



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“LA TERAPIA ANTIBIÓTICA EN PACIENTES COVID,
UN RETO CONTRA LA RESISTENCIA”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: JUAN PABLO SÁNCHEZ DÍAZ

DIRECTOR: DR. CLAUDIO ESTEBAN BRAVO PESÁNTEZ

CUENCA – ECUADOR

2021

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“LA TERAPIA ANTIBIÓTICA EN PACIENTES COVID,
UN RETO CONTRA LA RESISTENCIA”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: JUAN PABLO SÁNCHEZ DÍAZ

DIRECTOR: DR. CLAUDIO ESTEBAN BRAVO PESÁNTEZ

CUENCA - ECUADOR

2021

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

JUAN PABLO SÁNCHEZ DÍAZ portador(a) de la cédula de ciudadanía N.º **0104768999**. Declaro ser la autora de la obra: **“LA TERAPIA ANTIBIÓTICA EN PACIENTES COVID, UN RETO CONTRA LA RESISTENCIA”** sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 29 de noviembre de 2021



JUAN PABLO SÁNCHEZ DÍAZ

C.I. 0104768999

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La resistencia antibiótica es un problema de salud pública que genera 70.000 muertes anuales según la OMS y puede aumentar hasta 10 millones hacia el año 2050, durante la pandemia el expendio de antibióticos aumentó en 30% en países desarrollados siendo un problema mayor para la medicina, al ser una enfermedad nueva, distintos medicamentos alternativos estuvieron a expensas del personal de salud que buscaban una solución inmediata ante la falta de evidencia científica que avale un tratamiento eficaz.

OBJETIVO: Determinar la importancia del uso correcto de antibióticos en pacientes con infección por COVID-19.

METODOLOGÍA: Se utilizaron bases de datos como Scielo, PubMed, Science Direct, los artículos fueron seleccionados desde 2019 hasta 2021 en inglés, español y portugués. Se utilizaron softwares como Mendeley, Zotero y JabRef para gestión documental.

RESULTADOS: Distintos estudios determinan que el uso de antibióticos durante la pandemia incrementó notablemente, al ser una enfermedad desconocida para el mundo, la necesidad de generar un tratamiento para combatir los efectos adversos de esta patología ocasionó que el personal de salud utilice medicamentos de forma empírica sin la suficiente evidencia científica que justifique su uso.

CONCLUSIONES: La falta de información desencadenó el uso de tratamientos empíricos injustificados para combatir una enfermedad nueva sin bases científicas que justifiquen la toma de decisiones, estudios realizados confirman que las recomendaciones brindadas por la OMS no fueron acatadas y se ha determinado que la antibioticoterapia está justificada en pacientes con datos clínicos de una sobreinfección bacteriana.

Palabras Clave: antibióticos, medicina, resistencia bacteriana, empíricos.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Antibiotic resistance is a public health problem that generates 70,000 deaths per year according to WHO and may increase to 10 million by 2050. During the pandemic, the sales of antibiotics increased by 30% in developed countries being a major problem for medicine, being a new disease, different alternative drugs were at the expense of health personnel seeking an immediate solution in the absence of scientific evidence to support an effective treatment.

OBJECTIVE: To determine the importance of the correct use of antibiotics in patients with COVID-19 infection. Methodology: It was used databases such as Scielo, PubMed, Science Direct, and articles were selected from 2019 to 2021 in English, Spanish and Portuguese. It was used software such as Mendeley, Zotero and JabRef for document management.

RESULTS: Different studies determine that the use of antibiotics during the pandemic increased notably, being an unknown disease to the world, the need to generate a treatment to deal with the adverse effects of this pathology caused health personnel to use drugs empirically without sufficient scientific evidence to justify their use.

CONCLUSIONS: The lack of information produced the use of unjustified empirical treatments to deal with a new disease without scientific basis to justify the decision making. Studies carried out by the WHO confirm that recommendations were not followed and it has been determined that antibiotic therapy is justified in patients with clinical data of a bacterial superinfection.

Keywords: antibiotics, medicine, bacterial resistance, empirical studies

INDICE	
RESUMEN	5
ABSTRACT	6
INTRODUCCIÓN	9
JUSTIFICACIÓN	11
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:	13
OBJETIVOS	14
OBJETIVO GENERAL	14
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
METODOLOGÍA	14
MARCO TEÓRICO	15
CAPITULO I: COVID-19, UNA VISIÓN GENERAL	15
BREVE RESEÑA HISTÓRICA	15
ETIOLOGÍA	15
ESTRUCTURA DEL VIRUS	16
EPIDEMIOLOGÍA	16
PATOGÉNESIS	18
MANIFESTACIONES CLÍNICAS	19
DIAGNÓSTICO	20
TRATAMIENTO	22
CAPÍTULO II: RESISTENCIA ANTIBIÓTICA	24
ANTIBIÓTICOS: HISTORIA BREVE	24
DEFINICIÓN	25
¿LA RESISTENCIA, EL REFLEJO DE LA HISTORIA NATURAL O EL MAL USO?	26
LAS SOLUCIONES, ¿PUEDEN SER SUFICIENTES?	28
METODOLOGÍA	32
DIAGRAMA DE PRISMA PARA LA REVISIÓN	35
DESARROLLO	36
DISCUSIÓN	40
CONCLUSIONES	43
REFERENCIAS	45
ANEXOS	48

Anexo 1: Esquema de la estructura del SARS-CoV-2.....	48
Anexo 2: Cuadro comparativo entre los diferentes HCoV. Fuente: Elaborado por investigador; Juan Pablo Sánchez Díaz.....	49
Anexo 3: Cursos y desenlaces del COVID-19.....	49
Anexo 4: Interpretación de resultados PCR en tiempo real. Fuente: Elaborado por el investigador; Juan Pablo Sánchez Díaz.	50
Anexo 5: Detección de carga viral y anticuerpos.....	51
.....	51
Anexo 6: Algoritmo diagnóstico para SARS-CoV-2. Fuente: Elaborado por el investigador; Juan Pablo Sánchez Díaz.....	51

INTRODUCCIÓN

La resistencia bacteriana, ha sido uno de los grandes problemas a lo largo de la evolución de la medicina, el uso y venta indiscriminada de antibióticos ha generado un problema de larga data en el sector salud, obteniendo actualmente gérmenes multirresistentes que complican la evolución del cuadro a tratar, presentando cada vez menos opciones que generen resultados favorables para la recuperación de los pacientes (1,2), al tener en cuenta que esto puede ocurrir de manera natural al presentarse la evolución, adaptación y modificación genética del microorganismo, el uso innecesario de antibióticos ha sido el principal detonante de la resistencia bacteriana a nivel mundial (3,4), Moyano LM et al.(5), menciona en su estudio que durante la estancia hospitalaria en el manejo inicial en Asia y Europa el 64% (7047/11.028) de los pacientes recibieron terapia antibiótica mientras que el 62% recibió tratamiento antiviral, a pesar de esto no se demostró una mejoría notable en relación a los síntomas de estos pacientes, menciona además que el antibiótico que mayor prescripción presentó fue azitromicina con una tasa del 62% de los pacientes e ivermectina alcanzando valores del 67%.

La enfermedad generada por el coronavirus tardó en llegar a Latinoamérica, mostrando su primer caso en Brasil a finales de febrero del 2020, 4 meses más tarde los casos se dispararon exponencialmente llegando al primer millón de contagios a inicios de junio del año antes mencionado, siendo América Latina uno de los principales epicentros de esta enfermedad a nivel mundial (2), se analizaron distintos estudios en los que se buscaba demostrar distintos puntos importantes en esta enfermedad completamente desconocida para el mundo médico, los más relevantes generados por la base de datos tomada del Centro de Sistemas de Ciencia e ingeniería de la Universidad Johns Hopkins en Junio de 2020 son: la gravedad de la enfermedad en pacientes de cuidados intensivos depende de las enfermedades subyacentes asociadas, sobre infecciones tanto fúngicas como bacterianas, la necesidad de ventilación mecánica e intubación desencadenan las complicaciones más frecuentes de esta enfermedad. Al encontrarse enfermedades infecciosas secundarias asociadas a COVID-19 el uso de la terapia antibiótica se volvió una necesidad inminente, al no tener un tratamiento establecido y eficaz, sin embargo, las tasas de sobreinfección

generadas en este informe de la Universidad Johns Hopkins presentan entre el 10 al 15% y el uso inadecuado de antibióticos fue del 94 al 96% de pacientes atendidos en los servicios médicos (4).

Diversos estudios realizados han demostrado que con el aumento del uso de la telemedicina durante la pandemia por COVID-19 han aumentado notablemente el uso de antibióticos para tratar la enfermedad, siendo un dato preocupante y corroborando con datos actualizados de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que menciona que las infecciones ocasionadas por microorganismos resistentes causan 700 000 muertes anuales a nivel mundial, y se estima que para el año 2050 en caso de no haber tomado las medidas pertinentes esta cifra se elevará exponencialmente a 10 millones por año (5), actualmente se ha determinado que en países tanto desarrollados como en vías de desarrollo la resistencia bacteriana es un problema de salud pública y que a pesar de tener un conocimiento limitado en relación al tratamiento de la neumonía por SARS-CoV2, el uso de antibióticos ha aumentado en todos los ámbitos a pesar de no tener evidencia científica que su uso mejore el cuadro, pues esa solamente justificado en presencia de una coinfección bacteriana que aumente el riesgo vital del paciente, todo esto ha generado una expectativa mayor hacia los próximos años por la multirresistencia que podría ocasionar, teniendo en cuenta que en la actualidad la resistencia bacteriana es mayor hacia fármacos tales como carbapenemicos, ceftriaxona y meticilina en América latina (3,4).

La incertidumbre generada ante una enfermedad completamente nueva para el mundo médico causo durante la pandemia un incremento en el uso de antibióticos, que al inicio de la misma fueron un arsenal terapéutico dirigido a la mejoría sintomática característica de una neumonía bacteriana como lo son la fiebre, tos e infiltrados radiológicos (6), con el estudio y los avances se ha determinado que la terapia antibiótica no es necesaria en pacientes que presenten Neumonía atípica por SARS-Cov-2, a no ser que clínicamente se demuestre la presencia de una coinfección bacteriana que justificaría el uso de la terapia antibiótica dentro del tratamiento para el COVID-19 (6).

JUSTIFICACIÓN

Tras el contexto determinado anteriormente, se puede establecer que en la actualidad existe la evidencia suficiente para determinar que los antibióticos no combaten a la enfermedad ocasionada por el SARS-Cov-2, siendo completamente lo contrario a lo que se creía al inicio de la pandemia, cuando los mismos fueron utilizados dentro del arsenal terapéutico; a día de hoy a no ser que se presente una coinfección previamente determinada con exámenes de laboratorio, pueden utilizarse de manera correcta dependiente del germen presente en los pacientes que permanezcan hospitalizados o los que se traten de manera ambulatoria, en la revisión de distintos estudios relacionados a coinfecciones por hongos o bacterias han demostrado que aproximadamente el 8% de los pacientes con larga estancia hospitalaria presentan durante la misma una coinfección por bacterias multidrogorresistentes, lo que genera complicaciones tanto a largo como a corto plazo al no poder establecer un tratamiento correcto que ayude en la mejoría de los pacientes, generando altas tasas de mortalidad a nivel de Latinoamérica.

El fácil acceso a antibióticos mediante farmacias o dispensarios médicos durante la pandemia han incrementado en un 30% la automedicación para combatir una enfermedad en principio desconocida siendo este uno de los principales problemas a los que el personal de salud se ha enfrentado, estos datos han sido revelados en un estudio publicado en Italia donde Rawson TM et al. (5), determinó que se utilizó una terapia antibiótica empírica en 1450 pacientes de 2010 que fueron atendidos en el servicio de emergencia y hospitalización en distintas casas de salud de la ciudad de China lo que determina un mal uso de la terapia antibiótica por parte del personal de salud, esta terapia está justificada e indicada siempre que exista una coinfección demostrada por bacterias, tenemos que recalcar que la antibiótico terapia no puede ser utilizada de manera empírica debido al alto porcentaje de resistencia bacteriana que se ha generado dentro de los últimos años teniendo así gérmenes multirresistentes a nivel mundial, en latino américa Moyano Luz et al. (6), mencionan que los Bacilos Gram negativos BLEE presentan tasas del 75% de resistencia a ceftriaxona, seguidos por Pseudomonas resistentes a carbapenems, algo que se ha desarrollado durante las dos últimas décadas por lo tanto es imprescindible

generar el conocimiento necesario en el personal de salud para establecer el correcto tratamiento de COVID-19 de manera temprana y oportuna, mientras que en la población en general se necesita crear conciencia de que no toda enfermedad requiere tratamiento antibiótico y general normativas que controlen el libre comercio de antibióticos en farmacias o dispensarios médicos para así evitar el uso indiscriminado de los mismos para no generar una resistencia a futuro en los pacientes con estancia hospitalaria o con tratamiento domiciliario, es necesario realizar el estudio para implementar distintas estrategias e investigaciones que realicen una contribución positiva en el campo de la medicina que ayuden a disminuir la resistencia bacteriana a futuro.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El desconocimiento y el reto ante una enfermedad completamente nueva ha ocasionado que el personal de salud administre de forma empírica tratamientos antibióticos a pesar de no tener el suficiente aval científico.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Cuándo es necesaria la administración de antibióticos en pacientes con COVID-19?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar la importancia del uso correcto de antibióticos en pacientes con infección por COVID-19.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar los factores asociados al uso inadecuado de antibióticos en pacientes con COVID-19.
- Establecer las consecuencias del uso inadecuado de la antibiótico terapia en pacientes con infección por COVID – 19 mediante la revisión bibliográfica de artículos científicos.
- Establecer en qué situaciones está justificado el uso de antibióticos en pacientes con COVID-19.

METODOLOGÍA

El trabajo actual consta de una revisión bibliográfica comparativa entre distintos artículos de interés de los últimos 3 años en relación al tema a tratar en inglés, español y portugués, siendo los mismos evaluados y seleccionados en relación a los cuartiles del 1 al 4 por “Scimago Journal & Country Rank”, para el desarrollo se utilizaron distintas bases de datos correspondientes a Medicina tales como Scielo, PubMed, Science Direct. Se utilizaron softwares de apoyo como Mendeley, Zotero y JabRef para gestión documental.

MARCO TEÓRICO

CAPITULO I: COVID-19, UNA VISIÓN GENERAL.

BREVE RESEÑA HISTÓRICA

La enfermedad generada por el virus SARS-CoV-2, puso al mundo en una encrucijada siendo declarada por la OMS como emergencia sanitaria el 11 de marzo del 2020, el primer caso reportado sucedió en la ciudad de Wuhan en China llegándose a convertir en la primera pandemia del siglo XXI esto dado por la velocidad de diseminación alcanzada en tan corto tiempo, el aumento exponencial de los casos presentados y las muertes ocasionadas por esta nueva patología (1); distintos estudios epidemiológicos demostraron que la enfermedad se expandía a gran velocidad, presentando una tasa de mortalidad aproximada de 1 al 3% en quienes la padecían y que afectaba a adultos desde los 29 hasta los 80 años (1,2).

Los primeros estudios estuvieron enfocados en determinar si el agente causal de la patología pertenecía a los que ocasionan el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) o al síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS) generando resultados negativos, ante estos resultados se prosiguieron con análisis de métodos de secuenciación profunda para obtener información acerca del nuevo patógeno, los resultados fueron encaminados hacia un nuevo virus que forma parte de la familia de coronavirus con una semejanza genética al agente causal del SARS todo esto determinado mediante microscopía electrónica y cultivo de células (2).

ETIOLOGÍA

El SARS-CoV-2 fue ubicado taxonómicamente en la familia Coronaviridae, la misma que se subdivide en cuatro géneros que son: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* y *Deltacoronavirus* gran parte de estos virus ocasionan enfermedades en animales (2,3) siendo la rama veterinaria el principal campo de estudio de estos coronavirus zoonóticos, a pesar de esto hay siete enfermedades conocidas en el campo de la medicina que son causadas por las especies Alpha y Beta llamados HCov o coronavirus humanos y se estima que causan aproximadamente entre el 15 al 30% de los casos de resfriado

común a nivel mundial, (3) mientras que los zoonóticos pueden generar grandes epidemias asociadas a enfermedad respiratoria grave.

Se ha demostrado que el origen de los coronavirus que presentan relevancia en el campo médico es de tipo zoonótico por lo tanto el SARS CoV tiene como huésped a la civeta silvestre y el MERS-CoV tiene como huésped al camello, mientras que los de tipo *Beta* están genéticamente relacionados con los murciélagos siendo el hombre el huésped intermediario tras la ingesta de un animal contaminado y esta es la principal teoría que se maneja en torno a esta nueva enfermedad (3,4).

ESTRUCTURA DEL VIRUS

Mediante la observación microscópica del virus se pudo determinar que tiene una forma esférica irregular con un diámetro de 125 nm, el genoma está formado por una cadena sencilla positiva de ARN de 30.000 ribonucleótidos de longitud, la cápside que presenta tiene una simetría helicoidal recubierta principalmente por una proteína N (5).

La envoltura lipídica que se presenta esta generada por tres proteínas que son la E, M y S esta última es la partícula infecciosa que forma parte del virión con apariencia de una corona (4,5). La proteína S media la unión a los receptores y genera la fusión con la membrana celular del huésped, las funciones de las dos proteínas restantes no han sido establecidas aún, pero se cree que participan en la liberación del virión y el ensamblaje (5). **(Anexo 1)**

EPIDEMIOLOGÍA

Según el instituto Universitario Johns Hopkins especializado en salud pública y situaciones de emergencia refiere a día de hoy 20 de noviembre del 2021 se han reportado un total de 257 millones de casos a nivel mundial, alcanzando una mortalidad de 5 millones de personas, en Ecuador se reportan 523.847 casos en total con una mortalidad de 33.121 personas, en los últimos 28 días se han reportado 9760 casos nuevos con una mortalidad de 184, a nivel de América del Sur el país más afectado es Brasil con una totalidad de 22 millones de casos con una mortalidad de 612.587 personas (5).

La OMS ha determinado distintas definiciones para los casos que se pueden producir y estos son:

1. Caso sospechoso:

- a. Paciente con enfermedad respiratoria aguda que presente fiebre con disnea o tos y viaje reciente o residencia actual en lugar donde se haya reportado transmisión comunitaria de COVID-19 en los 14 días previos a la aparición de los síntomas (5).
- b. Paciente con enfermedad respiratoria aguda, que presente contacto con caso probable o confirmado de COVID-19 en los 14 días previos a la aparición de los síntomas (5).
- c. Paciente con enfermedad respiratoria aguda severa con fiebre y al menos disnea o tos acompañante, que necesite hospitalización sin alternativa diagnóstica que justifique la clínica (5).

2. Caso probable:

- a. Caso sospechoso con resultados no confirmados para las pruebas de SARS-CoV-2 (5).
- b. Caso sospechoso sin prueba diagnóstica (5).

3. Caso confirmado:

- a. Paciente con cualquier prueba positiva para SARS-CoV-2, no importa situación clínica (5).

4. Contacto:

- a. Persona que haya tenido contacto con un caso probable o confirmado en los últimos 14 días previo al inicio de los síntomas (5).

Al inicio de la pandemia para evitar los contagios masivos de la patología se recomendaba mantener una distancia mínima de 2 metros entre personas, la desinfección continua de manos mediante el uso de alcohol o gel a base de alcohol, el lavado de manos entre otras recomendaciones generadas por la OMS (4), todo esto principalmente cuando se presenten síntomas respiratorios significativos para esta nueva enfermedad, debido al tipo de transmisión que presenta esta patología siendo por contacto directo, por gotas de saliva, fómites

e incluso por aerosoles el uso de mascarilla es indispensable para evitar una propagación bruta de la enfermedad (5).

Otros estudios han demostrado que el virus puede mantenerse en superficies hasta 3 días por lo que es necesaria la desinfección continua de estos sitios, mantener los lugares ventilados, el manejo de los desechos biológicos de una persona contaminada debe ser manejada de la forma más aséptica posible para evitar un contagio en el domicilio o lugar de residencia, otras formas de contagio de esta patología pueden ser una transmisión entero fecal e incluso los casos asintomáticos son contagiosos (5).

El periodo de incubación presenta una duración variable que puede ser de 2 días hasta 14 días (3,4,6) por lo cual es recomendable un aislamiento mínimo de 14 días, teniendo en cuenta que el contagio se ha dado 2 o 3 días antes del inicio de los síntomas, afecta más a hombres que a mujeres con edades entre 25-75 años de edad, las tasas de infección hacia niños y jóvenes presenta valores menores al 1% aun presentando cargas virales altas al momento de la primoinfección (5).

Sólo el 10% de los casos progresan hacia la severidad y se estima que la tasa de mortalidad rodea al 3% de todos los casos, esto va a depender de las comorbilidades presentes, edad y tratamiento oportuno de la enfermedad en torno a la progresión de la misma. **(Anexo 2)**

PATOGÉNESIS

Mediante análisis de diferentes estudios que se realizaron a lo largo de la pandemia por COVID-19 se ha determinado que el virus entra a la célula mediante los receptores ACE2 por lo que presenta una similitud al SARS-CoV, sin embargo la afinidad presentada por el SARS-CoV-2 es 10 veces mayor por los receptores antes mencionados principalmente ubicados en los riñones, pulmones y corazón, estos participan en las transformaciones de angiotensina I en angiotensina 1-9 y de la angiotensina II en angiotensina 1-7, los efectos generados por los receptores ACE2 son conocidos por generar vasodilatación que produce una disminución en valores de presión arterial generando un efecto

protector sobre otras patologías tales como hipertensión, arterioesclerosis entre otras, Diaz FJ et al. (5), mencionan en su estudio que los niveles altos de angiotensina II están relacionados de manera directa a un daño pulmonar mayor y por lo tanto a un aumento significativo de la carga viral, mientras que Guo et al. (6), mencionan en un estudio realizado que los pacientes con COVID-19 presentan una tendencia a generar daño cardíaco agudo e insuficiencia cardíaca debido al aumento de los niveles basales de troponina y lo demuestran mediante datos estadísticos en los cuales de 187 pacientes el 28% presentan un daño cardíaco con enzimas cardíacas elevadas por la infección, en este mismo estudio se expone la cascada de citoquinas como el mecanismo que ocasiona el daño orgánico esto dada la alta respuesta del sistema inmune, explicada por la virulencia que presenta dicha patología.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El desarrollo de la enfermedad puede tener formas variables que se pueden manifestar desde una infección sin presencia de sintomatología hasta una neumonía grave con necesidad de ventilación mecánica asistida (7) con altas tasas de mortalidad, todo esto va a depender de diferentes factores como edad, comorbilidades, tiempo de evolución de la enfermedad e incluso la carga viral que presente el paciente teniendo en cuenta además los marcadores inflamatorios y escalas de severidad para su posible desenlace (7,8) **(Anexo 3)**.

Dentro de la sintomatología los predominantes son disnea y esta se estima entre el 20-50% de los casos, tos seca o productiva, fiebre alta y de varios días de duración lo cual empeoran el pronóstico de los pacientes, anosmia que puede ser aguda o crónica, ageusia, mialgias y cefaleas estos últimos presentados en el 6% de pacientes, cabe recalcar que los síntomas no son específicos y se pueden manifestar de manera diferente de acuerdo al paciente, no es raro encontrar ausencia de sintomatología respiratoria con presencia de sintomatología gastrointestinal como vómito y diarrea en aproximadamente el 15% de pacientes, estas manifestaciones son tempranas por lo cual es recomendado no descartar que se trate de COVID-19 y se sugiere realizar pruebas diagnósticas preferiblemente puede realizarse detección de carga viral en heces para verificar el diagnóstico (5,9).

Las complicaciones que se pueden presentar son:

1. Neumonía (6);
2. Síndrome de dificultad respiratoria (6);
3. Trombosis venosa profunda (6);
4. Tromboembolia pulmonar (7);
5. Sobreinfecciones bacterianas altamente asociadas a shock séptico;
6. Daño multiorgánico expresado mediante la elevación de distintas pruebas bioquímicas como la deshidrogenasa láctica, creatinina, proteína C reactiva y procalcitonina (5,7,9).
7. Insuficiencia cardíaca (5).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico al inicio de la pandemia mostró limitaciones bastante grandes que con el paso del tiempo se fueron solventando, inicialmente se utilizó la determinación mediante la secuenciación del genoma del virus, sin embargo, por su alto costo fue quedando relegada a un dato estadístico, otro método diagnóstico que quedó obsoleto fue el de ELISA utilizado para detectar anticuerpos IgG e IgM por su alto porcentaje en relación a falsos positivos (5) **(Anexo 4)**.

Las pruebas serológicas se fueron desarrollando conforme avanzaba la pandemia generando resultados variables siendo desconocido el porqué de los mismos, las pruebas ELISA basados en proteína N y S dan resultados con mayor sensibilidad y especificidad de todas, el uso de estas pruebas mencionadas anteriormente concuerdan en el tiempo en el que deben ser utilizadas, distintos estudios han demostrado que la producción de anticuerpos se presenta en los siete primeros días tras el inicio de los síntomas entre el 30 al 40% de los pacientes utilizados para la determinación estadística (5,6) **(Anexo 6)**.

Cómo diagnóstico de rutina actualmente se utiliza el PCR en tiempo real mediante la búsqueda del ARN viral usado principalmente en muestras de saliva, secreciones respiratorias, en hisopado faríngeo o nasal esta prueba presenta una carga viral alta dentro de los primeros 5 días, lo mismo que va disminuyendo

hacia el día 10 y tiene valores indetectables al día 21 (7), actualmente se utiliza también el hisopado rectal fomentado en China para determinar la presencia del SARS-CoV-2 que permanece mayor tiempo en el tracto gastrointestinal (8,9). Diferentes pacientes tras conseguir una prueba negativa en PCR en tiempo real han vuelto presentando sintomatología sugestiva de COVID-19 con pruebas positivas tras su re ingreso, por lo cual la OMS recomienda que el alta definitiva se da cuando dos pruebas PCR en tiempo real salen negativas en días diferentes (5,10).

Las limitaciones que se han presentado en relación a la PCR en tiempo real han sido las siguientes:

1. Suficiente cantidad de ARN viral;
2. Diferencia en relación a los primers que se usan;
3. Contaminación de las muestras;
4. Variabilidad de la carga viral de cada paciente;

Tras los diferentes estudios revisados se establece que al ser difícil el establecimiento de la fase en la que se encuentre el paciente es necesario el uso de la PCR en tiempo real acompañada de la prueba serológica, algo que mejora significativamente el diagnóstico eficaz de la enfermedad (10), Guo et al. (6), menciona que la detección de IgM mediante ELISA presenta una mayor efectividad y resultados positivos 6 días después del inicio de los síntomas y que el uso de ambas pruebas antes mencionadas eleva la posibilidad del diagnóstico certero hasta el 98% (5).

Los exámenes de laboratorio característicos que se han encontrado en gran parte de pacientes estudiados son linfopenia, aumento de ALT y AST, lactato deshidrogenasa, dímero D, aumento del tiempo de protrombina y elevación de citoquinas, los hallazgos en radiografía se presenta principalmente un patrón de vidrio esmerilado e infiltrados en campos pulmonares puede ser uni o bilateral (5,10).

TRATAMIENTO

Actualmente no existe un tratamiento específico aprobado para combatir la enfermedad por el SARS-CoV-2, a lo largo del desarrollo de la pandemia se han utilizado distintos tratamientos empíricos ante la necesidad inminente de generar una disminución en la cantidad diaria de pacientes que acudían a los servicios de emergencia de los hospitales buscando alivio y con el temor ante esta nueva enfermedad que tomó por sorpresa al mundo de la medicina, los distintos entes reguladores tales como la OMS, FDA y OPS para Latinoamérica (10), ha recomendado distintas pautas en torno al tratamiento de la enfermedad, todo va a depender de acuerdo al cuadro clínico que se presente, factores de riesgo, por ejemplo en los casos asintomáticos se recomienda aislamiento durante 12 días y acudir al centro médico en caso de desarrollar sintomatología para tratarlo de acuerdo al cuadro presentado (5,10), dentro de los antivirales que más se han utilizado están ribavirina, lopinavir y remdesivir, se han presentado opciones de tratamientos combinados de antibióticos con antimaláricos todo esto usado en función a la ausencia de información para esta nueva patología.

Ante el poco conocimiento de la fisiopatología y la forma de diseminación biológica del virus la prevención ante el contagio mediante el uso de equipos de protección personal ha sido esenciales para el control de esta patología (10), sin embargo, todos los esfuerzos a nivel mundial se ven centrados en generar una protección inmunológica mediante el uso de vacunas y actualmente se han administrado siete mil millones de dosis a nivel mundial (11).

Moneriz C. et al. (12), mencionan en su estudio que actualmente se encuentran en desarrollo fármacos anti SARS-CoV-2 que pueden actuar en diferentes niveles tales como reguladores de la respuesta inmune, modificadores del medio celular, inhibidores de la polimerasa ARN viral e inhibidores de las proteasas. **(Anexo 5).**

Con el desarrollo de la pandemia distintas teorías que utilizaban medicamentos como antibióticos y antimaláricos fueron quedando excluidas debido a su poca eficacia en torno al tratamiento por COVID-19, pues estos no solo no representaban una mejoría en torno al cuadro sino que exponía a una tendencia

en crecimiento al desarrollo de resistencia bacteriana hacia fármacos antimicrobianos utilizados y dentro de los más comunes se pueden mencionar la azitromicina, penicilina e incluso tetraciclinas tales como doxiciclina y monociclina basándose en evidencia de los años 80 por haber sido útiles en el combate de diferentes infecciones virales (10,12) generadas a lo largo de la historia, actualmente el uso de antimicrobianos está justificado únicamente ante la existencia inminente de una sobre infección bacteriana confirmada (13).

CAPÍTULO II: RESISTENCIA ANTIBIÓTICA.

ANTIBIÓTICOS: HISTORIA BREVE.

Los antibióticos fueron descubiertos en el año de 1928 cuando Alexander Fleming descubrió la penicilina, que sirvió ampliamente para su uso durante la Segunda Guerra Mundial, sin embargo, dos años más tarde es decir en 1930 se dió el primer uso clínico a las sulfamidas, el descubrimiento de los antibióticos fue un salto enorme en el mundo de la medicina dado a la utilidad que se generó pudiendo combatir enfermedades que antes eran mortales (13), a lo largo de la historia se han descubierto varias clases de antibióticos que actúan específicamente sobre distintos tipos de bacterias entre los más importantes tenemos penicilinas que ayudan a destruir la pared celular bacteriana lo que hace que la bacteria muera, cefalosporinas, aminoglucósidos, tetraciclinas este tipo de medicamentos inhiben el crecimiento bacteriano paralizando la síntesis proteica, macrólidos, fluoroquinolonas y sulfamidas (13).

Los antibióticos pueden ser utilizados para tratar una amplia cantidad de enfermedades sin embargo pueden generar efectos adversos como diarrea, malestar intestinal e incluso daño renal o auditivo, el personal de salud por lo general elige de manera correcta el antibiótico a utilizarse debido a la enfermedad presentada, exámenes de laboratorio que corroboren el tipo de bacteria que cause la enfermedad y el uso correcto de los antibióticos en relación a la duración del tratamiento y especificaciones médicas ayudará a contribuir con la disminución de la resistencia bacteriana (14).

A pesar de eso durante el siglo XXI las enfermedades de origen infeccioso siguen siendo una de las causas principales de muerte a nivel mundial, sin embargo, los aportes generados por los antibióticos a lo largo de la historia de la medicina han generado grandes cambios e hitos en el mundo médico dentro de los cuales se pueden mencionar los 3 premios Nobel de Medicina y Fisiología conseguidos en los años 1939,1945 y 1952 por el descubrimiento de los antibacterianos, otros logros que se han conseguido son los avances en campos como trasplantes de órganos sólidos y progenitores hematopoyéticos, supervivencia en prematuros e inmunodeprimidos, prevención en infecciones por materiales protésicos o catéteres vasculares (15).

DEFINICIÓN

La resistencia bacteriana se define como la capacidad que presenta una bacteria de sobrevivir a concentraciones de antibióticos en las que otra bacteria de la misma especie es inhibida o muere, existen datos que nos indican que a través del tiempo las bacterias han ido generando una resistencia mayor (15), por ejemplo al poco tiempo de la introducción de la penicilina en la práctica clínica la mayor parte de cepas de *Staphylococcus aureus* eran sensibles, en la actualidad se estima que menos del 5% lo son, así mismo sucede con la cefotaxima y las cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* que ahora presentan tasas de resistencia del 15% en relación a cuando se empezó a usar la terapia antibiótica a inicios del siglo XX cuando los estudios demostraban que eran 100% sensibles, lo mismo sucede con distintos medicamentos con un espectro aun mayor, cuando a mediados de los años 80 se empezó a utilizar la fluoroquinolona las cepas de *E. coli* eran sensibles, con datos actuales del Ministerio de Sanidad de España se presenta una resistencia del 35% de los hemocultivos en diferentes clínicas y hospitales del país antes mencionado, existen varias inconsistencias a nivel de los grupos farmacéuticos que han dejado de lado las investigaciones en lo que ha antibióticos se refiere debido a la poca rentabilidad que estos representan en torno a lo que generan los que al control de enfermedades crónicas como la diabetes o la hipertensión lo hacen, por lo tanto el desarrollo de fármacos nuevos que eviten una resistencia aun mayor a la actualmente presentada con un mecanismo de acción diferente se ve lejos de conseguirse a día de hoy (15,16).

De acuerdo a datos otorgados por la OMS las infecciones que se generan por bacterias resistentes están asociadas a mayores tasas tanto de morbilidad como de mortalidad a nivel mundial lo que genera un gasto aun mayor para el sistema de salud de cualquier país al requerir tratamientos más costosos para solucionar patologías no tan complicadas (17), Alos JI et al. (15) menciona en su estudio que en Europa en el año 2016 estudios demostraron que aproximadamente 400.000 infecciones anualmente se debían a bacterias multirresistentes y de estos pacientes aproximadamente 26.000 fallecían, en este mismo estudio señala que en Estados Unidos 2 millones de personas anualmente han sido afectadas por este tipo de bacterias alcanzando una tasa de mortalidad del 2%

es decir 23.000, otro problema de salud pública que se menciona en este estudio es el de pacientes con tuberculosis resistente que presentan una mortalidad del 45% a los 24 meses de haber sido diagnosticada la enfermedad y un 74% tras 60 meses del diagnóstico inicial (15,17).

El aumento cualitativo y cuantitativo en torno a la resistencia bacteriana ha generado complicaciones tanto a corto como a largo plazo en torno al tratamiento eficaz de ciertas patologías, por ejemplo, se pueden mencionar medicamentos como la ceftriaxona, cefixima o fluoroquinolonas que ya no son suficientes para un tratamiento de gonorrea por la alta resistencia generada a lo largo del tiempo, la aparición de cepas de *M. tuberculosis* multirresistentes a antibióticos o ultrarresistentes a antibióticos genera un freno en lo conseguido con la tuberculosis dentro de los últimos años (15,16), actualmente se han descrito cepas de *Streptococcus agalactiae* resistentes a vancomicina debido a la presencia de genes tipo vanG, que tienen una similitud a los antes encontrados en los *Enterococcus faecalis*, la super evolución bacteriana arroja productos como la *E. coli* causante de sepsis urinaria que genera un desenlace grave con pronóstico reservado en quienes la padecen debido a la producción de carbapenemasas, una betalactamasa plasmídica y una betalactamasa de espectro extendido (15,16), entendiéndolo así tenemos se determina entonces que los diferentes patógenos existentes que son importantes para el ser humano han generado una evolución hacia la resistencia e incluso multirresistencia asociado al uso masivo de antibióticos (16).

¿LA RESISTENCIA, EL REFLEJO DE LA HISTORIA NATURAL O EL MAL USO?

Los genes de la resistencia de bacterias ambientales se ha determinado como el reservorio principal de las bacterias que colonizan y generan infección en el ser humano dado que utilizan a los antibióticos como una única fuente de carbono, los distintos genes se han expresado a lo largo de los años, incluso la información obtenida ha demostrado que ciertos genes de resistencia hacia tetraciclinas, vancomicinas y lactámicos han sido encontrados hace 30.000 años, a día de hoy se ha demostrado que el intercambio de genes que se produce

entre bacterias ambientales y de la flora del ser humano es algo reciente, siendo esto un posible factor desencadenante de la resistencia bacteriana (14).

Cuando los antibióticos se lanzaron al mercado de la medicina, fueron considerados como el arma más potente para combatir distintas infecciones generadas por bacterias, sin embargo, los genes de la resistencia presentados por las bacterias han complicado el uso de los antibióticos a lo largo del tiempo debido a la variabilidad que pueden presentar las bacterias por el entorno en el que se desarrollan o la exposición de la bacteria hacia los antibióticos, así lo menciona García León et al. (15); otra teoría que se ha confirmado es la de presión selectiva utilizada los últimos 80 años la cual se define como la acción que se ejerce sobre las bacterias con el afán de evolucionar o mutar e incluso generar resistencia a sustancias que a cepas anteriores las eliminaban o debilitaban el ejemplo más claro de esto es la resistencia generada por las beta lactamasas que cuando salieron al campo médico en 1982 se habían descrito sólo dos tipos y en la actualidad existen 187 tipos aproximadamente (15,16), a todo esto se lo denomina como los determinantes posibles de la resistencia.

Dentro de las propiedades que presentan las bacterias se encuentran las mutaciones y el intercambio horizontal de los genes, que son parte de la evolución, esto va a variar de acuerdo a los antibióticos o al tipo de bacterias, siendo más frecuentes en bacterias hipermutadoras (17), para describir esto es necesario entender que el paso inicial de los genes de resistencia o resistomas pasan mediante distintos elementos genéticos por conjugación, transformación y transducción desde bacterias comensales hacia patógenas tanto humanas como animales (15), la prevalencia global y local depende de la capacidad de las bacterias para colonizar ecosistemas y sobrevivir en ellos, debemos tener en cuenta que la terapia antibiótica no es selectiva, por lo tanto eliminan a bacterias tanto patógenas como colonizadoras del ser humano, además tienen una influencia en procesos de variación genética como mutación, trasposición, recombinación e intercambio de genes (15).

Tras la información recopilada se entiende que las bacterias no respetan límite alguno y más ahora cuando el mundo está conectado mediante comercio, viajes,

salud, negocios e incluso emigración, la resistencia antibiótica y las cepas multirresistentes pueden llegar a cualquier lugar del mundo por lo cual el problema existe a nivel mundial, distintos factores como la falta de agua potable, la pobreza e incluso el número de habitantes pueden explicar las diferencias epidemiológicas que se pueden notar entre países o regiones de distintos componentes principalmente en bacterias que generan enfermedades mediante vías de transmisión fecal oral (15,17).

Al momento se manejan varias teorías que pueden influir en el futuro del desarrollo de la resistencia antibiótica, una muy discutida actualmente (15) es la de los biocidas por su dispersión en el medio ambiente, las aguas residuales cercanas a fábricas, un estudio realizado en Austria ha demostrado que E. coli productor de BLEE se encuentra en más del 60% de muestras recolectadas alrededor de fábricas (14,15). Distintos lugares pueden ser hábitats de bacterias multirresistentes e incluso causar brotes como por ejemplo hospitales, ancianatos e incluso las UCI. Algunos datos relevantes en relación a los antibióticos es que se utilizan como profilácticos en la agricultura en Estados Unidos se utilizan anualmente 13 millones de dosis en animales que funcionan como promotores de crecimiento por lo que genes han sido transferidos hacia bacterias de animales y humanos lo que influye en la dispersión, sin embargo, la presión selectiva de antibióticos que han sido utilizados por el hombre representa la principal causa de la resistencia antibiótica (16).

LAS SOLUCIONES, ¿PUEDEN SER SUFICIENTES?

La evolución de las bacterias basados en la teoría de Darwin es inevitable, es decir sobreviven las que mejor adaptabilidad consiguen a lo largo de los años, esto se consigue mediante la plasticidad genética y la replicación rápida que cada una tiene, por lo tanto, la resistencia bacteriana es posible retrasarla más no eliminarla (15), al tener a la presión selectiva como el mayor causante de este fenómeno, deberíamos intentar que sea lo menor posible y esto se puede conseguir mediante un uso menor de antibióticos y más adecuado de los mismos, por lo que el uso de antibióticos en humanos es innecesario y por lo general excesivo siendo este un problema desarrollado con el paso de los años, Alos JI et al. (15), mencionan en su estudio que en Estados Unidos el 70% de

las bronquitis agudas fueron tratadas con antibióticos a pesar de la evidencia clínica presentada en distintas guías publicadas, mientras que en España menciona que el 90% de antibióticos que se consumen en dicho país es prescrito en atención primaria por lo cual se requiere mayor concientización en el personal de salud e incluso en la población en general.

Actualmente existen distintos programas de optimización de antibióticos que generan un beneficio para la medicina y para la población, Cisneros et al demostraron en su estudio que al implementar métodos restrictivos en la atención primaria se consiguen mejoras marcadas en prescripciones y la reducción del consumo de antibióticos además de la recepción positiva de los médicos que la utilizan (15,16), distintos países de Europa se han acogido a estos programas de forma presencial algunos y otros como Noruega e Italia de forma virtual para gestionar mejor la toma de decisiones cuando a antibióticos se refiere (15).

El recetar antibióticos es un proceso complicado que varía de acuerdo a factores como educación, entrenamiento y conocimiento por parte de los galenos quienes se enfrentan a situaciones distintas a diario en donde están implícitos aspectos como culturales, socioeconómicos y socioculturales sobre los cuales tenemos que generar un punto de inflexión para determinar correctamente que no toda enfermedad requiere terapia antibiótica (15), es indispensable controlar a farmacias y dispensarios médicos en la venta libre de antibióticos ya que ese es un problema que con la pandemia aumentó en un 40% la automedicación en países como Italia y España (18), datos de la OMS refieren que las infecciones ocasionadas por microorganismos resistentes causan 700.000 muertes a nivel mundial cada año y se estima que para el año 2050 si no se toman las medidas necesarias para controlar la venta, prescripción y consumo indiscriminado de antibióticos este número se elevará a 10 millones cada año (5).

Es pertinente citar a Paul Ehrlich quien hace más de un siglo dijo que el mejor modo de tratar a una infección es golpeando rápido y duro, esto se conseguirá acortando la duración y elevando las dosis de los tratamientos, Dunbar et al. (15), demostraron que al elevar la dosis del levofloxacino en pacientes con neumonía

adquirida en la comunidad clasificados dentro de las clases III, IV y V de Fine consiguieron mejores resultados, disminuyendo la estancia hospitalaria y el desarrollo negativo de la enfermedad. La diversificación de antibióticos es una pauta actualmente bien aceptada por el mundo de la medicina que está basado en análisis realizados a nivel mundial de datos acerca de patologías de origen infeccioso, resistencia bacteriana e incluso actividad antibiótica sobre los principales patógenos, la rápida identificación de bacterias mediante el método PROA mejoran de manera elevada la eficacia al momento de generar un tratamiento específico para una enfermedad generada por bacterias, el mantener un control mediante monitorización a la resistencia de forma local, nacional y global es completamente necesario (15), pasos que han sido dados inicialmente por Europa los mismos que han conseguido resultados favorables al disminuir el uso de antibióticos, el control de la venta indiscriminada de antibióticos en farmacias es uno de los pasos más grandes que la medicina podría dar, así las complicaciones a largo plazo por enfermedades generadas por gérmenes multirresistentes no serán tan devastadoras como lo augura la OMS (18).

El control en hospitales por infecciones nosocomiales se ha visto disminuido con el correcto lavado de manos tanto en el personal de salud como en los pacientes que permanezcan hospitalizados, esto disminuye significativamente la transmisión de enfermedades mediante la vía fecal-oral, es recomendable mejorar la limpieza y desinfección del material intrahospitalario para evitar la persistencia bacteriana en este hábitat (15,16,17).

Los antibióticos al ser bien utilizados son fármacos que nos ayudan a combatir un sin número de enfermedades de origen infeccioso, el mal uso de los mismos ha generado a lo largo del tiempo complicaciones significativas en costos, riesgo y desarrollo de super bacterias que se han ido adaptando a los mecanismos de acción que estos presentan, es indispensable concientizar a la población acerca de la amenaza real que esto significa para la medicina dentro de unos años, los datos de la OMS son alarmantes, sin embargo las campañas educativas parecen no ser suficientes para educar a la gente acerca del bien que poseemos con los antibióticos a nuestro favor, que pasará cuando esto se voltee a nuestra contra,

cuando ya no exista cura conocida para enfermedades como la neumonía o la tuberculosis, todo el personal de salud, médicos, enfermeras, estudiantes, farmacéuticos y demás deben jugar un rol importante en la educación y en crear el compromiso de la sociedad con la medicina, la automedicación de antibióticos poco a poco nos irá matando, a paso lento pero con un fin completamente cierto, por lo tanto, es necesario conseguir alternativas en torno a tratamientos, recurrir a las vacunas que han disminuido significativamente la cantidad de cepas resistentes, podríamos desempolvar antibióticos que han sido relegados o encontrarles un mejor uso en terapias, es necesaria la inversión económica en investigación e innovación para desarrollar nuevos mecanismos de acción que ayuden a combatir a las super bacterias que a través de los años, los seres humanos hemos creado.

METODOLOGÍA

1. TIPO DE ESTUDIO

- a. Revisión Bibliográfica.

2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

a. Criterios de inclusión:

- i. Artículos científicos publicados en el periodo de tiempo comprendido entre el año 2019 hasta el 2021 pertinente al tema tratado.
- ii. Artículos pertenecientes a bases de datos médicas de interés en español, inglés y portugués.
- iii. Artículos que califiquen dentro de los cuartiles 1 al 4 de acuerdo a Scimago Journal & Country Rank.
- iv. Artículos pertinentes al tema “Resistencia antibiótica” dentro de la línea temporal de año 2015 hasta el 2021.

b. Criterios de exclusión:

- i. Artículos duplicados e incompletos.
- ii. Artículos que no cumplen con los cuartiles 1 al 4 de Scimago Journal & Country Rank.
- iii. Artículos no pertinentes en torno al tema a tratar que se encuentran fuera de la línea temporal establecida.

3. FUENTES DE INFORMACIÓN

- a. La búsqueda de información se realizó en bases de datos científicas como PubMed, Science Direct, Scielo, se utilizaron además artículos de interés publicados por la OMS pertenecientes al tema a tratar.

4. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

- a. La búsqueda se realizó mediante el uso de palabras clave en buscadores como Scielo, PubMed y Science Direct.
- b. Los estudios fueron seleccionados de acuerdo a los criterios de inclusión, idioma y pertinencia del tema tras la lectura de los títulos y resúmenes de cada artículo.
- c. En la búsqueda principal se encontraron 105 artículos referentes al tema que tras procesarse mediante los criterios de exclusión se

descartaron 43 de ellos por no ser pertinentes o no formar parte de la línea temporal establecida, de los 62 artículos restantes 40 fueron incluidos mediante la selección de los criterios de inclusión por tratar el tema desarrollado.

5. SELECCIÓN DE ESTUDIO

- a. Tras la lectura de los títulos y resúmenes de los artículos encontrados se seleccionaron en base a los criterios de inclusión y pertenencia del tema a tratar, teniendo en cuenta los idiomas inglés, español y portugués que formen parte de la línea de tiempo establecida.

6. PROCESO DE RECOPIACIÓN Y EXTRACCIÓN DE DATOS

- a. Este proceso ha sido realizado mediante los resultados obtenidos a partir de las bases de datos antes mencionadas en relación al tema Terapia antibiótica en pacientes COVID, pertenecientes al periodo de tiempo comprendido entre el año 2019 hasta el 2021, los estudios incluidos fueron determinados por los criterios de inclusión mediante la lectura del título y el resumen, se descartaron aquellos que no se creen pertinentes, duplicados o que cuenten con algún criterio de exclusión antes ya mencionado, los que no forman parte de los buscadores ya descritos también fueron descartados.

7. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

- a. Se describen mediante un análisis comparativo de los diferentes artículos más relevantes obtenidos en la revisión para el desarrollo de este trabajo.

8. LISTA DE DATOS

- a. Se establece la estrategia PICO.
 - i. **P (PACIENTE):** Pacientes infectados con COVID-19.
 - ii. **I (INTERVENCIÓN):** Uso de tratamiento antibiótico en pacientes con COVID-19.
 - iii. **C (COMPARACIÓN):** Tratamiento de acuerdo a sintomatología del paciente.

iv. **O (OUTCOMES):** Resistencia antibiótica a largo plazo y complicaciones.

b. **Pregunta PICO:**

i. ¿Es necesaria la terapia antibiótica en pacientes COVID-19?

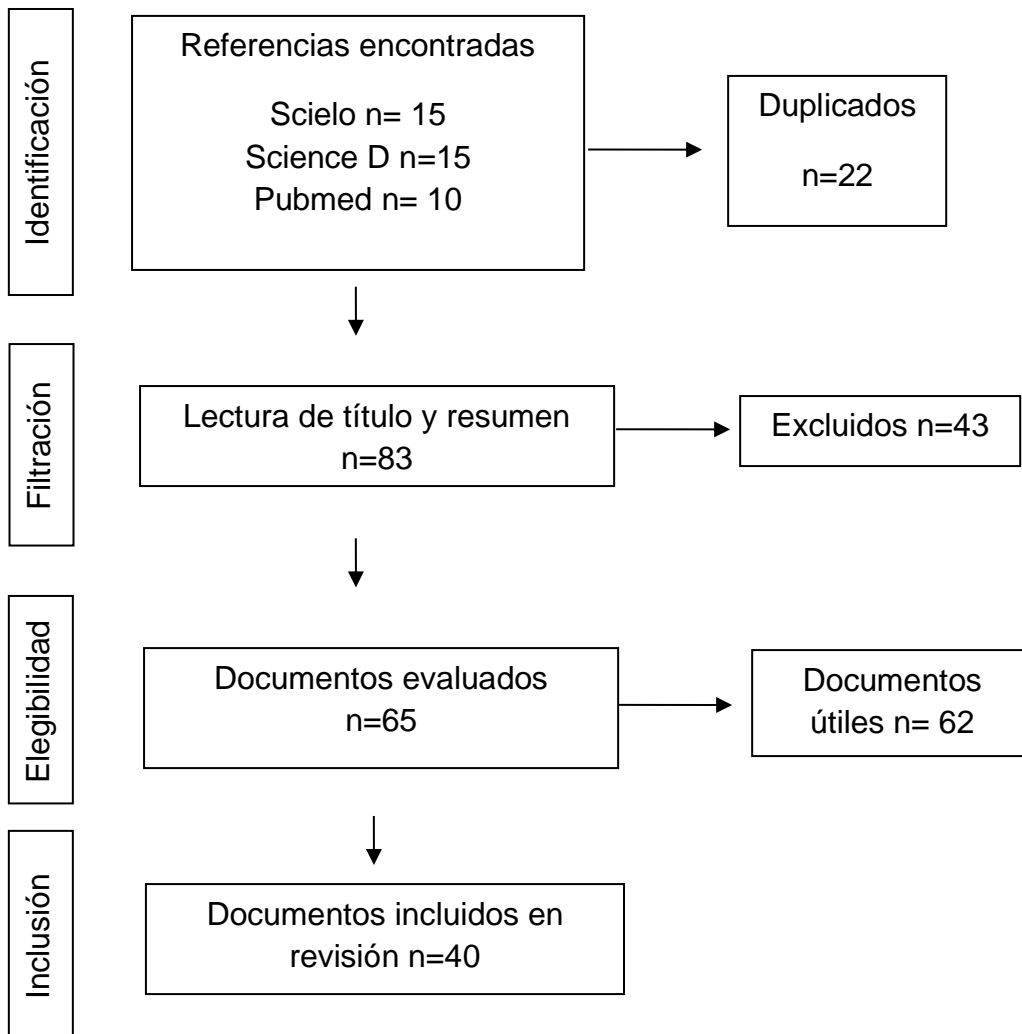
9. ASPECTOS ÉTICOS

a. El autor de la presente revisión bibliográfica declara no tener conflictos de interés.

10. FINANCIAMIENTO

a. El autor declara que el estudio realizado fue autofinanciado.

DIAGRAMA DE PRISMA PARA LA REVISIÓN.



DESARROLLO

Los objetivos específicos trazados al inicio de este trabajo serán respondidos en el siguiente desarrollo tras una comparativa entre diferentes artículos de interés

➤ **Identificar los factores asociados al uso inadecuado de antibióticos en pacientes con COVID-19.**

- Tras el inicio de la pandemia declarada en marzo del 2020 distintos medicamentos fueron utilizados de manera empírica para tratar una enfermedad nueva para el mundo de la medicina, los factores asociados al uso inadecuado de antibióticos pueden ser: la falta de conocimiento por parte del personal médico de esta enfermedad que estaba desarrollándose, la desesperación generada por el número alarmante de casos que a diario se presentaban en los hospitales y centros de salud a nivel mundial e incluso el interés de encontrar una solución rápida que evite la progresión fatal a un problema de salud generado por una cepa nueva de un coronavirus descubierto a finales del 2019, Moyano ML et al. (14) menciona en su estudio que aproximadamente el 10% de los pacientes hospitalizados o en UCI recibieron terapia antibiótica en Perú a pesar de no tener signos claros de una sobre infección bacteriana, mientras que en el continente Asiático y Europeo el 63% de los pacientes recibió tratamiento antibiótico asociado a tratamiento antiviral empírico con fármacos como interferón, ribavirina y azitromicina, los resultados de su estudio demostraron que ningún paciente mostró mejoría tras el tratamiento antibiótico recibido por lo cual se decidió la suspensión del mismo, esto ha sido un claro ejemplo de que la falta de evidencia científica ante la variante SARS-CoV-2 el personal de salud intentó solucionar el problema aun vigente de cualquier manera, sin pensar en las consecuencias que esto podría traer a futuro, Rawson TM et al. (1) coincide en su estudio con Diaz et al. (5) que los tratamientos empíricos jamás pueden estar por encima de la evidencia científica, coinciden además que la educación y la actualización del personal de salud

en torno a tratamientos actuales y correctos es un bien necesario para la sociedad para así disminuir las posibles complicaciones que pueden generarse en torno a la resistencia antibiótica generada a lo largo de las dos últimas décadas.

➤ **Establecer las consecuencias del uso inadecuado de la antibiótico terapia en pacientes con infección por COVID – 19 mediante la revisión bibliográfica de artículos científicos.**

- La OMS menciona de acuerdo a datos actualizados que anualmente se dan 700.000 muertes a nivel mundial y que para el año 2050, en caso de no contrarrestar el mal uso de los antibióticos 10 millones de personas fallecerán a causa de super bacterias que han generado inmunidad ante antibióticos que se utilizan de manera fortuita y se expenden sin ningún tipo de control, dentro de las consecuencias generadas por el mal uso antibiótico en pacientes COVID, Belhadi D et al. (27) menciona que el mecanismo de acción de los antibióticos es generalizado lo que afecta a bacterias colonizadoras generando una propensión a sobreinfecciones principalmente gastrointestinales y de la vía respiratoria alta, Wang D et al. (16) menciona en su estudio que aproximadamente el 15% de pacientes que recibieron terapia antibiótica empírica tras su hospitalización presentaron una sobre infección de origen gastrointestinal, mientras que Alos JI et al. (15) mencionan que tras los estudios realizados no ha sido posible determinar que el beneficio que genera la terapia antibiótica empírica en pacientes leves o moderados supere el riesgo que el uso indiscriminado de antibióticos produce tanto a corto como a largo plazo, Moyano LM et al. (14) describe en su estudio que el tratamiento antibiótico manejado en Perú en pacientes ambulatorios se lo realiza con carbapenémicos, hecho que deja atónita a la comunidad médica por el mal uso que se hace de los pocos antibióticos que combaten a bacterias multidrogorresistentes, las consecuencias son variadas sin embargo los autores de los diferentes artículos mencionados en

este trabajo determinan como puntos clave a: la automedicación como un factor predisponente a complicaciones en la enfermedad por COVID-19 Ostrowsky B et al. (13) concuerda con Moyano LM (14) en que la gran parte de pacientes previamente a ser atendidos con criterios de gravedad en las casas de salud ingirieron algún fármaco alcanzando cifras aproximadas del 80% en relación al consumo de antibióticos recetados por farmacéuticos o por recomendación de algún conocido, Moneriz C et al. (12) refiere que es necesaria la educación tanto hacia el personal de la salud como hacia la población para crear conciencia de que los antibióticos no son medicamentos que se pueden utilizar a libre demanda por la alta tasa de resistencia que con los años esto podría generar y menciona ejemplos claros de cómo bacterias como la E. coli han desarrollado el 15% de cepas resistentes a tratamientos antes utilizados de manera óptima y eficaz.

➤ **Establecer en qué situaciones está justificado el uso de antibióticos en pacientes con COVID-19.**

- El uso de terapia antibiótica en pacientes COVID, está justificada únicamente cuando existe una sobre infección bacteriana comprobada Moyano LM (14) y Wang D (16) mencionan en sus respectivos estudios que existe evidencia científica de que el aumento de la procalcitonina recae en una sobreinfección bacteriana presente en los pacientes que se encuentran hospitalizados o en cuidados intensivos, lo que complica el cuadro al tratarse generalmente de un riesgo mayor a presentar COVID-19 severo, esto puede estar acompañado de exámenes complementarios de laboratorio como cultivos, hemogramas e incluso estudios de imagen como tomografías seguidos de una evolución poco favorable del paciente; refieren además que la terapia antibiótica tiene que estar encaminada hacia el tratamiento de infecciones ocasionadas por K. pneumoniae, E. coli y Salmonella, al ser los agentes etiológicos que mayor prevalencia han presentado a lo largo de los estudios realizados, estos datos

son apoyados por Moneriz C et al. (12) que agrega a la lista de involucrados al *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina presentándose en el 12% de pacientes que permanecen en cuidados intensivos, Alos JI et al (15) menciona a las Enterobacterias resistentes a carbapenems como un miembro más de la lista de bacterias que generan sobreinfecciones en hospitales o centros de salud que atienden a pacientes COVID, agrega además que la presencia de bacterias multirresistentes no es más que la irresponsabilidad de la población general expresada en resultados alarmantes a día de hoy.

Por lo tanto es necesario establecer diagnósticos y tratamientos correctos para evitar complicaciones tanto a corto como a largo plazo en relación al uso indiscriminado de antibióticos, la educación siempre será indispensable para el público en general, la conciencia social recaerá en un mundo sin armas contra bacterias resistentes en caso de no actuar a tiempo, el uso de antibióticos en enfermos con COVID-19 ha sido rechazado por la OMS, sin embargo Wang Y et al (9) refieren que ante la ausencia de tratamientos específicos para esta nueva patología la mayor parte de médicos y personal de la salud ha optado por usar terapias experimentales y la gran mayoría de estas son fundamentadas en la antibiótico terapia como el eje central, actualmente ha sido descartado el uso de antibióticos para combatir el COVID, debido a la ineficiencia que lo mismo genera, siendo mayor riesgo que el beneficio que se presenta (1).

DISCUSIÓN

La antibiótico terapia ha sido a lo largo de la evolución de la medicina un aliado que ha jugado un rol importante en la solución de enfermedades que antes fueron mortales, sin embargo, el correcto uso de los mismos siempre ha sido cuestionado por diferentes motivos como el uso innecesario, la automedicación, dosis incorrectas, cese del tratamiento por parte de los pacientes, venta indiscriminada en farmacias y dispensarios médicos todos estos datos han favorecido al desarrollo de super bacterias resistentes a distintos mecanismos de acción que presentan los antibióticos, por lo cual se ha visto necesario el uso de tratamientos de mayor espectro o incluso tratamientos combinados para tratar enfermedades como infecciones de vías urinarias, infecciones respiratorias e incluso gastrointestinales, al presentarse cepas de E. coli resistentes aproximadamente del 72% al tratamiento con ciprofloxacino (25), ha sido necesaria la combinación de dos antibióticos para tratar una infección de vías urinarias (26).

Al inicio de la pandemia con el tiempo en contra y la esperanza de encontrar una cura rápida ante una enfermedad nueva, el mundo de la medicina centró sus objetivos en las terapias empíricas, se dejaron de lado conceptos claros en relación al uso de antibióticos y se los utilizó a pesar de las limitaciones que podría generar a lo largo del tiempo los tratamientos indiscriminados que favorecen a la resistencia antibiótica, se pasó por alto los riesgos que esto puede generar sabiendo que el beneficio mostrado no era lo suficiente como para justificar su uso, así lo mencionan Wang D. et al., Ostrowsky B et al., Moyano LM et al. (16,13,14) .

Es necesario evaluar clínicamente la posible existencia de una sobre infección bacteriana, no basta con suponerlo como explica Belhadi D et al. (27), el aumento de la procalcitonina asociado a leucocitosis y pronóstico desfavorable en los 3 primeros días de estancia hospitalaria se han mostrado como signos claros de una sobre infección bacteriana de acuerdo a lo mencionado por Díaz FJ et al. (5), el inicio precoz de una terapia antibiótica no ha demostrado prevenir ni mejorar el estado del paciente con COVID-19, sin embargo, Ostrowsky B et al. (13) menciona que esto aumenta la aparición de distintas infecciones entre

ellas candidiasis e incluso infecciones por *Clostridium difficile* dato que es apoyado por Fehr AR et al. (4).

Al inicio de la pandemia diferentes estudios como el de Hints TS et al. (24) refieren que se utilizó macrólidos por las propiedades antiinflamatorias y antifibróticas que presentan, sin embargo, Espósito GC et al. (10) demostró en su estudio que el uso de azitromicina no disminuyó la mortalidad a los 28 días, ni los pacientes presentaron mejoría por lo que fue relegada a ser utilizada sólo para neumonías de origen bacteriano.

La OMS refiere que el problema de la resistencia antibiótica actualmente genera 700.000 muertes por año, siendo este un dato alarmante que se pone peor pues las estimaciones reales indican que para el año 2050 en Latinoamérica 10 millones anualmente, Alos JI et al (15) refiere que ante el indiscriminado uso de antibióticos durante la pandemia estos números podrían adelantarse en relación al tiempo y la severidad que esto refiere para la salud a nivel mundial.

El uso injustificado de antibióticos es un problema presente en todos los niveles de atención en salud, la educación, el control y la actualización de los tratamientos es necesaria para mantener a las bacterias multirresistentes relativamente controladas, es necesario entregarle el valor que merece a la medicina basada en evidencia, lo empírico no ha mejorado la situación que actualmente el mundo atraviesa, el correcto uso de los antibióticos en relación a dosis, duración y justificación médica del tratamiento ayudarán a disminuir a largo plazo la resistencia generada hasta el momento, al ser la medicina una ciencia que cambia a diario es necesario también actualizar los tratamientos y esto es posible mediante la inversión en investigaciones y fármacos con diferentes mecanismos de acción, la educación a la población y el crear conciencia de la importancia del uso correcto de estos fármacos tiene que ser la piedra fundamental en el avance de la medicina tanto a corto como a largo plazo, existen diferentes estudios que mencionan que el lavado correcto de manos del personal de salud e incluso pacientes asociado a la desinfección de superficies y material en hospitales disminuye las infecciones nosocomiales a bacterias multirresistentes como lo mencionan Polgreen LA et al. (25). Estamos a tiempo

de frenar la progresión irreversible y volver a épocas donde los medicamentos no eran suficientes para tratar enfermedades, todo depende del uso correcto de las herramientas que actualmente juegan a nuestro favor.

CONCLUSIONES

El desarrollo de la pandemia por SARS-CoV-2, ha dejado grandes interrogantes en torno a un tratamiento específico que sirva para combatir y contrarrestar los efectos de esta enfermedad, ante las pocas alternativas que existieron al inicio, varias fueron las opciones manejadas, los tratamientos empíricos estuvieron a la orden del día principalmente con antimaláricos y antibioticoterapias formadas por fármacos como las tetraciclinas, ampicilina y azitromicina dentro de los más nombrados, el desconocimiento de los efectos que podían causar los fármacos antes mencionados en el desarrollo de la enfermedad contribuyeron a varios estudios donde se fue poco a poco determinando que el uso injustificado de antibióticos no causaba ningún beneficio que sea mayor al riesgo que se está desarrollando en torno a la problemática mundial generada por la resistencia bacteriana, actualmente se han conseguido cifras alarmantes de acuerdo a datos de la OMS que menciona que en caso de no existir un control en la venta y administración de antibióticos para el año 2050 aproximadamente 10 millones de muertes serán generadas por bacterias, esto es un dato que se podría revertir fácilmente generando conciencia tanto en el personal de salud como en la población en general, tenemos que entender que los antibióticos son fármacos que nos ayudan a combatir una guerra que poco a poco ha sido desarrollada y a lo largo de la historia se han podido identificar errores humanos que actualmente han causado complicaciones en el tratamiento de una enfermedad, los distintos métodos aplicados en la supervivencia de las bacterias han sido pilares fundamentales en la resistencia bacteriana a lo largo del tiempo, todo se ha explicado en diferentes contextos por el uso de los antibióticos en animales, la duración del tratamiento, las dosis incorrectas, la especificidad que tienen los medicamentos, el desconocimiento por parte del personal de salud, la automedicación, todos estos han sido detonantes de un problema que necesitamos resolver, durante la pandemia se notó que ante la necesidad de frenar un virus de mortalidad variable de acuerdo a distintos factores como edad, carga viral y comorbilidades, los tratamientos empíricos superaron a la razón basándose en experiencias previas que pudieron o no solventar problemas similares generados a lo largo de la historia.

Actualmente tenemos que entender y explicar que los antibióticos no pueden ser de comercio libre, que no son medicamentos que pueden estar disponibles ante cualquier enfermedad, es necesario el control por parte de entes reguladores de salud a farmacias o dispensarios ante la venta indiscriminada y descontrolada, es necesario establecer estrategias que mejoren el diagnóstico y tratamiento oportuno de enfermedades en base al cuadro clínico generado, la terapia antibiótica a día de hoy en pacientes con COVID quedó obsoleta tras los descubrimientos que paulatinamente se fueron dando y está justificada únicamente en casos en los que se demuestre que existen sobreinfecciones bacterianas que atenten contra la vida del paciente.

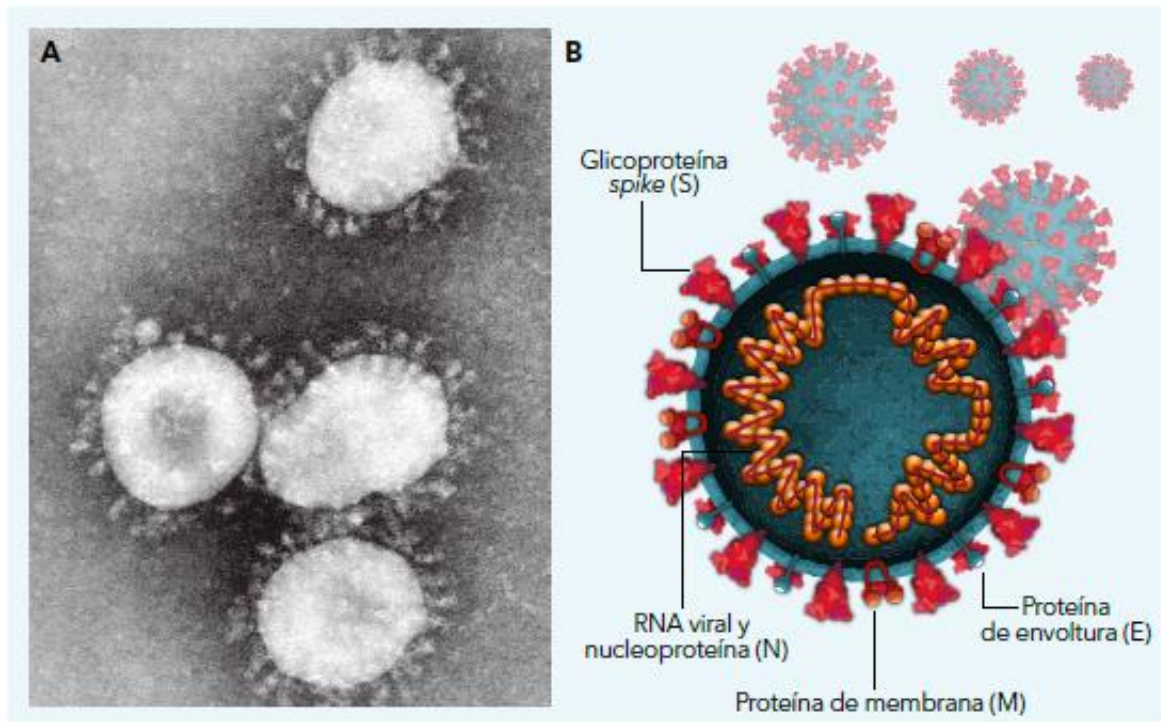
REFERENCIAS

1. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis*. 2020; 530(8): 175-92.
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239–42.
3. Khan S, Siddique R, Shereen MA, Ali A, Liu J, Bai Q, et al. Emergence of a novel Coronavirus, severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2: Biology and therapeutic options. *J Clin Microbiol*. 2020;58(5): 78-123.
4. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol*. 2015;1282(6):1–23.
5. Díaz-Castrillón FJ, Toro-Montoya AI. SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. *Med Lab*. 2020;24(3):183–205.
6. Meier MA, Branche A, Neeser OL, Wirz Y, Haubitz S, Bouadma L, et al. Procalcitonin-guided Antibiotic Treatment in Patients With Positive Blood Cultures: A Patient-level Meta-analysis of Randomized Trials. *Clin Infect Dis*. 2019;69(3):388-96.
7. World Health Organization. WHO R&D Blueprint: informal consultation on prioritization of candidate therapeutic agents for use in novel coronavirus 2019 infection, Geneva, Switzerland. World Health Organization. 2020;84(12):16-20.
8. Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J Med Virol*. 2020;92(6):568–76.
9. Lundgren F, Maranhão B, Martins R, Chatkin JM, Fouad Rabahi MF M, Amorim Corrêa R, et al. Vaccination in the prevention of infectious respiratory diseases in adults. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2014;60 (3):4-15.

10. Guillermo-Esposito C, Casais P, Cesarman-Maus G, Andrade-Orsi F, Martínez-Rovira R, de-Campos-Guerra JC, et al. Guía de profilaxia y tratamiento antitrombótico para pacientes con COVID-19. Consenso del Grupo Cooperativo Latinoamericano en Hemostasia y Trombosis (CLAHT). Arch Cardiol. 2020;1(1):31-56.
11. COVID-19 map - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center [Internet]. Jhu.edu. [cited 2021 Nov 24]. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
12. Moneriz C, Castro-Salguedo C. Fármacos prometedores y potenciales para el tratamiento de COVID-19. Rev Chilena Infectol. 2020;37(3):205–15.
13. Ostrowsky B, Banerjee R, Bonomo RA, Cosgrove SE, Davidson L, Doron S, et al. Infectious Diseases Physicians: Leading the Way in Antimicrobial Stewardship. Clin Infect Dis. 2018;66(7):995-1003.
14. Moyano, L. M., Leon-Jimenez, F., Cavalcanti, S., & Ocaña, V. (2021). Uso responsable de Antibióticos en Covid-19 en Perú: Ad portas de otra pandemia!! Atención primaria, 102172, 102172. <https://doi.org/doi:10.1016/j.aprim.2021.102172>
15. Alós J-I. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2015;33(10):692–9.
16. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020; 323:1061–9.
17. Kirkcaldy RD, Bolan GA, Wasserheit JN. Cephalosporin-resistant gonorrhea in north America. JAMA. 2015;309(2):185–7.
18. Consejos para la población acerca de los rumores sobre el nuevo coronavirus (2019-nCoV) [Internet]. Who.int. [cited 2021 Oct 11]. Available from: https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/myth-busters?gclid=EAIaIQobChMIqptsksrC8wIViJWzCh3s0QceEAAYASAAEgKCI_D BwE
19. Ortiz-Brizuela E, Villanueva-Reza M, González-Lara MF, Tamez-Torres KM, Román-Montes CM, Díaz-Mejía BA, et al. Clinical and

- epidemiological characteristics of patients diagnosed with covid-19 in a tertiary care center in Mexico city: A prospective cohort study. *Rev Invest Clin.* 2020;72(4):252–8.
20. Rossato L, Negrão FJ, Simionatto S. Could the COVID-19 pandemic aggravate antimicrobial resistance? *Am J Infect Control.* 2020;48(9):1129–30.
 21. Youngs J, Wyncoll D, Hopkins P, Arnold A, Ball J, Bicanic T. Improving antibiotic stewardship in COVID-19: Bacterial co-infection is less common than with influenza. *J Infect.* 2020;81(3):55–7.
 22. Sterenczak KA, Barrantes I, Stahnke T, Stachs O, Fuellen G, Undre N. Co-infections: testing macrolides for added benefit in patients with COVID-19. *Lancet Microbe.* 2020;1(8): 313-36.
 23. Horby PW, Roddick A, Spata E, Staplin N, Emberson JR, Pessoa-Amorim G, et al. Azithromycin in Hospitalised Patients with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial [Internet]. *bioRxiv.* 2020; 46(7):112-19.
 24. Hinks, T.S.C., Barber, V.S., Black, J. et al. A multi-centre open-label two-arm randomised superiority clinical trial of azithromycin versus usual care in ambulatory COVID-19: study protocol for the ATOMIC2 trial. *Trials* 21. 2020;7(18): 89-102.
 25. Polgreen LA, Riedle BN, Cavanaugh JE, Girotra S, London B, Schroeder MC, et al. Estimated cardiac risk associated with macrolides and fluoroquinolones decreases substantially when adjusting for patient characteristics and comorbidities. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(9):74-86.
 26. Hansen MP, Scott AM, McCullough A, Thorning S, Aronson JK, Beller EM, et al. Adverse events in people taking macrolide antibiotics versus placebo for any indication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 12(1): 98-109.
 27. Belhadi D, Peiffer-Smadja N, Yazdanpanah Y, Mentre F, Laouenan C. A brief review of antiviral drugs evaluated in registered clinical trials for COVID-19. *medRxiv.* 2020; 23(7):63-103.
 28. Hevia MJ, Huete GA, Alfaro FS, Palominos VV. Herramientas útiles y métodos de búsqueda bibliográfica en PubMed: Guía paso a paso para médicos. *Rev Med Chile.* 2017; 7(145): 1610-18.

ANEXOS

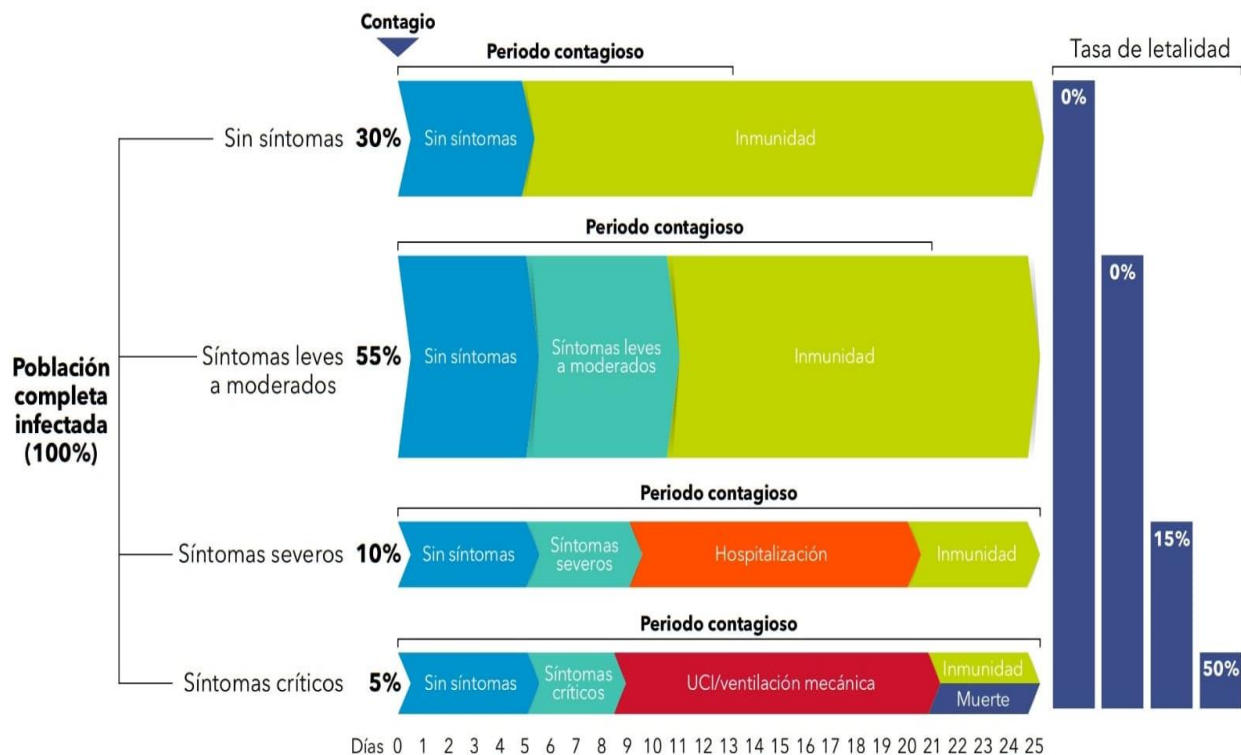


Anexo 1: Esquema de la estructura del SARS-CoV-2.

CARACTERÍSTICAS	SARS	MERS	COVID-19
Aparición	Guangdong, China (Noviembre 2002)	Zarga, Jordania (Abril 2012)	Wuhan, China (Diciembre 2019)
Virus causante	SARS-CoV	MERS-CoV	SARS-CoV-2
Número de países afectados	29	26	185
Receptor celular	Enzima convertidora de la angiotensina 2	CD26	Enzima convertidora de la angiotensina 2
Incubación	4,6	4,6	5,2
Número reproductivo básico del virus	2 a 3	Menor a 1	2,2 a 3,5
Letalidad	9,6%	35%-40%	1%-3%
Totalidad de casos confirmados	8096 (31/12/2003)	2519 (31/01/2020)	257.490.283 (21/11/2021)
Letalidad total	774 (31/12/2003)	866 (31/01/2020)	5.150.520 (21/11/2021)
Síntomas comunes	Tos, fiebre, dolor de garganta, mialgias,	Fiebre, tos, mialgias, disnea, vómito, diarrea.	Fiebre, tos, mialgia, disnea, neumonía,

	cefaleas, disnea, diarrea.		anosmia, ageusia, fatiga.
Pruebas útiles	PCR en tiempo real, Serología	PCR en tiempo real, Serología	Marcadores inflamatorios, PCR en tiempo real, Serología
Tratamientos utilizados	Ribavirina, corticoesteroides, inmunoglobulina intravenosa, plasma de pacientes convalecientes, interferón.	Ribavirina, lopinavir, ritonavir, corticoesteroides, inmunoglobulina intravenosa, plasma de pacientes convalecientes, interferón.	Hidroxicloroquina, cloroquina, azitromicina, ribavirina, lopinavir, ritonavir.

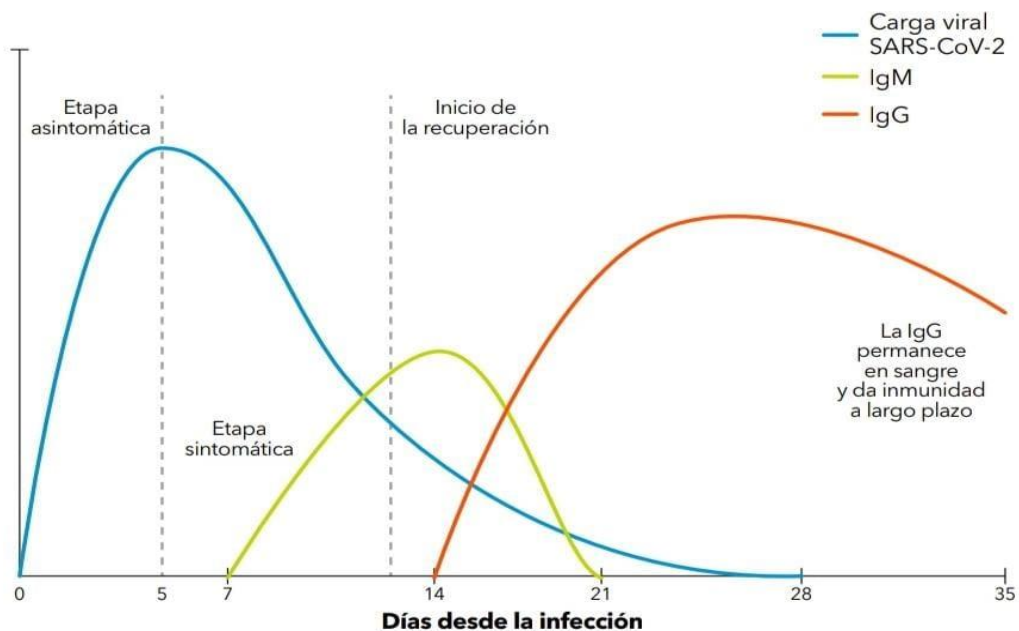
Anexo 2: Cuadro comparativo entre los diferentes HCoV. **Fuente:** Elaborado por investigador; Juan Pablo Sánchez Díaz.



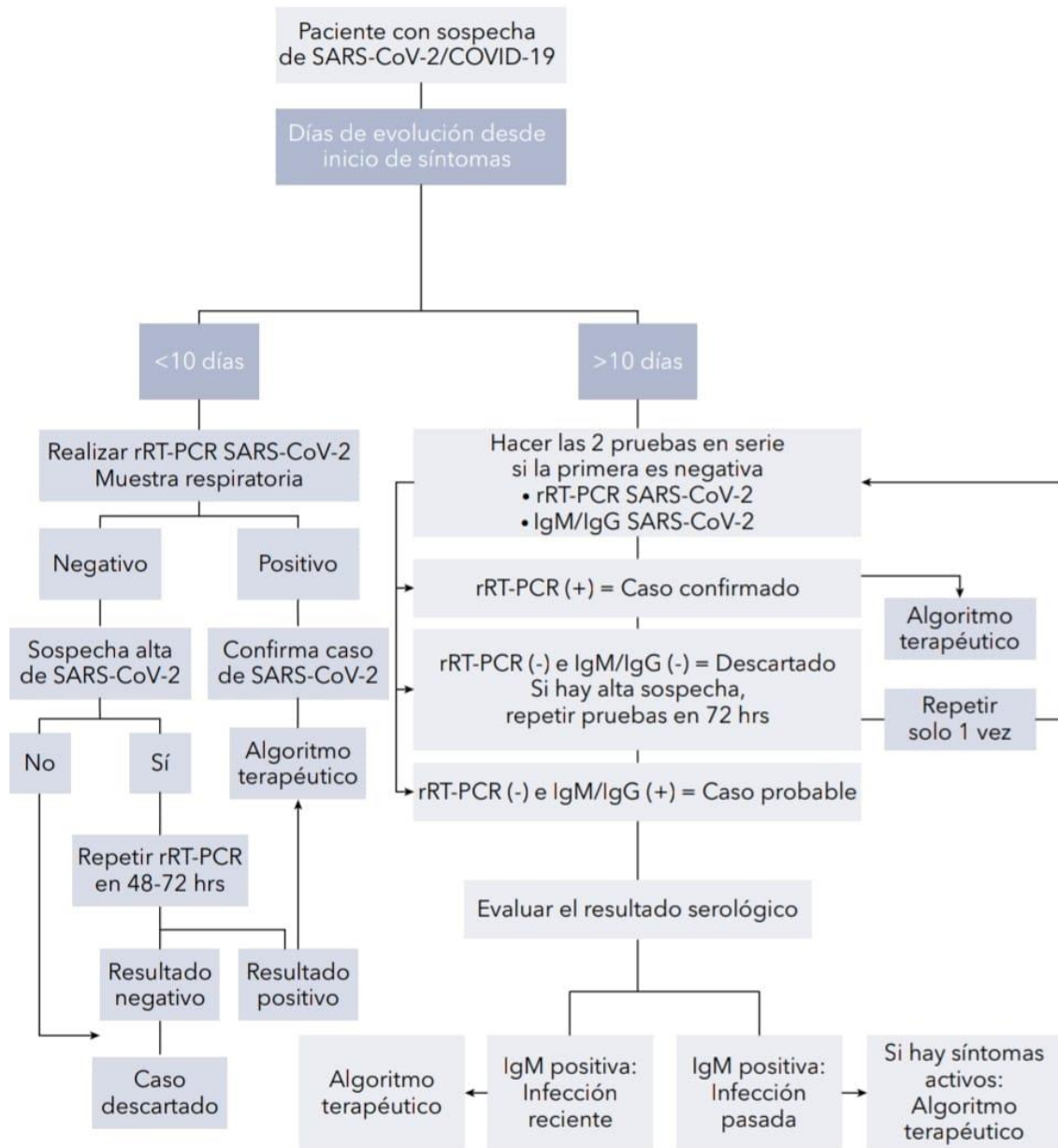
Anexo 3: Cursos y desenlaces del COVID-19.

PCR - RT	IgM	IgG	Interpretación
+	-	-	Paciente en etapa temprana de la infección.
+	+	-	Paciente en etapa intermedia de la infección.
+	+	+	Paciente en etapa tardía de infección pero activa.
+	-	+	Paciente en etapa tardía o recurrente de la infección.
-	+	-	Resultado falso negativo.
-	-	+	Paciente con infección superada.
-	+	+	Paciente con infección superada o falso negativo.

Anexo 4: Interpretación de resultados PCR en tiempo real. **Fuente:** Elaborado por el investigador; Juan Pablo Sánchez Díaz.



Anexo 5: Detección de carga viral y anticuerpos.



Anexo 6: Algoritmo diagnóstico para SARS-CoV-2. **Fuente:** Elaborado por el investigador; Juan Pablo Sánchez Díaz.

PERMISO DEL AUTOR DE TESIS PARA SUBIR AL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Yo, Juan Pablo Sánchez, portadora de la cédula de ciudadanía No. 0104768999, en calidad de autora y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“LA TERAPIA ANTIBIÓTICA EN PACIENTES COVID, UN RETO CONTRA LA RESISTENCIA”**, de conformidad a lo establecido en el artículo 114 del Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos; asimismo, autorizo a la Universidad para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 29 de noviembre del 2021.



Juan Pablo Sánchez Díaz

CI: 0104768999