencia los hospitales Provincial Pablo Arturo Suárez y General Docente de Calderón y con la autorización del Comité de Ética en Investigación en Seres Humanos de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador se realizó la recolección de la muestra por los investigadores bajo la asesoría de los directores de tesis tanto científico como metodológico. El presupuesto total de la investigación fue asumido por los investigadores.

CAPÍTULO IV

4. RESULTADOS

4.1 DESCRIPTIVOS

El estudio realizado incluyó 265 pacientes, de los cuales 137 corresponden al año 2019 (prepandemia) y 128 al 2020 (pandemia), distribuidos en dos instituciones. El hospital General Docente de Calderón aportó con 65 pacientes (47%) en el año 2019 y 66 pacientes (51,6%) para el 2020. Por su parte el Hospital Pablo Arturo Suárez incluyó 72 y 62 pacientes respectivamente para los años 2019 y 2020. La mediana de edad fue de 53.50 y 55 años para cada periodo sin diferencia estadística (Tabla 2). Si bien el sexo masculino es predominante en ambos periodos, el 2020 demostró un incremento significativo en relación con el 2019.

Tabla 2. Datos demográficos en los periodos pre COVID y COVID en terapia intensiva

	2019 (n 137)	2020 (n 128)	P valor
Edad, mediana (RIQ)	53.50 (32.25-71)	55 (44-65)	0.343
Hombre, n (%)	71 (51,8)	86 (67,2)	0,011
Apache II, mediana (RIQ)*	13 (9-18)	18 (12-22)	<0,01
SOFA, mediana (RIQ)**	6 (3-8)	8 (5-10)	<0,01
Charlson, mediana (RIQ)	2 (0-3)	1 (0-3)	<0,01
Infección pulmonar, n (%)	28 (20,4)	127 (99,2)	<0,01
Hospital de origen ***			
HGDC, n (%)	65(47.4)	66(51.6)	0,503
HPAS, n (%)	72(52.6)	62(48.4)	

*Acute Physiology and Chronic Health evaluation, ** Sequential related Failures assessment, *** HGDC: Hospital Docente de Calderón, HPAS: Hospital Pablo Arturo Suárez.

Fuente: Datos recolectados de los hospitales. **Elaborado por:** Enríquez D. y Saad C. (2022)

Los enfermos atendidos en 2020 presentaron mayor gravedad evaluada por score APACHE II y SOFA, con incremento en promedio de 13 a 18 puntos y de 6 a 8 puntos respectivamente con diferencia estadísticamente significativa. La gravedad de pacientes entre hospitales para el periodo COVID no fue diferente con valores de APACHE II cercano a 18 para ambos hospitales (p:0.89) y de SOFA próximo a 8 (p:0.99). La etiología del cuadro infeccioso casi en su totalidad

de casos atendidos en 2020 se localizó en el pulmón, lo cual varió significativamente con la morbilidad del año precedente.

En cuanto al sitio de infección, esta presentó diferencias significativas al comparar entre los periodos, con p-valor <0,001, donde la proporción de no infección fue 42,34% para el 2019, mientras en que el periodo pandemia (2020), todos los pacientes fueron catalogados como sépticos; infección pulmonar 20,44% para la pre-pandemia (2019) vs 99,22% para la pandemia (2020); infección no pulmonar 37,23% para la pre-pandemia (2019) vs 0,78% para la pandemia (2020).

La distribución de antibióticos por grupo de acuerdo con la clasificación consensuada de β -lactámicos según su espectro y su potencial promotor de resistencia, quedó de la siguiente manera. Del grupo 1, en el 2019 su uso fue reportado por 5 ocasiones, de los cuales uno recibió amoxicilina, uno penicilina G y 3 pacientes recibieron claritromicina. En el 2020, su uso ocurrió por 44 ocasiones y se basó en azitromicina en el 80 % de los casos (35 pacientes), azitromicina junto a otro antibiótico del grupo 1 en el 4.5 % de los casos (2 pacientes) y azitromicina junto a un antibiótico del grupo 2 en el 14 % de los casos (6 pacientes).

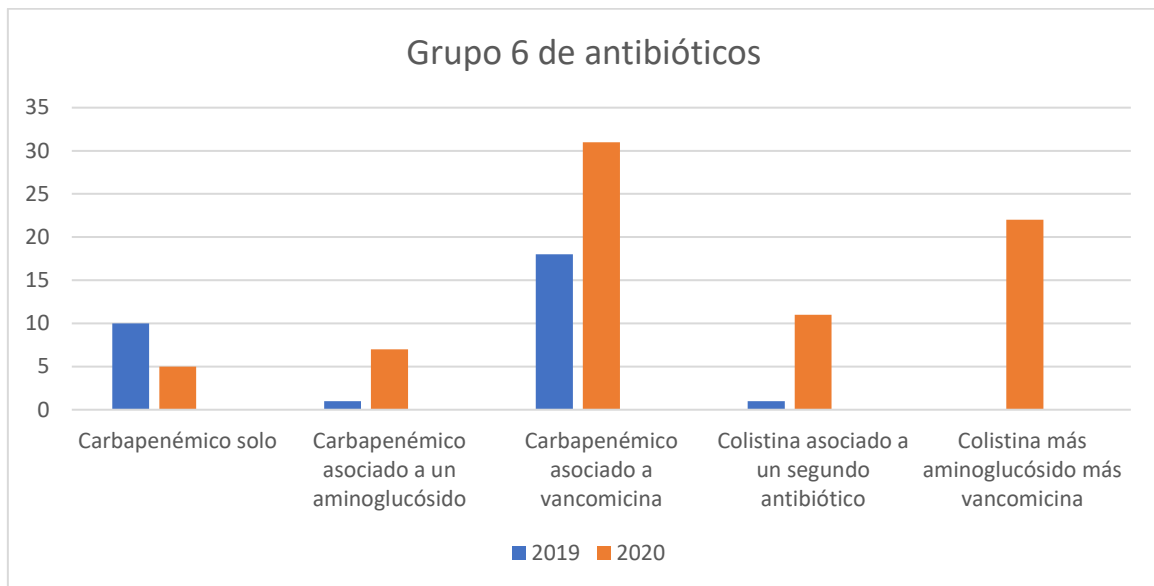
El grupo 2 se basó en ampicilina sulbactam en el 92.5 % de los casos en el 2019 (37 pacientes) y 7.5 % de los casos en amoxicilina ácido clavulánico (3 pacientes). En el 2020, ampicilina sulbactam en el 81 % de los casos (68 pacientes) y amoxicilina ácido clavulánico en el 19 % de los casos (16 pacientes).

El grupo 3 fue utilizado por 4 ocasiones en el 2019 y 10 ocasiones en el 2020; se basó, en todos los casos en ceftriaxona. En cuanto al grupo 4, en el 2019 se utilizó por 35 ocasiones, 3 pacientes recibieron levofloxacino (8.5 %) y 32 piperacilina tazobactam (91.5 %). En el 2020 disminuyó su uso a 23 pacientes, de los cuales 6 recibieron levofloxacino (26 %) y 17 piperacilina tazobactam (74 %). El grupo 5 no fue utilizado ni en el 2019, ni en el 2020.

En el 2020 dentro del grupo 6, 5 pacientes (6.5 %) recibieron terapia a base de un solo carbapenémico, 7 pacientes (9.2 %) recibieron carbapenémico asociado a aminoglucósido, 31

pacientes (40.8 %) recibieron carbapenémico asociado a vancomicina, 11 pacientes (14.4 %) recibieron colistina asociado a un segundo antibiótico y, 22 pacientes (29 %) recibieron triple terapia a base de colistina, aminoglucósido y vancomicina. En el 2019, 10 pacientes (33 %) recibieron carbapenémico como terapia única, 1 paciente (3.3 %) recibió carbapenémico asociado a aminoglucósido, 18 pacientes (60 %) recibieron carbapenémico asociado a vancomicina, 1 paciente (3.3 %) recibió colistina asociado a un segundo antibiótico y, ningún paciente recibió la asociación de colistina, aminoglucósido y vancomicina. (Gráfico 1)

Gráfico 1. Distribución de antibióticos utilizados en el grupo 6.



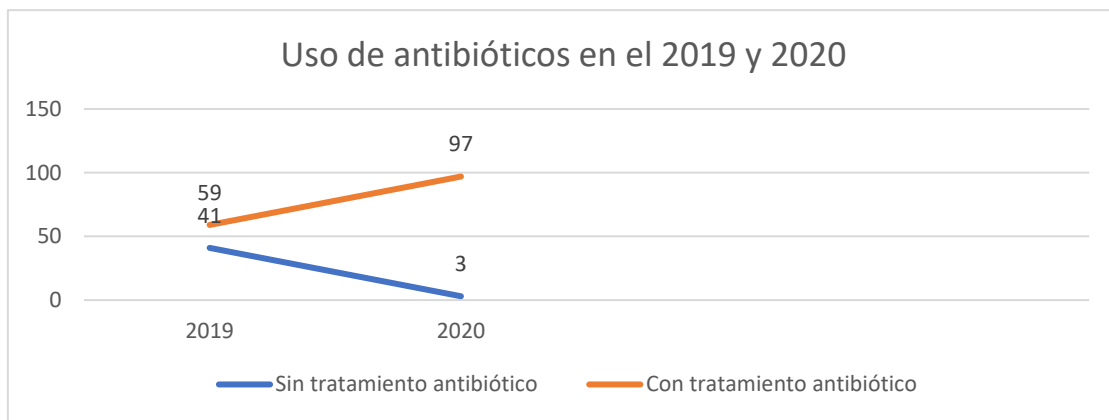
Fuente: Datos recolectados de los hospitales. **Elaborado por:** Enríquez D. y Saad C. (2022)

En el año 2019 el uso general de antibióticos fue de 59,1 % mientras que, en el 2020, durante el curso de la pandemia el uso de antibióticos incrementó hasta 97 % (Gráfico 1). El antibiótico más utilizado en el periodo pre COVID, fue la ampicilina sulbactam correspondiente al grupo 2 de la clasificación consensuada de β - lactámicos, manteniéndose como el más utilizado en el 2020 pero duplicando el número de pacientes requirentes (Tabla 3 Y 4).

El grupo 4, correspondiente al uso de piperacilina más tazobactam, ticarciclina más ácido clavulánico, cefalosporina de cuarta generación o cefalosporina de tercera generación antipseudomónica, redujo significativamente su uso para el año 2020.

El grupo 6 como tal, triplicó su uso siendo este el segundo grupo de fármacos más usado en ambos hospitales. En este grupo, se incluyó pacientes en los que se utilizó cobertura antibiótica a base carbapenémicos solos o asociados a otros antibióticos y también coberturas antibióticas de mayor espectro.

Gráfico 2. Distribución de pacientes atendidos en relación con el año y al uso de antibióticos.



Fuente: Datos recolectados de los hospitales. **Elaborado por:** Enríquez D. y Saad C. (2022)

El porcentaje de pacientes tratados con antibióticos previo a su llegada al hospital se incrementó sustancialmente en el periodo COVID, pasando desde un 2,2% en el 2019 hasta el 57% para el 2020 (tabla 3 y 4).

Tabla 3. Uso de antibióticos en los periodos pre COVID y COVID en terapia intensiva, distribuidos según espectro y potencial promotor de resistencia de antibióticos.

	2019 (n 137)	2020 (n 128)	P valor**
Uso de ATB previo hospital	3 (2,2)	73(57)	<0.01
Uso de ATB en UCI	75 (54,7)	119 (93)	<0.01
Grupo ATB 1*	3(2,2)	1(0,8)	<0.01
Grupo ATB 2*	38(27,7)	73(57)	<0.01
Grupo ATB 3*	5(3,6)	2(1,6)	<0.01
Grupo ATB 4*	34(24,8)	23(18)	<0.01
Grupo ATB 6*	28(20,4)	72(56,3)	<0.01

ATB: antibiótico, UCI: unidad de cuidados intensivos.

El grupo 5 de antibióticos se ha excluido al no registrar su uso.

Grupo ATB: clasificación consensuada de β - lactámicos según su espectro y su potencial promotor de resistencia. (Weiss et al., 2015).

Fuente: Datos recolectados de los hospitales. **Elaborado por:** Enríquez D. y Saad C. (2022)

Tabla 4. Uso de antibióticos distribuidos en grupos según espectro y potencial promotor de resistencia de antibióticos, antes y durante la hospitalización.

Uso de antibióticos	Total	Periodo		p-valor
		2019 Pre- pandemia COVID-19	2020 Pandemia COVID-19	
General antes y durante hospitalización (n (%))	205 (77,36)	81 (59,12)	124 (96,88)	<0,001*
Clasificación consensuada de β - lactámicos				
Grupo 1	48 (18,11)	5 (3,65)	43 (33,59)	<0,001*
Grupo 2	124 (46,79)	40 (29,2)	84 (65,63)	<0,001*
Grupo 3	14 (5,28)	4 (2,92)	10 (7,81)	0,075
Grupo 4	58 (21,89)	35 (25,55)	23 (17,97)	0,136
Grupo 6	97 (36,6)	26 (18,98)	71 (55,47)	<0,001*
Antes de hospitalización (n (%))	76 (28,68)	3 (2,19)	73 (57,03)	<0,001*
Clasificación consensuada de β - lactámicos				
Grupo 1	45 (16,98)	2 (1,46)	43 (33,59)	<0,001*
Grupo 2	24 (9,06)	1 (0,73)	23 (17,97)	<0,001*
Grupo 3	4 (1,51)	0 (0)	4 (3,13)	0,053
Grupo 4	5 (1,89)	0 (0)	5 (3,91)	0,025*
Hospitalización (n (%))				
Clasificación consensuada de β - lactámicos	194 (73,48)	75 (55,15)	119 (92,97)	<0,001*
Grupo 1	4 (1,51)	3 (2,19)	1 (0,78)	0,623
Grupo 2	111 (41,89)	38 (27,74)	73 (57,03)	<0,001*
Grupo 3	7 (2,64)	5 (3,65)	2 (1,56)	0,449
Grupo 4	60 (22,64)	37 (27,01)	23 (17,97)	0,079
Grupo 6	101 (38,11)	29 (21,17)	72 (56,25)	<0,001*

*diferencias significativas, prueba Chi-cuadrado.

El grupo 5 de antibióticos se ha excluido al no registrar su uso.

Grupo: clasificación consensuada de β - lactámicos según su espectro y su potencial promotor de resistencia. (Weiss et al., 2015).

Fuente: Datos recolectados de los hospitales. **Elaborado por:** Enríquez D. y Saad C. (2022)

4.2 ANÁLISIS SECUNDARIO.

Como resultado secundario en el periodo COVID 19 la mortalidad global en terapia intensiva se incrementó desde 8,8 % hasta 38,3 % y se triplicaron los días de estancia en la unidad (Tabla 5). Para el año 2019 la mortalidad en el hospital Pablo Arturo Suárez fue de 5,6% mientras que

el hospital Docente de Calderón fue de 12,3%. Para el periodo COVID la mortalidad incrementó en el Hospital Pablo Arturo Suárez hasta 35,5% con una media de estancia en la unidad de 10,6 días (DS:5,36). El hospital Docente de Calderón demostró incremento de mortalidad hasta el 40,9% y los días de estancia en esta institución fueron de 9,70 (DS:4,45).

Tabla 5. Resultados clínicos en los periodos pre COVID y COVID en terapia intensiva.

	2019 (n 137)	2020 (n 128)	P valor**
Mortalidad en UCI, n (%)	12 (8.8%)	49 (38,3)	<0,01
Días en UCI mediana (RIQ)	3 (3-5)	10 (6-14)	<0,01

Fuente: Datos recolectados de los hospitales. **Elaborado por:** Enríquez D. y Saad C. (2022)

4.2.1 REGRESIÓN LOGÍSTICA Y ANÁLISIS POR SUBGRUPOS.

Se realizó un modelo multivariante de regresión logística para determinar las variables que se relacionan con la mortalidad de los pacientes. En el modelo se contemplaron las variables edad, sexo, periodo prepandemia y pandemia, uso de antibióticos previo a la hospitalización, uso de antibióticos en hospitalización, SOFA y APACHE II.

Los resultados obtenidos mostraron que el periodo pandemia (2020) y la edad ≥ 65 años se relacionaron con la mortalidad con p-valores $<0,001$ y $0,005$ respectivamente. En el periodo pandemia (2020) se observó 5,19 veces más probabilidades de no sobrevivir con relación al periodo prepandemia (2019); asimismo los pacientes ≥ 65 años presentaron 3,76 veces más probabilidad de no sobrevivir que aquellos pacientes con edad ≤ 45 años. (Tabla 6)

Mediante regresión logística se determinó la relación de los grupos de antibióticos utilizados en la hospitalización en UCI con la mortalidad, donde se pudo obtener un modelo válido basado en los grupos 2 y 6, donde el uso del grupo de antibióticos 6 se relacionó con la mortalidad con p-valor $<0,001$, pacientes con este grupo de antibióticos presentaron 6,69 veces más probabilidad de no sobrevivir. (Tabla 7).

Tabla 6. Regresión logística multivariante para determinar relación entre variables clínicas y mortalidad.

Variables	B	Wald	p-valor	OR	IC-OR 95%	
					Inferior	Superior
Edad						
≤45 (referencia)						
46-64	0,45	0,99	0,321	1,57	0,65	3,81
≥65	1,32	7,75	0,005*	3,76**	1,48	9,56
Sexo						
Femenino (referencia)						
Masculino	-0,17	0,23	0,629	0,84	0,42	1,69
Periodo						
2019 pre-pandemia (referencia)						
2020 pandemia	1,65	13,05	<0,001*	5,19**	2,12	12,68
Uso antibióticos pre-hospitalización	0,04	0,01	0,907	1,05	0,49	2,23
Uso antibióticos UCI	1,21	3,33	0,068	3,37	0,91	12,42
SOFA	0,09	1,72	0,190	1,09	0,96	1,25
APACHE	0,04	1,23	0,267	1,04	0,97	1,10

Nota: * variable significativa p-valor<0,05, ** OR=odds ratio significativo; basada en Regresión Logística

Fuente: Hospitales participantes; **Elaborado por:** Enríquez D. y Saad C. (2022)

Tabla 7. Regresión logística multivariante para determinar relación entre grupos de antibióticos utilizados en la UCI y mortalidad.

Grupo antibióticos	B	Wald	p-valor	OR	IC-OR 95%	
					Inferior	Superior
G2	0,39	1,53	0,22	1,48	0,79	2,77
G6	1,90	33,86	<0,001*	6,69**	3,53	12,69

Nota: *variable significativa p-valor<0,05, ** OR=odds ratio significativo; basada en Regresión Logística

Fuente: Hospitales participantes. **Elaborado por:** Enríquez D. y Saad C. (2022)

Se determinó además, la relación de los grupos de antibióticos utilizados previo a la hospitalización con mortalidad hospitalaria, donde se pudo obtener un modelo válido basado en los grupos 1 y 2, estos grupos presentaron relación con la mortalidad con p-valores 0,037 y 0,014 respectivamente; para el grupo 1 se observó que pacientes que utilizaron estos

antibióticos previa a la hospitalización presentaron 2,13 veces más probabilidad de no sobrevivir; mientras que los que utilizaron antibióticos del grupo 2 presentaron 3,03 veces más probabilidad de no sobrevivir. (Tabla 8).

Tabla 8. Regresión logística multivariante para determinar relación entre grupos de antibióticos previos a la hospitalización y mortalidad.

Grupo antibióticos	B	Wald	p-valor	OR	IC-OR 95%	
					Inferior	Superior
G1	0,76	4,33	0,037	2,13**	1,04	4,35
G2	1,11	6,05	0,014	3,03**	1,25	7,34

Nota: *variable significativa p-valor<0,05, ** OR=odds ratio significativo; basada en Regresión Logística

Fuente: Hospitales participantes. **Elaborado por:** Enríquez D. y Saad C. (2022)

Mediante un modelo lineal generalizado del tipo Tweedie con enlace logarítmico se determinó la relación de los grupos de antibióticos utilizados en la hospitalización en UCI con la estancia hospitalaria, donde se pudo obtener un modelo válido basado en los grupos 2, 4 y 6, donde el uso de los 2 y 6 se relacionó con la estancia hospitalaria con p-valores <0,001; para el grupo 2 se observó que pacientes con este tipo de antibiótico presentaron 1,31 veces más probabilidad de ver incrementada su estancia hospitalaria; mientras para los que utilizaron antibióticos del grupo 6 se observó 1,75 veces más probabilidad de ver incrementados los días de hospitalización. (Tabla 9).

Utilizando un modelo lineal generalizado del tipo Tweedie con enlace logarítmico se determinó la relación de los grupos de antibióticos utilizados previa a la hospitalización con la estancia hospitalaria, donde se pudo obtener un modelo valido basado en los grupos 1, 2 y 3, donde el uso de estos grupos de antibióticos se relacionó con la estancia hospitalaria con p-valores<0,001, 0,017 y 0,021 respectivamente; para el grupo 1 se observó que pacientes con este tipo de antibiótico presentaron 1,67 veces más probabilidad de ver incrementada su estancia hospitalaria; mientras para los que utilizaron antibióticos del grupo 2 se observó 1,35 veces más probabilidad de ver incrementados los días de hospitalización; por último el grupo 3 presentó 1,87 veces más probabilidad de más días de hospitalización.

Tabla 9. Modelo lineal generalizado multivariante para determinar relación entre grupos de antibióticos utilizados en UCI y estancia hospitalaria.

Grupo antibióticos	B	Wald	p-valor	OR	IC-OR 95%	
					Inferior	Superior
G2	0,27	30,90	<0,001*	1,31**	1,19	1,44
G4	0,04	0,47	0,493	1,04	0,93	1,17
G6	0,56	150,88	<0,001*	1,75**	1,60	1,91

Nota: *variable significativa p-valor<0,05, ** OR=odds ratio significativo; basada en modelo lineal generalizado del tipo Tweedie con enlace logarítmico

Fuente: Hospitales participantes. **Elaborado por:** Enríquez D. y Saad C. (2022)

Tabla 10. Modelo lineal generalizado multivariante para determinar relación entre grupos de antibióticos utilizados previa a la hospitalización y estancia hospitalaria.

Grupo antibióticos	B	Wald	p-valor	OR	IC-OR 95%	
					Inferior	Superior
G1	0,51	30,41	<0,001*	1,67**	1,39	2,00
G2	0,30	5,70	0,017*	1,35**	1,05	1,72
G3	0,62	5,37	0,021*	1,87**	1,10	3,17

Nota: * variable significativa p-valor<0,05, ** OR=odds ratio significativo; basada en modelo lineal generalizado del tipo Tweedie con enlace logarítmico

Fuente: Hospitales participantes. **Elaborado por:** Enríquez D. y Saad C. (2022)

CAPÍTULO V

5. DISCUSIÓN

En nuestro estudio se evidencia un cambio en la complejidad de los pacientes en el año 2020 en comparación con el 2019, dado por incremento de SOFA, APACHE II, mayor mortalidad y estancia hospitalaria. El incremento de uso de antibióticos en el 2020 se apreció tanto a nivel hospitalario como a nivel prehospitalario, estadísticamente significativo en todos los grupos de antibióticos, resaltando el grupo 6 que dobló la frecuencia de uso.

La mortalidad en cuidados intensivos incrementó de 8.8 % en el 2019 a 38.3 % en el 2020, con 2 factores analizados mediante regresión logística que incidieron en esto, edad mayor de 65 años y el haber tenido COVID 19. Se evidenció una diferencia porcentual de 5 puntos entre mortalidad del hospital General Docente de Calderón (40.9 %) y el hospital Pablo Arturo Suárez (35.5 %).

Entre los factores que pudieron influir en menor mortalidad porcentual, es que el Hospital Pablo Arturo Suárez basó su prescripción de antibióticos en marcadores inflamatorios estimando índice neutrófilo/linfocitos y volumen medio plaquetario, sumado a disfunción orgánica, choque inexplicable e hipoxemia inexplicable (Vélez-Páez et al., 2021), mientras que en el Hospital General Docente de Calderón no se detalla un protocolo establecido. La cobertura antibiótica más amplia, basada en carbapenémico o polimixina asociada a aminoglucósido y glucopéptido, iniciados de manera empírica, fue más frecuente en el hospital Pablo Arturo Suárez y fue establecida de acuerdo con la epidemiología local.

La prescripción de antibióticos no demostró mejora en sobrevida o disminución de estancia hospitalaria. El uso de antibióticos prehospitalarios y el uso de antibióticos del grupo 6 durante su estancia hospitalaria más bien se asociaron a menor probabilidad de sobrevida e incremento en los días de hospitalización.

Este cambio en complejidad y gravedad de los pacientes tratados en el 2020 también fue expuesto por Cimolai en una revisión sistemática en el 2021, donde detalla, como problemática,

dilemas diagnósticos al momento de tomar decisiones de tratamiento, sobre todo, ante sospecha de coinfecciones e infecciones tardías por patógenos bacterianos y virales comunes. (Cimolai, 2021)

La estancia hospitalaria pasó de un promedio de 3 días en el periodo prepandemia, a 10 días para el periodo de pandemia; Ohsfeldt describe en hospitales de Estados Unidos un promedio de 6 días de estancia hospitalaria en general, pero que en pacientes graves y que requirieron ventilación mecánica, un incremento hasta a 16 días. (Ohsfeldt et al., 2021)

El estudio EPIC II en el 2009 reporta un aproximado de 20 % de pacientes que reciben antibióticos de manera innecesaria (prescripción de antibióticos en el 70 % de los pacientes, con prevalencia de infecciones en cuidados críticos del 51 %) (Vincent JL et al., 2009). Sin embargo, este porcentaje incrementa sustancialmente en el periodo COVID. Basados en la revisión y metaanálisis de Lansbury y colaboradores, alrededor del 14 % de pacientes de cuidados intensivos por COVID 19 desarrolla coinfección bacteriana (Lansbury et al., 2020), porcentaje muy lejano al de nuestro estudio, en el que el 97 % de los pacientes recibió terapia antibiótica.

El uso de antibióticos se relacionó con la gravedad de los pacientes, con tasas mayores en pacientes graves, Lei Pan y colaboradores reportaron que el 67,9 % de los pacientes moderados recibían antibióticos versus el 100 % de los graves (Chedid et al., 2021). Nuestro estudio fue realizado en pacientes de cuidados intensivos y por tanto graves, lo que puede justificar porqué la tasa de uso de antibióticos fue tan elevada en el periodo COVID 19.

El grupo de antibióticos más utilizados en ambos periodos; prepandemia y pandemia fueron los correspondientes al grupo 2, es decir, ampicilina más sulbactam o amoxicilina más ácido clavulánico, sin embargo, en el periodo COVID 19 la frecuencia de uso fue el doble comparada con el 2019 y en su mayoría asociados a macrólidos. Esto acorde a lo expuesto por Pacheco y colaboradores, quienes en un estudio realizado también en Ecuador, reportan uso de antibióticos en pacientes con COVID 19 leve entre 26% y 48% y a base de aminopenicilinas y macrólidos. (Pacheco et al., 2022)

Llama la atención que el uso de antibióticos correspondientes al grupo 6, en nuestro estudio, incrementa sustancialmente de 20 % en el 2019 a 60 % en el 2020 aproximadamente, convirtiéndose en el segundo grupo de fármacos más usado en ambos hospitales, a diferencia de otros estudios en los que el uso de carbapenémico no sobrepasa el 5 % (Russell et al., 2021) y 13 % (Lai CC, Chen SY, Ko WC, 2021)

Tras resultados preliminares del estudio ACTION se planteó el uso de azitromicina como tratamiento de COVID 19, sin embargo, esto no pudo ser demostrado con ensayos clínicos posteriores y más bien se reportaron efectos secundarios en relación a arritmias y mayor riesgo de muerte por causas cardiovasculares a los 30 días de tratamiento. (Schwartz & Suskind, 2020) (Chacón Acevedo et al., 2020).

A pesar de ello, la tendencia de uso de antibióticos con y sin prescripción médica, antes de su ingreso hospitalario se mantuvo durante la pandemia y justamente a predominio de uso de azitromicina. Esto, no condicionó un factor protector y lo que se observó es 2.13 veces más las probabilidades de no sobrevivir y 1.67 veces más probabilidades de alargar su estancia hospitalaria.

El uso de antibióticos del grupo 6 se relacionó a mayor mortalidad y mayor tiempo de hospitalización en el 2020, relacionado a que eran pacientes con sospecha de sobreinfección bacteriana intrahospitalaria y por tanto con mala evolución clínica. Este estudio no determinó en quienes de ellos se confirmó esta sospecha de infección, sin embargo, queda expuesto, que estas terapias no condicionaron un factor protector sobre el paciente, sino que más bien pudieron estar relacionados a incremento de probabilidades de desarrollo de gérmenes multirresistentes y otros efectos secundarios de estos fármacos.

La principal limitación es que, al ser un estudio retrospectivo de base de datos secundaria, existe mayor riesgo de pérdida de información, falta de muestra para correlación de otras variables, limitación para agregar variables, así como riesgo de selección y memoria e incluso inconsistencias.

La fortaleza del estudio es que se trata del primer reporte de uso de antibióticos de dos épocas diferentes (antes y después de la pandemia por COVID 19), con resultados significativos que, aunque se realizó sólo en la ciudad de Quito, da una idea global de como fue el manejo en diferentes unidades de este país. Además, es un estudio referente para nuevos proyectos prospectivos y de mayor complejidad.

CAPÍTULO VI

6.1 CONCLUSIONES

- Tanto en el Hospital Docente Calderón y Hospital Pablo Arturo Suarez, la pandemia por COVID 19, si generó cambios y quizás de manera innecesaria, excesiva e irracional sobre el uso de antibióticos sin que esto genere mejoría en la sobrevida de los pacientes, por el contrario, probablemente hizo que se genere resistencia bacteriana, coinfección bacteriana por gérmenes MDR y con ello incremento de la mortalidad.
- Los pacientes atendidos en cuidados intensivos antes y durante la pandemia por COVID 19 fueron similares en edad y sexo, el nivel de complejidad fue diferente, siendo en el 2019, pacientes con SOFA, APACHE y CHARLSON más elevados, estadísticamente significativos, reflejado también en mortalidad y estancia hospitalaria que incrementan sustancialmente de 8.8 % a 38.3 % y de 3 a 10 días, respectivamente.
- A pesar de tratarse de una pandemia viral, el uso de antibióticos se incrementa a un 97 %. De acuerdo con la clasificación consensuada de β - lactámicos según su espectro y su potencial promotor de resistencia, los antibióticos del grupo 2 y grupo 6, fueron los más utilizados hasta en más del 50% de los casos. La administración de antibióticos previo a la llegada al hospital pasó del 2 % a 60% y correspondieron al grupo penicilinas, macrólidos y aminopenicilinas, reflejando así un uso indiscriminado de antibióticos desde las atenciones ambulatorias, así como alto un porcentaje de automedicación.
- El estudio se realizó sólo en dos casas de salud de Quito, sin embargo, representa probablemente lo que sucedió en las diferentes casas de salud de todo el país frente a la atención de pacientes COVID 19.
- El incremento en la frecuencia de administración de antibióticos, así como el uso de antibióticos de diferente espectro no condiciona mejora en sobrevida o en disminución de estancia hospitalaria cuando se realiza sin criterio adecuado.

- El uso inadecuado de antibióticos de amplio espectro solos o en combinación, en pacientes con mala evolución clínica, podrían disminuir la probabilidad de sobrevida además de, incrementar la estancia hospitalaria.
- Usar protocolos establecidos para iniciar terapia antibiótica ante sospecha de coinfección bacteriana basados en marcadores inflamatorios, además de conocer la epidemiología local son factores que pueden influir en mejor criterio de prescripción de antibióticos y por lo tanto incidir en disminuir mortalidad.
- Al tratarse de un estudio retrospectivo se considera probable pérdida de información, que podría haber hecho aún más relevantes los resultados.

6.2 RECOMENDACIONES

- Conformar equipos de control que incluyan especialistas médicos en enfermedades infectocontagiosas, microbiólogo, farmacéutico clínico con interés en enfermedades infecciosas, epidemiólogo, y enfermera, para un adecuado trabajo en equipo, ya que un gran problema que radica tanto en países desarrollados como en países en vía de desarrollo es que, los programas, guías o protocolos son de poco interés, no sostenibles, falta de liderazgo, y financiamiento para obtener mejores resultados.
- Generar políticas y guías de práctica clínica para un uso adecuado y racionalizado de antibióticos para todo el personal de salud, perfeccionamiento en el diagnóstico, y concientización de una adecuada prevención mediante normas o hábitos de higiene como el lavado de manos, correcto uso de medidas de prevención y desinfección, entre otros.
- Otro problema que debemos afrontar es el de la automedicación con programas y controles de los consumidores, ya que tiene una alta afinidad por el consumo de antibióticos, pero tienen un pobre conocimiento sobre su uso y riesgos que conlleva.
- Hacer un seguimiento de todos los pacientes en los que se prescribió antibióticos, establecer esquemas cortos cuando se ha documentado la infección, control de cultivos, desescalamiento temprano y demás prácticas clínicas que permitan un menor uso de antibióticos y con ello menor estancia hospitalaria.

- Se debe socializar los conceptos definidos de sepsis para así iniciar una terapia antibiótica sólo en los pacientes que realmente los necesitan, para así evitar el incremento de la resistencia bacteriana por el mal uso de antibióticos.

7. BIBLIOGRAFÍA

- Ajay Handa, Sahajal Dhooria, Inderpaul Singh Sehgal, & Ritesh Agarwal. (2018). Primary cavitary sarcoidosis: A case report, systematic review, and proposal of new diagnostic criteria. *Lung India*, 35(1), 41–46. <https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia>
- Anderson, R. M., Vegvari, C., Hollingsworth, T. D., Pi, L., Maddren, R., Ng, C. W., & Baggaley, R. F. (2021). The SARS-CoV-2 pandemic: Remaining uncertainties in our understanding of the epidemiology and transmission dynamics of the virus, and challenges to be overcome. *Interface Focus*, 11(6). <https://doi.org/10.1098/rsfs.2021.0008>
- Andrew Rhodes, Laura E. Evans, Waleed Alhazzani, M. y. (2017). Guía internacional para el manejo de la sepsis y el shock séptico. *Critical Care Key Document NHS*, 1–41.
- Arulkumaran, N., Routledge, M., Schlebusch, S., Lipman, J., & Conway Morris, A. (2020). Antimicrobial-associated harm in critical care: a narrative review. *Intensive Care Medicine*, 46(2), 225–235. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05929-3>
- Ballesteros, M. A., Miñambres, E., & Fariñas, M. C. (2014). Sepsis y shock séptico. *Medicine (Spain)*, 11(57), 3352–3363. [https://doi.org/10.1016/S0304-5412\(14\)70784-X](https://doi.org/10.1016/S0304-5412(14)70784-X)
- Bassetti, M., Rello, J., Blasi, F., Goossens, H., Sotgiu, G., Tavošchi, L., Zasowski, E. J., Arber, M. R., McCool, R., Patterson, J. V., Longshaw, C. M., Lopes, S., Manissero, D., Nguyen, S. T., Tone, K., & Aliberti, S. (2020). Systematic review of the impact of appropriate versus inappropriate initial antibiotic therapy on outcomes of patients with severe bacterial infections. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 56(6), 106184. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106184>
- Berghezan, A., & Suárez, M. (2020). TRATAMIENTOS POTENCIALES PARA COVID-19 (INFECCIÓN POR SARS-CoV2). *Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria Al Cuidado de La Infancia y La Adolescencia*, 1(2), 1–25. <https://www.aepap.org/grupos/grupo-de-patologia-infecciosa/documentos-del-gpi>

- Borde, K., Medisetty, M. K., Muppala, B. S., Reddy, A. B., Nosina, S., Dass, M. S., Prashanthi, A., Billuri, P., & Mathai, D. (2022). Impact of an Antimicrobial Stewardship Intervention on Usage of Antibiotics in Coronavirus Disease-2019 at a Tertiary Care Teaching Hospital in India. *IJID Regions*, 3(November 2021), 15–20. <https://doi.org/10.1016/j.ijregi.2022.02.003>
- C Reygaert, W. (2018). An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS Microbiology*, 4(3), 482–501. <https://doi.org/10.3934/microbiol.2018.3.482>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2021). *Antibiotic Use Questions and Answers. What Everyone Should Know*. October 6. <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/q-a.html>
- Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias sanitarias. (2021). Transmisión de SARS-CoV-2. *Ministerio de Sanidad*, 1–23.
- Chacón Acevedo, K. R., Pinzón, C., Barrera, A., Low Padilla, E., & Yomayusa González, N. (2020). Eficacia y seguridad de cloroquina, hidroxicloroquina y azitromicina en pacientes con COVID-19: Resumen de evidencia. *Revista Colombiana de Nefrología*, 7(1), 5–6. <https://doi.org/10.22265/acnef.7.supl.2.469>
- Chedid, M., Waked, R., Haddad, E., Chetata, N., Saliba, G., & Choucair, J. (2021). Antibiotics in treatment of COVID-19 complications: a review of frequency, indications, and efficacy. *Journal of Infection and Public Health*, 14(5), 570–576.
- Chih-Cheng Lai, Cheng-Yi Wang, & Po-Ren Hsueh. (2020). Co-infections among patients with COVID- 19: The need for combination therapy with non-anti-SARS-CoV-2 agents? *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 53(January), 505–512.
- Cimolai, N. (2021). The Complexity of Co-Infections in the Era of COVID-19. *SN Comprehensive Clinical Medicine*, 3(7), 1502–1514. <https://doi.org/10.1007/s42399-021-00913-4>

- da Fonseca Pestana Ribeiro, J. M., & Park, M. (2020). Less empiric broad-spectrum antibiotics is more in the ICU. *Intensive Care Medicine*, 46(4), 783–786. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05863-z>
- Daniel Alfredo Pacheco-Montoya, Melanie Anahí Galán Robles, Mirela Jackeline Medina González, Sarahí Nicole Armijos-Delgado, John Fernando Soto-Alvarado, O. S. J. A. (2022). Uso de antibióticos en COVID-19 leve, estudio piloto. *MetroCiencia*, 30(2), 31–39.
- Dever LA, D. T. (1991). Mechanisms of bacterial resistance to antibiotics. *Arch Intern Med*, 151(5), 886–895.
- Dong, X., Wang, X., Xie, M., Wu, W., & Chen, Z. (2022). Structural Basis of Human Parainfluenza Virus 3 Unassembled Nucleoprotein in Complex with Its Viral Chaperone. *Journal of Virology*, 96(2), 1–16. <https://doi.org/10.1128/jvi.01648-21>
- Evans, L., Rhodes, A., Alhazzani, W., Antonelli, M., Coopersmith, C. M., French, C., Machado, F. R., McIntyre, L., Ostermann, M., Prescott, H. C., Schorr, C., Simpson, S., Wiersinga, W. J., Alshamsi, F., Angus, D. C., Arabi, Y., Azevedo, L., Beale, R., Beilman, G., ... Levy, M. (2021). Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Medicine*, 47(11), 1181–1247. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>
- Evans, R. N., Pike, K., Rogers, C. A., Reynolds, R., Stoddart, M., Howe, R., Wilcox, M., Wilson, P., Gould, F. K., & MacGowan, A. (2020). Modifiable healthcare factors affecting 28-day survival in bloodstream infection: A prospective cohort study. *BMC Infectious Diseases*, 20(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05262-6>
- Fragkou, P. C., Moschopoulos, C. D., Karofylakis, E., Kelesidis, T., & Tsiodras, S. (2021). Update in Viral Infections in the Intensive Care Unit. *Frontiers in Medicine*, 8(February), 1–25. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.575580>

- Juan Carlos Rodríguez Díaz, María del Remedio Guna Serrano, Nieves Larrosa Escartín, & Mercedes Marín Arriaza. (2017). Diagnóstico microbiológico de la bacteriemia y la fungemia: hemocultivos y métodos moleculares. In *Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)*. 2017. (Issue 62). www.seimc.org
- Khan, R., Patay, Z., Klimo, P., Huang, J., Kumar, R., Boop, F., Raches, D., Conklin, H. M., Sharma, R., Simmons, A., Sadighi, Z., Onar-Thomas, A., Gajjar, A., & Robinson, G. (2018). ce pt us cr ip t Ac ce pt us cr. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 0813(April), 1–11.
- Kumar, A., Roberts, D., Wood, K. E., Light, B., Parrillo, J. E., Sharma, S., Suppes, R., Feinstein, D., Zanotti, S., Taiberg, L., Gurka, D., Kumar, A., & Cheang, M. (2006). Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Critical Care Medicine*, 34(6), 1589–1596. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9>
- Lai CC, Chen SY, Ko WC, H. P. (2021). Increased antimicrobial resistance during the COVID-19 pandemic. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 57(4), 396–398. <https://doi.org/10.12809/hkmj215124>
- Lambrini, K. (2017). The Rational Use of Antibiotics Medicine. *Journal of Healthcare Communications*, 02(03), 1–4. <https://doi.org/10.4172/2472-1654.100067>
- Lansbury, L., Lim, B., Baskaran, V., & Lim, W. S. (2020). Co-Infections in People with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *SSRN Electronic Journal*, January. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3594598>
- Lipman, J., Udy, A. A., & Roberts, J. A. (2011). Do we understand the impact of altered physiology, consequent interventions and resultant clinical scenarios in the intensive care unit? The antibiotic story. *Anaesthesia and Intensive Care*, 39(6), 999–1000. <https://doi.org/10.1177/0310057x1103900602>

- Martin-Loeches, I., Leone, M., Madách, K., Martin, C., & Einav, S. (2017). Antibiotic therapy in the critically ill - Expert opinion of the Intensive Care Medicine Scientific Subcommittee of the European Society of Anaesthesiology. *European Journal of Anaesthesiology*, 34(4), 215–220. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000595>
- Medam, S., Zieleskiewicz, L., Duclos, G., Baumstarck, K., Loundou, A., Alingrin, J., Hammad, E., Vigne, C., Antonini, F., & Leone, M. (2017). Risk factors for death in septic shock: A retrospective cohort study comparing trauma and non-trauma patients. *Medicine (United States)*, 96(50). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000009241>
- Mirzaei, R., Goodarzi, P., Asadi, M., Soltani, A., Aljanabi, H. ali abraham, Jeda, A. S., Dashtbin, S., Jalalifar, S., Mohammadzadeh, R., Teimoori, A., Tari, K., Salari, M., Ghiasvand, S., Kazemi, S., Yousefimashouf, R., Keyvani, H., & Karampoor, S. (2020). Bacterial co-infections with SARS-CoV-2. *IUBMB Life*, 72(10), 2097–2111. <https://doi.org/10.1002/iub.2356>
- Moore, J. B., & June, C. H. (2020). Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science*, 368(6490), 473–474. <https://doi.org/10.1126/science.abb8925>
- Nguyen, C., Kaku, S., Tutera, D., Kuschner, W. G., & Barr, J. (2016). Viral Respiratory Infections of Adults in the Intensive Care Unit. *Journal of Intensive Care Medicine*, 31(7), 427–441. <https://doi.org/10.1177/0885066615585944>
- Ohsfeldt, R. L., Choong, C. K. C., Mc Collam, P. L., Abedtash, H., Kelton, K. A., & Burge, R. (2021). Inpatient Hospital Costs for COVID-19 Patients in the United States. *Advances in Therapy*, 38(11), 5557–5595. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01887-4>
- Organización Mundial de la Salud (OMS). (2020). *Programas De Optimización De Los Antimicrobianos En Instituciones Sanitarias De Los Países De Ingresos Bajos Y Medianos*.
- Organization, W. H. (2020). *Sepsis*. World Health Organization. <https://www.who.int/news->

room/fact-sheets/detail/sepsis

- Ramos Tituaña, E. T., Cevallos Salas, C. E., Herdoíza Almeida, A. S., Gabela Rosales, M. C., Ruiz Galarza, J. S., & Betancourt Villamarín, L. E. (2018). Perfil demográfico y epidemiológico de la sepsis en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín TT - Epidemiologic and demographic profile of sepsis in the Intensive Care Unit of Carlos Andrade Marin Specialties H. *Cambios Rev. Méd*, 17(1), 36–41. <http://fi-admin.bvsalud.org/document/view/zywpt>
- Rawson, T. M., Zhu, N., Ranganathan, N., Gilchrist, M., Satta, G., Cooke, G., & Holmes, A. (2020). Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing Timothy. *Clinical Infectious Diseases*, 71(9), 2459–2468.
- Reed, C., Chaves, S. S., Kirley, P. D., Emerson, R., Aragon, D., Hancock, E. B., Butler, L., Baumbach, J., Hollick, G., Bennett, N. M., Laidler, M. R., Thomas, A., Meltzer, M. I., & Finelli, L. (2015). Estimating influenza disease burden from population-based surveillance data in the United States. *PLoS ONE*, 10(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118369>
- Roguski, K. M., Chang, H. H., Palekar, R., Tempia, S., Cohen, C., Gran, M., Schanzer, D., Cowling, P. B. J., Wu, P., Kyncl, J., Ang, L. W., Park, M., Redlberger-fritz, M., Espenhain, L., Krishnan, P. A., Emukule, G., Asten, L. Van, Aungkulanon, S., Widdowson, M., ... Disease, I. (2019). *Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study*. 391(10127), 1285–1300. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33293-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33293-2).Estimates
- Rojas Gómez, C. A., Contreras Contreras, A. R., Palacios Calderón, O. E., & Aguirre Sánchez, J. S. (2020). La necesidad de implementación del código sepsis en el Centro Médico Hospital ABC. *Anales Médicos de La Asociación Médica Del Centro Médico ABC*, 65(1), 41–50. <https://doi.org/10.35366/92917>
- Russell, C. D., Fairfield, C. J., Drake, T. M., Turtle, L., Seaton, R. A., Wootton, D. G., Sigfrid,

- L., Harrison, E. M., Docherty, A. B., de Silva, T. I., Egan, C., Pius, R., Hardwick, H. E., Merson, L., Girvan, M., Dunning, J., Nguyen-Van-Tam, J. S., Openshaw, P. J. M., Baillie, J. K., ... Young, P. (2021). Co-infections, secondary infections, and antimicrobial use in patients hospitalised with COVID-19 during the first pandemic wave from the ISARIC WHO CCP-UK study: a multicentre, prospective cohort study. *The Lancet Microbe*, 2(8), e354–e365. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00090-2](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00090-2)
- Sánchez, B., Ferrer, R., Suarez, D., Romay, E., Piacentini, E., Gomà, G., Martínez, M. L., & Artigas, A. (2017). Declining mortality due to severe sepsis and septic shock in Spanish intensive care units: A two-cohort study in 2005 and 2011. *Medicina Intensiva*, 41(1), 28–37. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2016.09.004>
- Schwartz, R. A., & Suskind, R. M. (2020). Azithromycin and COVID-19: Prompt early use at first signs of this infection in adults and children, an approach worthy of consideration. *Dermatologic Therapy*, 33(4), 2–4. <https://doi.org/10.1111/dth.13785>
- Shereen, M. A., Khan, S., Kazmi, A., Bashir, N., & Siddique, R. (2020). COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of Advanced Research*, 24, 91–98. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.005>
- Sieswerda, E., de Boer, M. G. J., Bonten, M. M. J., Boersma, W. G., Jonkers, R. E., Aleva, R. M., Kullberg, B. J., Schouten, J. A., van de Garde, E. M. W., Verheij, T. J., van der Eerden, M. M., Prins, J. M., & Wiersinga, W. J. (2021). Recommendations for antibacterial therapy in adults with COVID-19 – an evidence based guideline. *Clinical Microbiology and Infection*, 27(1), 61–66. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.041>
- Spivak, E. S., Cosgrove, S. E., & Srinivasan, A. (2016). Measuring Appropriate Antimicrobial Use: Attempts at Opening the Black Box. *Clinical Infectious Diseases*, 63(12), 1–6. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw658>
- Sterling, S. A., Miller, W. R., Pryor, J., Puskarich, M. A., & Jones, A. E. (2016). HHS Public Access analysis. *Crit Care Med*, 43(9), 1907–1915.

<https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001142>.The

- Tacconelli, E. (2009). Antimicrobial use: Risk driver of multidrug resistant microorganisms in healthcare settings. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 22(4), 352–358. <https://doi.org/10.1097/QCO.0b013e32832d52e0>
- Van Someren Gréve, F., Juffermans, N. P., Bos, L. D. J., Binnekade, J. M., Braber, A., Cremer, O. L., De Jonge, E., Molenkamp, R., Ong, D. S. Y., Rebers, S. P. H., Spoelstra-De Man, A. M. E., Van Der Sluijs, K. F., Spronk, P. E., Verheul, K. D., De Waard, M. C., De Wilde, R. B. P., Winters, T., De Jong, M. D., & Schultz, M. J. (2018). Respiratory Viruses in Invasively Ventilated Critically Ill Patients-A Prospective Multicenter Observational Study. *Critical Care Medicine*, 46(1), 29–36. <https://doi.org/10.1097/CCM.00000000000002752>
- Van Staa, T. P., Palin, V., Li, Y., Welfare, W., Felton, T. W., Dark, P., & Ashcroft, D. M. (2020). The effectiveness of frequent antibiotic use in reducing the risk of infection-related hospital admissions: Results from two large population-based cohorts. *BMC Medicine*, 18(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-1504-5>
- Vélez-Páez, J. L., Tercero-Martínez, W., Jiménez-Alulima, G., Navarrete-Domínguez, J., Cornejo-Loor, L., Castro-Bustamante, C., Cabanillas-Lazo, M., Barboza, J. J., & Rodríguez-Morales, A. J. (2021). Neutrophil-to-lymphocyte ratio and mean platelet volume in the diagnosis of bacterial infections in COVID-19 patients. A preliminary analysis from Ecuador. *Infezioni in Medicina*, 29(4), 530–537. <https://doi.org/10.53854/liim-2904-5>
- Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, Moreno R, Lipman J, Gomersall C, Sakr Y, R. K. E. I. G. of I. (2009). International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *Jama*, 302(21), 2323–2329.
- Webb, B. J., Sorensen, J., Jephson, A., Mecham, I., & Dean, N. C. (2019). Broad-spectrum antibiotic use and poor outcomes in community-onset pneumonia: A cohort study.

European Respiratory Journal, 54(1), 1–9. <https://doi.org/10.1183/13993003.00057-2019>

Weiss, E., Zahar, J. R., Lesprit, P., Ruppe, E., Leone, M., Chastre, J., Lucet, J. C., Paugam-Burtz, C., Brun-Buisson, C., Timsit, J. F., Bruneel, F., Lasocki, S., Montravers, P., Nseir, S., Pease, S., Wolff, M., Alfandari, S., Fantin, B., Gachot, B., ... Whoerter, P. L. (2015). Elaboration of a consensual definition of de-escalation allowing a ranking of β -lactams. *Clinical Microbiology and Infection*, 21(7), 649.e1-649.e10. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.03.013>

World Health Organization. (2022). COVID-19 Weekly Epidemiological Update. *World Health Organization*, June, 1–33. <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-weekly-epidemiological-update>

Zaawari, A., & Khaliq, M. A. (2022). The indiscriminate use of azithromycin during COVID-19 era: A potential driver for antimicrobial resistance. *Annals of Medicine and Surgery*, 79(May), 103957. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.103957>

ANEXOS.

Anexo 1: formulario de recolección de datos.



PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL
ECUADOR POSGRADO DE MEDICINA CRÍTICA
Y TERAPIA INTENSIVA FORMULARIO DE
RECOLECCIÓN DE DATOS

Tema: Esquemas antibióticos empíricos antes y durante la pandemia COVID 19. Diferencias en tipo y frecuencia de uso, en pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos de los hospitales General Docente de Calderón y Provincial General Pablo Arturo Suárez entre enero 2019 y diciembre 2020.

Autores: Daniel Enríquez Quichimbo. Contacto: 0996430367. César Saad Galarza. Contacto: 0996892651

Detalle:

Fecha:	
Responsable:	

CÓDIGO DE PACIENTE (Corresponde a las letras iniciales de sus nombres y apellidos, seguido por los 4 últimos dígitos de la cédula de ciudadanía y número de orden del ingreso al estudio. *Por ejemplo: Daniel Fernando Enríquez Quichimbo: 1103369055- César Gerónimo Saad Galarza: 1313204925*).

CODIGO	NÚMERO
DFEQ9055	001
CGSG4925	002

EDAD:

SEXO:

1=Masculino	<input type="text"/>
2=Femenino	<input type="text"/>

SOCORES PRONÓSTICO:

APACHE II (calculado a las 24 horas de ingreso)	
SOFA SCORE (Calculado al ingreso)	
INDICE DE COOMORBILIDAD DE CHARLSON	

SITIO PRIMARIO DE

1= PULMONAR	
2=NO PULMONAR	

INFECCIÓN PERIODO

2019 (PREPANDEMIA)	
2020 (DURANTE LA PANDEMIA)	

USO DE ANTIBIÓTICO:

1 = SI	
2 = NO	

TIPO DE ANTIBIÓTICO:

De acuerdo a la clasificación consensuada de β - lactámicos según su espectro y su potencial promotor de resistencia

Rango 1: Amoxicilina	
Rango 2: Amoxicilina + ácido clavulánico	
Rango 3: Cefalosporina de tercera generación y Ureido/carboxipenicilina	
Rango 4: Piperacilina + tazobactam, ticarciclina + ácido clavulánico, cefalosporina de cuarta generación, cefalosporina de tercera generación antipseudomónica.	
Rango 5: Ertapenem	
Rango 6: Imipenem, meropenem y doripenem.	

*Análisis secundario:

Vivo	1 = SI	
	2 = NO	
Días de hospitalización		

Elaborado por: Enríquez D, Saad C. 2022.

Anexo 2: Matriz de recolección de datos.

MATRIZ DE RECOLECCIÓN DE DATOS									
Tema: Esquemas antibióticos empíricos antes y durante la pandemia COVID 19. Diferencias en tipo y frecuencia de uso, en pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos de los hospitales General Docente de Calderón y Provincial General Pablo Arturo Suárez entre enero 2019 y diciembre 2020.									
CODIGO	EDAD	SEXO	APACHE II	SOFA	ÍNDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON	SITIO DE INFECCIÓN	PERIODO 2019 - 2020	USO DE ATB	TIPO DE ANTIBIÓTICO
Elaborado por: Enríquez D, Saad C. 2022									

Anexo 3. Índice de comorbilidad de Charlson.

Weight	Clinical condition
1	Myocardial infarct Congestive cardiac insufficiency Peripheral vascular disease Dementia Cerebrovascular disease Chronic pulmonary disease Conjunctive tissue disease Slight diabetes, without complications Ulcers Chronic diseases of the liver or cirrhosis
2	Hemiplegia Moderate or severe kidney disease Diabetes with complications Tumors Leukemia Lymphoma
3	Moderate or severe liver disease
6	Malignant tumor, metastasis Aids

Anexo 4. The Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score (20)

The Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score

SOFA score	1	2	3	4
Respiration^a				
PaO ₂ /FIO ₂ (mm Hg)	<400	<300	<220	<100
SaO ₂ /FIO ₂	221-301	142-220	67-141	<67
Coagulation				
Platelets ×10 ³ /mm ³	<150	<100	<50	<20
Liver				
Bilirubin (mg/dL)	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12.0
Cardiovascular^b				
Hypotension	MAP <70	Dopamine ≤5 or dobutamine (any)	Dopamine >5 or norepinephrine ≤0.1	Dopamine >15 or norepinephrine >0.1
CNS				
Glasgow Coma Score	13-14	10-12	6-9	<6
Renal				
Creatinine (mg/dL) or urine output (mL/d)	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 or <500	>5.0 or <200

Anexo 5. Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II (APACHE II)

Puntuación APACHE II									
APS	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Tª rectal (°C)	> 40,9	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	< 30
Pres. arterial media	> 159	130-159	110-129		70-109		50-69		< 50
Frec. cardíaca	> 179	140-179	110-129		70-109		55-69	40-54	< 40
Frec. respiratoria	> 49	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		< 6
Oxigenación: Si FiO2 ≥ 0,5 (AaDO2)	> 499	350-499	200-349		< 200				
Si FiO2 ≤ 0,5 (paO2)					> 70	61-70		56-60	< 56
pH arterial	> 7,69	7,60-7,69		7,50-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
Na plasmático (mmol/l)	> 179	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	< 111
K plasmático (mmol/l)	> 6,9	6,0-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3,0-3,4	2,5-2,9		< 2,5
Creatinina * (mg/dl)	> 3,4	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		< 0,6		
Hematocrito (%)	> 59,9		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		< 20
Leucocitos (x 1000)	> 39,9		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		< 1
Suma de puntos APS									
Total APS									
15 - GCS									
EDAD	Puntuación	ENFERMEDAD CRÓNICA		Puntos APS (A)	Puntos GCS (B)	Puntos Edad (C)	Puntos enfermedad previa (D)		
≤ 44	0	Postoperatorio programado	2						
45 - 54	2	Postoperatorio urgente o Médico	5	Total Puntos APACHE II (A+B+C+D)					
55 - 64	3	Enfermedad crónica:							
65 - 74	5	Hepática: cirrosis (biopsia) o hipertensión portal o episodio previo de fallo hepático							
		Cardiovascular: Disnea o angina de reposo (clase IV de la NYHA)							
		Respiratoria: EPDC grave, con hipercapnia, policitemia o hipertensión pulmonar							
		Renal: diálisis crónica							
≥ 75	6	Inmunocomprometido: tratamiento inmunosupresor inmunodeficiencia crónicos							