

Uso y abuso de antimicrobianos en COVID-19: ¿cuándo está justificado prescribir antibióticos?

Antimicrobial use and abuse in COVID-19: When is its use justified?

Carlos Adrián Pérez-Martínez,¹ Fernando Padilla-Santamaría,³ Sergio Alberto Helguera-León,² José Jesús Mejía-Cornejo,⁴ Brandon Enrique Casados-Rodríguez,¹ Christian Iván Martínez-Abarca,¹ Éder Iván Zamarrón-López,⁵ Orlando Rubén Pérez-Nieto⁶

Resumen

La pandemia debida a la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) causada por el virus SARS-CoV-2 ha creado retos para su diagnóstico y tratamiento. Al día de hoy no se cuenta con una terapia antiviral específica, esta situación ha presionado al clínico a ofrecer terapias farmacológicas alternas cuyo beneficio puede ser opacado por sus riesgos. Desde el inicio de la pandemia se popularizó la administración de antibióticos empíricos en diversos protocolos de tratamiento en todo el mundo, tratamiento que no está recomendado en las guías nacionales ni internacionales para el manejo del COVID-19. La evidencia actual muestra una incidencia escasa de coinfecciones bacterianas, incluso en cuadros severos. Administrar un antibiótico de forma incorrecta cuando no se tiene indicación sustentada en estudios clínicos se asocia con efectos nocivos importantes, como incremento en la mortalidad. Ante la similitud del cuadro clínico infeccioso del COVID-19 con el de una neumonía bacteriana atípica, descartar un proceso infeccioso de forma concisa y oportuna cobra gran importancia; para esto pueden realizarse estudios bioquímicos y de imagen, además de una buena integración clínica de los signos y síntomas del paciente. En esta revisión se describe la recopilación de la evidencia sobre coinfecciones bacterianas en COVID-19, la administración de antibióticos en esta enfermedad y las posibles consecuencias.

PALABRAS CLAVE: SARS-CoV-2; coinfección; farmacorresistencia; biomarcadores; inflamación.

Abstract

The pandemic due to coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by the SARS-CoV-2 virus has created challenges for its diagnosis and treatment. To date, there is no specific antiviral therapy, this situation has pressured the clinician to offer alternative pharmacological therapies whose benefits may be overshadowed by their risks. Since the beginning of the pandemic, the use of empirical antibiotics has become popular in various treatment protocols worldwide, a treatment that is not recommended in national or international guidelines for the management of COVID-19. Current evidence shows a low incidence of bacterial coinfections, even in severe conditions. Administering an antibiotic incorrectly when there is no indication supported by clinical studies is associated with significant deleterious effects, such as increased mortality. Given the similarity of the infectious clinical picture of COVID-19 with an atypical bacterial pneumonia, ruling out an infectious process in a concise and timely manner is of great importance; for this, biochemical and imaging studies can be done, in addition to a good clinical integration of the patient's signs and symptoms. This review describes the collection of evidence on bacterial coinfections in COVID-19, the prescription of antibiotics in this disease, and the possible consequences.

KEYWORDS: SARS-CoV-2; Coinfection; Drug resistance, Biomarkers; Inflammation.

¹ Departamento de Medicina Interna.

² Departamento de Infectología. Hospital General Regional núm. 72 Lic. Vicente Santos Guajardo, Instituto Mexicano del Seguro Social, Estado de México, México.

³ Departamento de Atención a la Salud, División de Ciencias Biológicas y de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco. Ciudad de México, México.

⁴ Departamento de Medicina Interna, Hospital de Especialidades MIG, Ciudad de México, México.

⁵ Departamento de Terapia Intensiva, Hospital General Regional núm. 6, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad Madero, Tamaulipas, México.

⁶ Departamento de Terapia Intensiva, Hospital General San Juan del Río, Secretaría de Salud, Querétaro, México.

Recibido: 17 de noviembre 2020

Aceptado: 23 de abril 2021

Correspondencia

Carlos Adrián Pérez Martínez
carlosadrianpm@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Pérez-Martínez CA, Padilla-Santamaría F, Helguera-León SA, Mejía-Cornejo JJ, Casados-Rodríguez BE, Martínez-Abarca CI, Zamarrón-López EI, Pérez-Nieto OR. Uso y abuso de antimicrobianos en COVID-19: ¿cuándo está justificado prescribir antibióticos? Med Int Méx. 2021; 37 (6): 1015-1029.

ANTECEDENTES

En diciembre de 2019 el mundo fue testigo del surgimiento del coronavirus tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) en Wuhan (Hubei, China), agente causal de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), desencadenando la última pandemia de la era moderna. En febrero de 2020 se reportaron los primeros casos de esta enfermedad en México, con mortalidad de 22.38/1000 casos en personas de 20-39 años de edad, 99.56/1000 en personas de 40-59 años y 231.39/1000 casos en adultos mayores (≥ 60 años).¹ En la actualidad solo existe evidencia que respalda el tratamiento de soporte y no se cuenta con tratamiento antiviral específico, lo que causa incertidumbre al momento de tratar a los pacientes infectados, sobre todo a los que contraen la forma de neumonía grave, trayendo como consecuencia usar prácticas que distan de la medicina basada en evidencia y que se hacen presentes tanto en el ámbito intrahospitalario como extrahospitalario.

Una de las mayores “zonas grises” en cuestiones de tratamiento de COVID-19 corresponde a la administración de antimicrobianos, ya que ha develado una de las prácticas más arraigadas en la práctica médica actual: el sobreuso de antibióticos, que actualmente se ha hecho más notorio. La multirresistencia a los antibióticos es un problema de salud pública que se estima mata a 700,000 personas al año en todo el mundo y para 2050 este número aumentará a 10 millones² si no se toman medidas efectivas para combatirla.

Al inicio de la pandemia, las guías terapéuticas de las principales organizaciones de salud en todo el mundo emitieron la recomendación de iniciar tratamiento antibiótico empírico en el abordaje del paciente con neumonía adquirida en la comunidad,³ estas directrices se han modificado durante el curso del año y actualmente

se desalienta este tratamiento; sin embargo, en la práctica diaria se siguen prescribiendo los antibióticos como parte del tratamiento inicial de la mayoría de los pacientes en todos los niveles de atención. Por esto, el objetivo de esta revisión es proporcionar un panorama amplio y crítico de la información más actual sobre las coinfecciones bacterianas pulmonares y la administración de antibióticos en pacientes con COVID-19.

COINFECCIÓN BACTERIANA EN NEUMONÍA DE ORIGEN VIRAL

En un cuadro de neumonía de origen viral, la coinfección bacteriana es una complicación relativamente frecuente, mayormente asociada con casos graves y bajo ventilación mecánica invasiva (VMI) de pacientes infectados por virus influenza, parainfluenza, coronavirus, virus sincitial respiratorio, sarampión, adenovirus, rinovirus, entre otros.⁴ Los mecanismos mediante los cuales la infección viral crea un ambiente propicio para la sobreinfección bacteriana consta de interacciones complejas que inician antes de que ocurra la infección viral, es decir, el primer paso es la colonización bacteriana de la nasofaringe. Una vez que el virus infecta al huésped, se dirige contra las barreras físicas y mecanismos de defensa tales como la función mucociliar; la mucina es degradada por la neuraminidasa viral, las funciones fagocítica y quimiotáctica de los macrófagos se ven afectadas, así como la inducción de interferón (IFN) tipo 1, el cual es reconocido como factor de riesgo de infecciones bacterianas secundarias. Lo anterior propicia que las bacterias habitantes de la nasofaringe puedan descender a las vías respiratorias inferiores e iniciar su transición de colonización a infección local en forma de neumonía o incluso sepsis.⁴

Durante la pandemia de influenza A H1N1 del año 2009, la coinfección bacteriana tuvo un papel preponderante en los pacientes infectados,

desarrollándose generalmente en los primeros 6 días de la infección⁵ y reportándose en un 30% de los casos, incrementando la morbilidad y la mortalidad.⁶ Las principales bacterias reportadas fueron: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*.⁵ Es debido a esta tasa de coinfección que, cuando se diagnostica una neumonía por virus influenza, se recomienda la administración de antibióticos con actividad contra estos patógenos en el tratamiento inicial.⁷ Por otra parte, el coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) ha mostrado una tasa de coinfección del 20%,⁸ mientras que el SARS-CoV varía dependiendo del método utilizado para la detección de agentes bacterianos, siendo tan alto como 30% por serología o hasta 0% cuando se confirma con reacción en cadena de la polimerasa (PCR).⁹

COINFECCIÓN BACTERIANA RESPIRATORIA EN COVID-19

Se han realizado múltiples estudios que, en conjunto, aportan una aproximación al comportamiento de las coinfecciones bacterianas pulmonares y COVID-19. Lansbury y su grupo (2020) realizaron el primer metanálisis que incluyó 3800 pacientes, donde se reportó una tasa de coinfección bacteriana respiratoria total del 7% en todos los pacientes hospitalizados y el 14% en pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos (UCI), concluyendo que la coinfección bacteriana implica 5.82 veces mayor riesgo de mortalidad. En este mismo estudio se identificaron como agentes más frecuentes: *Mycoplasma pneumoniae* (42%), *Pseudomonas aeruginosa* (12%), *Haemophilus influenzae* (12%); no se reportó *S. aureus* ni *S. pneumoniae*.¹⁰

Un metanálisis más reciente y “revisión viva” (actualizada cada tres meses) que abarcó 3448 pacientes, reportó –hasta el momento en que se escribieron estas líneas– una tasa de coinfección

bacteriana respiratoria total del 8% en todos los pacientes hospitalizados, mientras que en la UCI fue del 16%. Las bacterias aisladas con más frecuencia fueron: *M. pneumoniae*, *H. influenzae* y *P. aeruginosa*, lo que concuerda con los hallazgos del estudio previo mencionado en el párrafo anterior. A pesar de estas cifras, se administró tratamiento antibiótico al 71.3% de los pacientes. La interpretación en forma generalizada de estos resultados debe hacerse con precaución, ya que los estudios incluidos en este metanálisis no corresponden con nuestra área geográfica.¹¹

De la misma manera, ambos estudios comentados adolecen de un problema importante: la detección de bacterias atípicas se realizó mediante serología, método con fiabilidad limitada en comparación con la detección por PCR,¹² llegando a sobreestimar la existencia de *M. pneumoniae* con posibles falsos positivos incluso en un 47.4%.^{9,13} Cuando se usa PCR, la tasa de coinfección por bacterias atípicas varía del 0 al 1.5% en COVID-19.^{14,15}

Tomando en cuenta la baja prevalencia de coinfecciones bacterianas respiratorias en la infección por SARS-CoV-2, es importante tener claro en qué momento son más frecuentes. Al momento de la presentación en urgencias (menos de 24 horas de estancia intrahospitalaria) la tasa de coinfección puede variar del 2.1 al 4.9%,^{11,16,17} y cuando el paciente lleva más de 48 horas hospitalizado se ha reportado una incidencia del 3.8% con 10.6 días como media aritmética entre el ingreso y la detección de la coinfección bacteriana;¹⁶ el porcentaje de los pacientes que manifestará una coinfección durante toda su estancia en hospitalización es del 16%.¹¹ En el contexto de la UCI, la coinfección bacteriana respiratoria en COVID-19 al momento de la admisión comparada con la neumonía por influenza ha diferido de manera significativa (8 vs 58%, $p < 0.0001$); asimismo,

la incidencia de estas coinfecciones bacterianas después de 48 horas de estancia en la UCI no ha mostrado variación entre ambos virus (36 vs 50%, $p = 0.30$).¹⁸ Ésta es una de las principales diferencias del COVID-19 con respecto a la influenza; esta última desarrolla la coinfección bacteriana respiratoria en los primeros 6 días de hospitalización,⁵ mientras que el COVID-19 suele manifestarla en un tiempo mayor.¹⁷

Con respecto a los casos fatales, una de las muestras más representativas es la proporcionada por el Instituto Superior de Salud de Italia, que hasta el 28 de octubre de 2020 registró 37,468 defunciones en las que la coinfección bacteriana se reportó en el 19.1%,¹⁹ lo que concuerda con las cifras reportadas por los metanálisis más recientes.¹¹

De lo anterior, destaca el ingreso a UCI *per se* como factor de riesgo de coinfecciones bacterianas respiratorias y no respiratorias debido a los dispositivos invasivos que suelen utilizarse, por ello, las tasas de coinfección son mayores en este grupo, incluso cuando se comparan con los casos fatales. La media de edad de los pacientes que se coinfectan con una bacteria respiratoria es usualmente mayor a 60 años y con comorbilidades; igualmente, una coinfección bacteriana respiratoria se ha asociado con mayor estancia y mortalidad intrahospitalaria.^{16,20} Resalta, además, que a diferencia de la neumonía por el virus influenza, en la infección por SARS-CoV-2 se ha reportado presencia mínima o incluso ausencia de *S. aureus* y de *S. pneumoniae* en pacientes con coinfección bacteriana pulmonar.^{11,17,21}

Similar a lo que ocurre en otras neumonías virales, la tasa de coinfección bacteriana es proporcional a la severidad del cuadro clínico en el COVID-19,^{22,23,24} esto debido a que la coinfección puede incrementar el grado de inflamación sistémica y, a su vez, incrementar

la severidad de la neumonía, lo que retrasa el tiempo de curación.²⁵

A pesar de estos resultados, se ha documentado incremento de la administración de antibióticos comparado con los meses previos a la llegada de la pandemia a varios países. Diferentes cohortes reportan que hasta un 72-89% de los pacientes han recibido antimicrobianos sin indicación microbiológica documentada.^{26,27} En México se ha reportado que hasta el 100% de los pacientes hospitalizados en un centro de tercer nivel han recibido antibióticos, los más frecuentes son los beta-lactámicos y macrólidos.²⁸ Estos fármacos no son inocuos y su administración a menudo implica consecuencias no intencionadas que pueden complicar, más que aminorar, el curso de la enfermedad cuando se prescriben indiscriminadamente o de manera “profiláctica”.

TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPÍRICO: ¿NAVAJA DE DOBLE FILO?

La administración masiva e indiscriminada de los antibióticos parece estar motivada por varias situaciones que someten al clínico a tomar la decisión de administrarlos. La manifestación de COVID-19 en un cuadro sintomático suele acompañarse de tos, fiebre, mialgias, diarrea, entre otros que son comunes en múltiples infecciones bacterianas. Por ello, el cuadro clínico es reconocido como la principal razón por la que se inicia el tratamiento antibiótico;²⁹ sin embargo, en la mayoría de los casos éstos no son necesarios debido a la baja tasa de coinfección bacteriana. Los antibióticos prescritos para el tratamiento empírico son variables; entre los más administrados se encuentra la ceftriaxona, azitromicina, vancomicina, quinolonas, carbapenémicos y piperacilina-tazobactam.^{11,20,29} Todos estos antibióticos prescritos pertenecen –según la clasificación AWaRe 2019 de la Organización Mundial de la Salud– a la categoría “watch” y “reserve” que tienen un gran potencial

de seleccionar a microorganismos multirresistentes, por lo que deben administrarse de manera juiciosa y en algunos casos como última línea de tratamiento en las infecciones bacterianas.³⁰

A nivel intrahospitalario, existen reportes que han descrito peores resultados con la administración de antibióticos. Goncalves y su grupo reportaron mayor mortalidad en los pacientes que recibieron antibióticos comparados con los que no lo hicieron (30 vs 5%, $p < 0.001$).²⁰ En pacientes críticos, la administración temprana vs tardía de antibióticos no disminuye la mortalidad y no retrasa la aparición de infecciones bacterianas intrahospitalarias, aunque sí aumenta la incidencia de infecciones oportunistas, como la candidiasis.³¹ Lo anterior demuestra la inutilidad de iniciar antibióticos por una supuesta coinfección bacteriana sospechada al inicio de la hospitalización.

La asociación de peores resultados cuando se administran antibióticos previos o durante el curso de infecciones con determinados virus no es nueva. Hay evidencia en modelos animales de que la alteración de la microbiota intestinal por cursos de antibióticos (de incluso 3 días) puede alterar la inmunidad celular, específicamente a los linfocitos T-CD8+, predisponiendo a mayor severidad de la enfermedad ocasionada por algunos virus.³² De igual forma, el COVID-19 *per se* puede alterar el equilibrio de la microbiota intestinal, favoreciendo la proliferación de hongos oportunistas, como *Candida albicans*, *C. auris* y *Aspergillus flavus*.³³ Otros estudios más *ad hoc* al contexto de un proceso inflamatorio, dan certeza de que antibióticos como las cefalosporinas de tercera generación pueden incrementar las concentraciones de citocinas pro-inflamatorias, como interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa por vías independientes al de la liberación de endotoxinas,³⁴ lo que podría contribuir a mayor inflamación durante el curso de una enfermedad inflamatoria.³⁵ Es de suma importan-

cia el papel de la disfunción mitocondrial en la sepsis,³⁶ así como también que los antibióticos tengan efectos en detrimento de la homeostasia mitocondrial, como la capacidad de inhibir la síntesis de su ADN.³⁷ Así, los antibióticos pueden constituir un factor sinérgico con la inflamación y la disrupción de la microbiota intestinal ocasionada por el COVID-19, lo que explicaría los peores resultados cuando se administran sin la existencia de una infección bacteriana.

Otro grupo de antibióticos que se siguen prescribiendo hasta el momento en el tratamiento empírico de una neumonía atípica son los macrólidos, en ocasiones teniendo en cuenta sus efectos antiinflamatorios, inmunomoduladores y antifibróticos observados en otros padecimientos, como panbronquiolitis difusa o fibrosis quística,³⁸ sin embargo, estos padecimientos son crónicos y dichos efectos –hasta el momento– no se han documentado en el COVID-19. Por el contrario, algunos ensayos clínicos con distribución al azar se han suspendido por no observar resultados promisorios, tal es el caso del estudio RECOVERY, cuyo brazo con azitromicina no se concluyó.³⁹ Se tiene evidencia de que la administración de azitromicina/hidroxicloroquina no disminuye la mortalidad en pacientes con COVID-19 grave.⁴⁰ En el contexto del tratamiento del paciente ambulatorio actualmente se está llevando a cabo el ensayo ATOMIC2, que compara la administración de azitromicina vs tratamiento estándar del paciente extrahospitalario y cuyos resultados estarían disponibles en diciembre de 2020.⁴¹ Uno de los argumentos en contra de la administración sistemática de la azitromicina es el hecho de que la tasa de resistencia a *S. pneumoniae* se ha incrementado desde su introducción en 1992; se tienen reportes de tasas del 10%^{42,43} y, en países como China, de hasta el 100%.⁴⁴ Por ello, se insta a los clínicos a evitar la prescripción de macrólidos como terapia dirigida contra SARS-CoV-2, y en el contexto de una coinfección pulmonar por bacterias atípicas

se administre eritromicina o doxiciclina, opciones fármaco-ecológicas más apropiadas, ya que inducen menores tasas de resistencia.^{45,46}

Otra afección cuya tasa de incidencia puede aumentar durante la actual pandemia por la administración de antibióticos es la infección por *Clostridioides difficile*. Aunque puede afectar a pacientes de todas las edades, los adultos mayores son el grupo de mayor riesgo. Se han documentado diversos brotes intrahospitalarios en salas de atención a pacientes con COVID-19 y no solo intrahospitalariamente, sino también como secuela posterior al alta con media entre el diagnóstico de COVID-19 y el diagnóstico de infección por *Clostridioides difficile* de 6 días;⁴⁷ la mayoría de estos pacientes recibieron antibióticos durante la admisión en la sala de urgencias. De acuerdo con un metanálisis sobre el tema, los macrólidos tienen una razón de momios de 2.65, cefalosporinas y carbapenémicos de 5.68, fluoroquinolonas de 5.50 y clindamicina de 16.8 para padecer una infección por *Clostridioides difficile*.⁴⁸

De la misma manera, la administración de antibióticos de amplio espectro en pacientes con sepsis, sin que haya agentes bacterianos que justifiquen su prescripción puede aumentar la mortalidad⁴⁹ e incrementar el riesgo de infección por infección por *Clostridioides difficile*, que tiene tasa de recurrencia del 15-20% y tasa de mortalidad del 5%.⁵⁰

Por último, destaca que, de acuerdo con el reporte epidemiológico anual de 2018 sobre el consumo de antibióticos en naciones europeas, España e Italia figuran entre los primeros lugares; de la misma manera, son los países que lideran las mayores tasas de mortalidad por COVID-19 en la Unión Europea. Por el contrario, países con menor consumo de antibióticos, como Suiza, Suecia, Dinamarca, Noruega y Reino Unido, tienen las menores tasas de mortalidad de su región.⁵¹

A pesar de lo expuesto anteriormente, a nivel internacional, y sobre todo en América Latina, aún no hay homogeneidad en las directrices sobre la actitud terapéutica ante la coinfección bacteriana pulmonar en pacientes con COVID-19. En el **Cuadro 1** se exponen las posturas de las principales guías latinoamericanas al respecto.

POTENCIALES BIOMARCADORES PARA GUIAR EL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EN COVID-19

El COVID-19 se manifiesta en su forma leve a moderada en el 80% de los casos, pero el 20% manifiesta un cuadro grave y el 6% de los pacientes tienen un cuadro crítico.⁶² Los signos y síntomas más prevalentes son: tos seca (85.6%), cefalea (80.7%), fiebre (79.4%), malestar general (77.1%) y mialgias (72.8%);²⁸ no obstante, existen otros signos y síntomas que también están presentes en infecciones bacterianas, como: síntomas digestivos (15%),⁶³ neutrofilia ($> 10^9/L$) y proteína C reactiva (PrCR).⁶⁴ Por ello, contar con biomarcadores que puedan discernir entre infección viral e infección bacteriana es decisivo para detener la administración masiva e indiscriminada de antibióticos que prevalece en nuestro medio.

En la pandemia por COVID-19 la ventilación mecánica invasiva ha sido un recurso utilizado frecuentemente para tratar el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA), lo que ocasiona riesgo de adquirir neumonía asociada con el ventilador (NAV). En múltiples ocasiones, el clínico se enfrenta al reto de discernir entre una neumonía asociada con el ventilador o mera actividad viral del SARS-CoV-2 que cursa con leucocitosis, neutrofilia marcada, fiebre y síndrome de insuficiencia respiratoria aguda severo.

En la actualidad no existe un biomarcador preciso para identificar si se trata de una neumonía por SARS-CoV-2 o de origen bacteriano. Los

Cuadro 1. Recomendaciones respecto a la administración de antibióticos en la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19) en algunas guías de Latinoamérica (continúa en la siguiente página)

País	Coinfección	Tratamiento
Costa Rica ⁵²	<p>Sospecha de neumonía bacteriana sobreagregada: Nuevo deterioro clínico, ventilatorio o hemodinámico</p> <p>Patrón broncograma aéreo y consolidado alveolar</p> <p>Espujo purulento</p> <p>Fiebre sostenida</p> <p>Procalcitonina elevada</p> <p>Deterioro que no coincida con comportamiento viral</p>	<p>Azitromicina: 500 mg de carga y posteriormente 250 mg/día por 4 días</p> <p>Segunda opción claritromicina: 500 mg cada 12 horas por 5 días</p> <p>Infecciones bacterianas de foco pulmonar: En quien se sospeche una coinfección bacteriana de origen pulmonar, se recomienda iniciar cobertura empírica (previa toma de cultivos) con cefotaxima y vancomicina (ajustada a la función renal) por al menos 72 horas mientras se obtiene el resultado de cultivos; posteriormente, debe revalorarse desescalar o mantener la terapia según el criterio del médico</p> <p>Se recomienda ceftazidima en lugar de cefotaxima cuando existen factores de riesgo de infección por <i>P. aeruginosa</i></p> <p>En caso de existir factores de riesgo de gérmenes resistentes a múltiples fármacos (administración de antibiótico en últimos 90 días, hospitalización reciente, colonización conocida por dichos gérmenes e internamiento previo en UCI) puede considerarse un espectro más amplio con carbapenémicos, piperacilina/tazobactam y vancomicina</p> <p>Paciente con deterioro ventilatorio que requiere VMA: considerar, según pautas previas, cobertura empírica, pues se ha demostrado probabilidad de coinfección con gérmenes bacterianos</p>
Chile ^{53,54}	<p>Terapia antimicrobiana si hay sospecha de coinfección (24% en pacientes con COVID-19). Puede considerarse en pacientes graves con neumonía iniciar protocolo antes de la confirmación</p>	<p>Azitromicina 500 mg/día el primer día; posteriormente, 250 mg/día por 5 días</p> <p>Para pacientes con infección de SARS-CoV-2 confirmada: neumonía: azitromicina 500 mg cada 24 horas durante 5-7 días</p>
México ^{55,56,57}	<p>No se comenta</p>	<p>No existe tratamiento profiláctico o preventivo con evidencia demostrada contra COVID-19, cualquier intervención relacionada deberá realizarse bajo un protocolo de investigación. No se recomienda la administración de los siguientes medicamentos: arbidol, oseltamivir, ivermectina, azitromicina o nitazoxanida</p>
	<p>Se recomienda toma de cultivo previo al inicio de antibióticos</p>	<p>En caso de sospecha de coinfección bacteriana: azitromicina 500 mg primera dosis y del día 2 al 5, 250 mg VO, previa toma de cultivo</p> <p>Paciente crítico o bajo ventilación mecánica invasiva: mantener tratamiento e iniciar ceftriaxona 1 g IV cada 12 horas durante 14 días y revalorar con resultado de cultivo</p> <p>Tratamiento para pacientes con enfermedad cardiovascular y COVID-19 moderado o severo: ceftriaxona (de acuerdo con resultado de cultivo) 1 g IV cada 12 horas durante 14 días o equivalente</p>
	<p>Únicamente debe considerarse la administración de antibióticos empíricos en presencia de una infección asociada</p>	<p>Esquemas de azitromicina 500 mg al día por 5 días o 500 mg/día/dosis de carga, seguido de 250 mg/día durante 5-7 días. Ante un posible incremento del intervalo QT secundario a la azitromicina, se recomienda evaluar el beneficio anticipado sobre el riesgo de su uso</p> <p>Se recomienda un sistema de puntuación con base en los factores de riesgo preexistentes, como la edad, infarto de miocardio previo, concentración de potasio, entre otros, para clasificar el riesgo en bajo, moderado y alto. También se propone el monitoreo electrocardiográfico continuo con criterios para reducir o discontinuar el tratamiento</p>

Cuadro 1. Recomendaciones respecto a la administración de antibióticos en la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19) en algunas guías de Latinoamérica (continuación)

País	Coinfección	Tratamiento
Brasil ⁵⁸	Se recomienda la administración de antibióticos en pacientes con COVID-19 y sospecha de coinfección bacteriana (recomendación no calificada)	Se sugiere no prescribir antibióticos profilácticos en pacientes con sospecha o confirmación de diagnóstico de COVID-19 No existen bases para la profilaxis antibiótica en pacientes con COVID-19. Su administración podría resultar en eventos adversos, incremento de resistencia antimicrobiana y costos Debe tenerse en cuenta que podrían ocurrir infecciones bacterianas sobrepuestas
OPS ⁵⁹	En pacientes adultos con COVID-19 en ventilación mecánica invasiva se sugiere prescribir agentes antimicrobianos de forma empírica de 5 a 7 días ajustados a protocolos institucionales y considerando el diagnóstico clínico y los datos locales de resistencia bacteriana	No administrar antibióticos a menos que se sospeche infección bacteriana Pacientes críticos con choque séptico: Comenzar antibióticos 5-7 días de acuerdo con protocolos institucionales, deben administrarse en menos de una hora partiendo de la evaluación del paciente y deben ser desescalados con base en los resultados microbiológicos y el juicio clínico
Argentina ⁶⁰	Tratamiento antimicrobiano empírico contra neumonía adquirida en la comunidad grave	Ante neumonía adquirida en la comunidad grave se recomienda administrar antimicrobianos hasta obtener los resultados microbiológicos
Colombia ⁶¹	No se comenta a detalle	Tratamiento hospitalario de baja complejidad: prescribir antibiótico si tiene indicación Manejo hospitalario de mediana complejidad: usar antibiótico si tiene indicación Terapia antibiótica empírica en los pacientes con sospecha de coinfección bacteriana acorde a guías nacionales o guías institucionales Terapia antibiótica empírica en los pacientes con sospecha de coinfección bacteriana acorde a guías nacionales o institucionales cuando no estén disponibles pruebas diagnósticas de alta precisión (PCR múltiple)

UCI: unidad de cuidados intensivos.

biomarcadores más utilizados para el diagnóstico y pronóstico de un síndrome infeccioso y neumonía son: procalcitonina, PrCR, proadrenomedulina y más recientemente la calprotectina⁶⁵ y la proteína MxA.

Procalcitonina

La procalcitonina es un péptido de 116 aminoácidos sintetizado a partir del gen CALC-I situado en el cromosoma 11. En condiciones normales es sintetizada en pequeñas cantidades en las células C de la glándula tiroides y en células neuroendocrinas del pulmón y sus concentraciones séricas son bajas o indetectables; sin embargo, en situaciones de sepsis de origen bacteriano puede sintetizarse en tejidos y órganos diversos, como el bazo, el hígado, los testículos, la grasa o el cerebro, incrementando sus concentraciones en sangre de forma considerable.⁶⁶

Las concentraciones de procalcitonina se incrementan con las infecciones bacterianas, pero son relativamente bajas en infecciones virales; por tanto, puede utilizarse para distinguir entre una y otra. En neumonías no relacionadas con SARS-CoV-2, este biomarcador tiene sensibilidad del 55% y especificidad del 76% para distinguir un origen bacteriano de uno viral.⁶⁷ Se ha observado que la procalcitonina es un indicador de severidad y mortalidad en pacientes con COVID-19, lo que hace pensar que su capacidad de identificar sobreinfecciones bacterianas pudiera ser relevante.⁶⁸ Una cohorte de 250 pacientes en la que se utilizó procalcitonina para diferenciar la coinfección de neumonía por COVID-19 con bacterias atípicas y otros virus reportó la incapacidad de este biomarcador para cumplir con tal objetivo.⁶⁹ Hasta el momento, se necesitan más estudios para corroborar la utilidad de este biomarcador, por lo que múltiples organizaciones instan a los investigadores a elaborar estudios que permitan

dilucidar el valor real de la procalcitonina en la neumonía por COVID-19.⁷⁰

Proteína C reactiva

Es una proteína plasmática circulante de la familia de las pentraxinas que aumenta sus concentraciones séricas en respuesta a la inflamación. Es sintetizada en el hígado como respuesta a factores liberadores, como la IL-6. El papel fisiológico de esta proteína consiste en su unión a la fosfocolina expresada en la superficie de células moribundas o muertas y algunos tipos de bacterias, con el fin de activar el sistema del complemento por la vía del complejo C1q; por tanto, es un biomarcador de inflamación, infección y daño tisular.⁷¹ Hasta el 52% de los pacientes con COVID-19 tienen concentraciones elevadas de proteína C reactiva.⁷²

La elevación de la proteína C reactiva (PrCR) aislada o en combinación con otros marcadores puede revelar infecciones bacterianas o virales. En un estudio realizado para evaluar las concentraciones de biomarcadores inflamatorios, se describió la relación entre la PrCR y el COVID-19, reportándose que los pacientes con una PrCR mayor de 41.8 mg/L tuvieron más probabilidades de padecer una enfermedad grave y fallecer.⁷³ En un estudio comparativo efectuado en pacientes asiáticos con el objetivo de evaluar la discriminación entre infecciones bacterianas y virales, las concentraciones de PrCR fueron significativamente mayores que la procalcitonina;⁷⁴ esto da pie a realizar más investigaciones de la relación procalcitonina/PrCR en la discriminación diagnóstica de infecciones virales. Cuando un resultado de procalcitonina es menor que el de la PrCR, debe sospecharse una infección viral. Hasta el momento, la PrCR es un marcador pronóstico y de severidad; no obstante, su uso en la distinción de COVID-19 con y sin coinfección bacteriana sigue sin ser claro.

Proadrenomedulina

El procesamiento postraducciona del producto del gen de adrenomedulina da como resultado la formación de al menos dos péptidos biológicamente activos, adrenomedulina y péptido terminal de proadrenomedulina N-20. Producidos predominantemente en la vasculatura, ambos péptidos son potentes agentes vasodilatadores. El gen se transcribe en otros tejidos, incluidos el cerebro, la hipófisis y el riñón. Se han informado numerosas acciones, la mayor parte relacionadas con el control fisiológico de la homeostasia de líquidos y electrolitos. Desde 2010 se ha estudiado el papel que juega la proadrenomedulina en la sepsis, particularmente en la neumonía bacteriana tratada intrahospitalariamente. En un estudio realizado en 2011, en el que se evaluó el factor pronóstico de la proadrenomedulina en dichas neumonías, se reportó a la proadrenomedulina como el biomarcador con mayor capacidad para discriminar entre los pacientes con mala evolución y los de evolución favorable. Los pacientes con proadrenomedulina superior a 1.2 nmol/L parecen tener mayor probabilidad de evolución intrahospitalaria desfavorable que aquéllos con valores más bajos.⁷⁵ Hasta el momento, no se han realizado estudios que apoyen su uso en COVID-19 ni que reporten su capacidad de discernir entre una coinfección bacteriana y actividad inflamatoria.

Calprotectina

Es una proteína que se expresa en los neutrófilos y es almacenada en su citosol. Puede encontrarse en concentraciones del 40-50% del contenido proteico total del citosol. La calprotectina se libera en el momento que se activan los neutrófilos durante la inflamación, es por ello que es un marcador de activación de estas células granulocíticas. En un estudio realizado en marzo de 2020 se investigó el papel que desempeña la calprotectina como biomarcador comparado

con la procalcitonina y la proteína de unión a la heparina, encontrando que los valores de calprotectina en sangre fueron más elevados en infecciones bacterianas (por *Mycoplasma sp*, tonsilitis, *S. pneumoniae*) que en infecciones virales. La calprotectina se mostró discretamente superior a la procalcitonina para detectar bacterias que ocasionan infección de las vías respiratorias.⁷⁶

Silvin y colaboradores asociaron valores elevados de calprotectina con la severidad del COVID-19; sin embargo, este aumento es independiente de comorbilidades o coinfección bacteriana, por lo que se necesitan más estudios para validar su uso en coinfecciones bacterianas en pacientes con COVID-19.⁷⁷

Proteína de resistencia a los myxovirus inducida por INF: proteína MxA

Después de una infección viral, una rama de las reacciones moleculares inducidas por IFN se desencadena por la unión de éstos con sus receptores, un proceso que conduce a la activación de los genes Mx1 y Mx2, que producen proteínas antivirales Mx (MxA y MxB). Los genes Mx no son inducidos directamente por virus y no se expresan constitutivamente; su expresión depende estrictamente de la señalización de IFN. Se ha demostrado que la producción de proteína MxA en células sanguíneas periféricas es un marcador clínicamente sensible y específico de la infección viral. Las infecciones virales aumentan específicamente las concentraciones de MxA, mientras que los virus tienen solo un aumento modesto en las concentraciones de PrCR o procalcitonina.⁷⁸ Por tanto, la evaluación en conjunto de los valores de MxA, PrCR, procalcitonina o los tres puede usarse para diferenciar la causa infecciosa. A pesar de lo promisorios que pueden llegar a ser estos biomarcadores, en nuestro entorno no están disponibles rutinariamente.

¿CUÁNDO NO DEBEN ADMINISTRARSE ANTIBIÓTICOS EN COVID-19?

En resumen, con base en las recomendaciones de las guías nacionales e internacionales sobre la decisión de iniciar o no la administración de antibióticos en pacientes con COVID-19, es posible sugerir no prescribirlos tomando en cuenta las siguientes condiciones:⁷⁰

- A. PCR positiva a SARS-CoV-2.
- B. Imagen del tórax consistente con COVID-19, radiografía o tomografía axial computada. **Figura 1**
- C. Linfopenia, leucocitosis discreta, ambas consistentes con neumonía por COVID-19.
- D. Muestras de microbiología pulmonares negativas (cultivos, antígenos urinarios).

Si existe certeza de que las manifestaciones clínicas se deben a infección por SARS-CoV-2, no debe iniciarse antibiótico; solo deben prescribirse de manera empírica cuando haya hallazgos altamente sugerentes de infección bacteriana, como: cuenta de neutrófilos elevada en sangre,

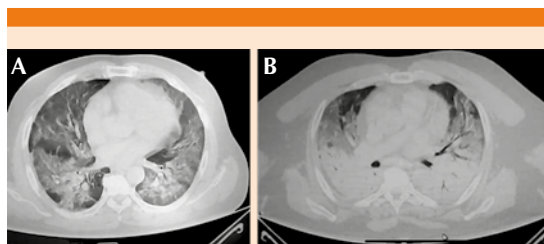


Figura 1. Cortes de tomografía axial computada de tórax en la que se observa: **A.** Parénquima pulmonar con lesiones en patrón de vidrio deslustrado en un paciente con COVID-19. **B.** Parénquima pulmonar de un paciente con COVID-19 y coinfección bacteriana causada por *Stenotrophomonas* sp.

consolidación lobar o que se documente infección extrapulmonar.

Si bien algunas guías han sugerido la administración empírica de antibióticos en los casos más graves de COVID-19, esto corresponde a una recomendación de grado IIIB ya que hasta el momento no existe evidencia franca que respalde el beneficio de esta postura. En caso de iniciarse, se recomienda que su administración sea reevaluada diariamente en pro de minimizar las consecuencias adversas de la terapia antibiótica innecesaria (IIIA),⁷⁹ así como también que su duración sea de cinco días, como se estipula en las guías de tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad.⁷

CONCLUSIONES

La incertidumbre generada por la ausencia de un tratamiento específico contra la infección por SARS-CoV-2 ha exacerbado la administración indiscriminada de antibióticos a pesar de las recomendaciones internacionales que no apoyan su prescripción; la pandemia por COVID-19 ha puesto en el panorama los efectos adversos y secuelas que esta mala práctica dejará en los años venideros. Debido a que la tasa de coinfección pulmonar bacteriana es muy baja, se debe desalentar la administración empírica de antibióticos manteniendo únicamente el tratamiento de soporte. La decisión de iniciar un antibiótico debe recaer en un profundo análisis del estado clínico del paciente y en estudios microbiológicos.

REFERENCIAS

1. Padilla-Santamaría F, Maya-Franco L, Ferman-Cano F. COVID-19 en México: Panorama epidemiológico. *Rev Cadenas Cereb* 2020; 4 (1): 31-42. <https://doi.org/10.5281/zenodo.3926806>.
2. Wilyard C. The drug-resistant bacteria that pose the greatest health threats. *Nature* 2017; 543 (7643): 15. <https://doi.org/10.1038/nature.2017.21550>.

3. Organización Mundial de la Salud. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance, 13 March 2020. OMS; 2020. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331446>
4. Praso JE, Deng JC. Postviral complications: bacterial pneumonia. *Clin Chest Med* 2017; 38 (1): 127-138. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2016.11.006>.
5. Chertow DS, Memoli MJ. Bacterial coinfection in influenza: a grand rounds review. *JAMA* 2013; 309 (3): 275-282. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.194139>.
6. Rice TW, Rubinson L, Uyeki TM, Vaughn FL, et al. Critical illness from 2009 pandemic influenza A virus and bacterial coinfection in the United States. *Crit Care Med* 2012; 40 (5): 1487-1498. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182416f23>.
7. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Azueto A, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. an official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200 (7): e45-e67. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1581ST>.
8. Arabi YM, Al-Omari A, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. Critically ill patients with the Middle East respiratory syndrome: A multicenter retrospective cohort study. *Crit Care Med* 2017; 45 (10): 1683-1695. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002621>.
9. Zahariadis G, Gooley TA, Ryall P, Hutchinson C, et al. Risk of ruling out severe acute respiratory syndrome by ruling in another diagnosis: variable incidence of atypical bacteria coinfection based on diagnostic assays. *Can Respir J* 2006; 13 (1): 17-22. <https://doi.org/10.1155/2006/862797>.
10. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2020; 81 (2): 266-275. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.046>.
11. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. De próxima aparición en *Clin Microbiol Infect* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.016>.
12. Zhang L, Zong ZY, Liu YB, Ye H, et al. PCR versus serology for diagnosing *Mycoplasma pneumoniae* infection: a systematic review & meta-analysis. *Indian J Med Res* 2011; 134 (3): 270-280. Disponible en: <https://www.ijmr.org.in/text.asp?2011/134/3/270/85553>.
13. Sobieszczńska BM, Kasprzykowska U, Duda-Madej A, Secewicz A, et al. Relevance of serology for *Mycoplasma pneumoniae* infection among children with persistent cough. *Adv Clin Exp Med* 2014; 23 (2): 185-190. <https://doi.org/10.17219/acem/37046>.
14. Contou D, Claudinon A, Pajot O, Micaëlo M, et al. Bacterial and viral co-infections in patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia admitted to a French ICU. *Ann Intensive Care* 2020;10 (1): 119. <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00736-x>.
15. Easom N, Moss P, Barlow G, Samson A, et al. Sixty-eight consecutive patients assessed for COVID-19 infection: Experience from a UK Regional infectious diseases Unit. *Influenza Other Respir Viruses* 2020; 14 (4): 374-379. <https://doi.org/10.1111/irv.12739>.
16. Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-García E, Puerta-Alcalde P, et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. De próxima aparición en *Clin Microbiol Infect* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.041>.
17. Adler H, Ball R, Fisher M, Mortimer K, et al. Low rate of bacterial co-infection in patients with COVID-19. *Lancet Microbe* 2020; 1 (2): e62. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30036-7](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30036-7).
18. Youngs J, Wyncoll D, Hopkins P, Arnold A, et al. Improving antibiotic stewardship in COVID-19: Bacterial co-infection is less common than with influenza. *J Infect* 2020; 81 (3): e55-e57. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.06.056>.
19. Istituto Superiore di Sanità. Caratteristiche dei pazienti deceduti positivi all'infezione da SARS-CoV-2 in Italia. Italia: Istituto Superiore di Sanità; 2020. Disponible en: https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_28_ottobre.pdf.
20. Goncalves A, Lo KB, Wattoo A, Salacup G, et al. Bacterial infections and patterns of antibiotic use in patients with COVID-19. De próxima aparición en *J Med Virol* 2020. <https://doi.org/10.1002/jmv.26441>.
21. Toombs JM, Van den Abbeele K, Democratis J, Mandal AKJ, et al. Pneumococcal coinfection in COVID-19 patients. De próxima aparición en *J Med Virol* 2020. <https://doi.org/10.1002/jmv.26278>.
22. Zhu X, Ge Y, Wu T, Zhao K, et al. Co-infection with respiratory pathogens among COVID-2019 cases. *Virus Res* 2020; 285: 198005. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198005>.
23. Ma L, Wang W, Le Grange JM, Wang X, et al. Coinfection of SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens. *Infect Drug Resist* 2020; 13: 3045-3053. <https://doi.org/10.2147/IDR.S267238>.
24. Zhang G, Hu C, Luo L, Fang F, et al. Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. *J Clin Virol* 2020; 127: 104364. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104364>.
25. Chen X, Liao B, Cheng L, Peng X, et al. The microbial coinfection in COVID-19. *Appl Microbiol Biotechnol* 2020; 104 (18): 7777-7785. <https://doi.org/10.1007/s00253-020-10814-6>.
26. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, et al. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. De próxima aparición en *Clin Infect Dis* 2020. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa530>.
27. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet* 2020; 395 (10239): 1763-1770. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31189-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31189-2).

28. Ortiz-Brizuela E, Villanueva-Reza M, González-Lara MF, Tamez-Torres KM, et al. Clinical and epidemiological characteristics of patients diagnosed with COVID-19 in a tertiary care center in México city: A prospective cohort study. *Rev Invest Clin* 2020; 72 (4): 252-258. <https://doi.org/10.24875/RIC.20000334>.
29. Beović B, Doušak M, Ferreira-Coimbra J, Nadrah K, et al. Antibiotic use in patients with COVID-19: a 'snapshot' Infectious Diseases International Research Initiative (ID-IRI) survey. *J Antimicrob Chemother* 2020; 75 (11): 3386-3390. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa326>.
30. Sharland M, Gandra S, Huttner B, Moja L, et al. Encouraging AWaRe-ness and discouraging inappropriate antibiotic use-the new 2019 Essential Medicines List becomes a global antibiotic stewardship tool. *Lancet Infect Dis* 2019; 19 (12): 1278-1280. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30532-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30532-8).
31. Buetti N, Mazzuchelli T, Lo Priore E, Balmelli C, et al. Early administered antibiotics do not impact mortality in critically ill patients with COVID-19. *J Infect* 2020; 81 (2): e148-e149. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.06.004>.
32. Thackray LB, Handley SA, Gorman MJ, Poddar S, et al. Oral antibiotic treatment of mice exacerbates the disease severity of multiple flavivirus infections. *Cell Rep* 2018; 22 (13): 3440-3453.e6. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.03.001>.
33. Zuo T, Zhan H, Zhang F, Liu Q, et al. Alterations in fecal fungal microbiome of patients with COVID-19 during time of hospitalization until discharge. *Gastroenterology* 2020; 159 (4): 1302-1310.e5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.06.048>.
34. Alkharfy KM, Kellum JA, Frye RF, Matzke GR. Effect of ceftazidime on systemic cytokine concentrations in rats. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44 (11): 3217-3219. <https://doi.org/10.1128/aac.44.11.3217-3219.2000>.
35. Hantoushzadeh S, Norooznezhad AH. possible cause of inflammatory storm and septic shock in patients diagnosed with (COVID-19). *Arch Med Res* 2020; 51 (4): 347-348. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.03.015>.
36. Shenoy S. Coronavirus (Covid-19) sepsis: revisiting mitochondrial dysfunction in pathogenesis, aging, inflammation, and mortality. *Inflamm Res* 2020; 69 (11): 1077-1085. <https://doi.org/10.1007/s00011-020-01389-z>.
37. Castora FJ, Vissering FF, Simpson MV. The effect of bacterial DNA gyrase inhibitors on DNA synthesis in mammalian mitochondria. *Biochim Biophys Acta* 1983; 740 (4): 417-27. [https://doi.org/10.1016/0167-4781\(83\)90090-8](https://doi.org/10.1016/0167-4781(83)90090-8).
38. Sterenczak KA, Barrantes I, Stahnke T, Stachs O, et al. Co-infections: testing macrolides for added benefit in patients with COVID-19. *Lancet Microbe* 2020; 5247 (20): 30170. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30170-1](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30170-1).
39. Firth A, Prathapan P. Azithromycin: The first broad-spectrum therapeutic. *Eur J Med Chem* 2020; 207: 112739. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112739>.
40. Furtado RHM, Berwanger O, Fonseca HA, Corrêa TD, et al. Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial. *Lancet* 2020; 396 (10256): 959-967. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31862-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31862-6).
41. Hinks TSC, Barber VS, Black J, Dutton SJ, 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* 2020; 21 (1): 718. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04593-8>.
42. Reinert RR, Reinert S, van der Linden M, Cil MY, et al. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* in eight European countries from 2001 to 2003. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49 (7): 2903-2913. <https://doi.org/10.1128/AAC.49.7.2903-2913.2005>.
43. Jenkins SG, Farrell DJ. Increase in pneumococcus macrolide resistance, United States. *Emerg Infect Dis* 2009; 15 (8): 1260-1264. <https://doi.org/10.3201/eid1508.081187>.
44. Xiao YH, Giske CG, Wei ZQ, Shen P, et al. Epidemiology and characteristics of antimicrobial resistance in China. *Drug Resist Updat* 2011; 14 (4-5): 236-50. <https://doi.org/10.1016/j.drup.2011.07.001>.
45. Serisier DJ, Martin ML, McGuckin MA, Lourie R, et al. Effect of long-term, low-dose erythromycin on pulmonary exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BLESS randomized controlled trial. *JAMA* 2013; 309 (12): 1260-1267. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.2290>.
46. Szolnok G. Further aspects of doxycycline therapy in COVID-19. De próxima aparición en *Dermatol Ther* 2020. <https://doi.org/10.1111/dth.13810>.
47. Sandhu A, Tillotson G, Polistico J, Salimnia H, et al. *Clostridioides difficile* in COVID-19 Patients, Detroit, Michigan, USA, March-April 2020. *Emerg Infect Dis* 2020; 26 (9): 2272-2274. <https://doi.org/10.3201/eid2609.202126>.
48. Brown KA, Khanafer N, Daneman N, Fisman DN. Meta-analysis of antibiotics and the risk of community-associated *Clostridium difficile* infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57 (5): 2326-2332. <https://doi.org/10.1128/AAC.02176-12>.
49. Rhee C, Kadri SS, Dekker JP, Danner RL, et al. Prevalence of antibiotic-resistant pathogens in culture-proven sepsis and outcomes associated with inadequate and broad-spectrum empiric antibiotic use. *JAMA* 2020; 3 (4): e202899. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.2899>.
50. Guh AY, Mu Y, Winston LG, Johnston H, et al. Trends in U.S. Burden of *Clostridioides difficile* infection and outcomes. *N Engl J Med* 2020; 382 (14): 1320-1330. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910215>.
51. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption in the EU/EEA. Annual epidemiological report for 2018. Estocolmo: ECDC; 2019. Surveillance Report. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Antimicrobial-consumption-EU-EEA.pdf>.
52. Acuña JA, Badilla A, García C, Maynard N, et al. Lineamiento técnico de manejo para pacientes COVID-19 ingresados

- en el Centro Especializado para Atención de Pacientes COVID-19. Caja Costarricense de Seguro Social, Gerencia Médica, Dirección de Desarrollo de Servicios de Salud 2020; LT.GM.DDSS-AAIP-270420. Disponible en: <https://www.ccss.sa.cr/web/coronavirus/assets/materiales/personal/lineamientos/233.pdf>.
53. Rosales R, González C, Bernal F. Consideraciones Farmacológicas para el manejo de SARS-CoV-2 (COVID-19). Primera versión. *Rev Chil Enferm Respir* 2020; 36 (2): 138-140. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-73482020000200138>.
 54. Sociedad Chilena Medicina Crítica y Urgencias (Red Intensiva). Guía Clínica 3.0. Manejo de la insuficiencia respiratoria hipoxémica y del SDRA en el paciente con COVID 19. Sociedad Chilena Medicina Crítica y Urgencias (Red Intensiva) 2020. Disponible en: <https://www.redintensiva.cl/es/nuestroadmin/archivos/Gui%CC%81a%20Cli%CC%81nica%20Manejo%20de%20insuficiencia%20respiratoria%20hipoxe%CC%81mica%20y%20del%20SDRA%20en%20el%20paciente%20con%20COVID%2019.%20v3.pdf>.
 55. Gobierno de México. Recomendaciones para el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2, agente causal de COVID-19. Versión 6 de julio de 2020. Gobierno de México; 2020. Disponible en: https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2020/07/Recomendaciones_para_tratamiento_SARS-CoV2.pdf.
 56. Gobierno de México, Instituto Mexicano del Seguro Social. Algoritmos interinos para la atención del COVID-19. Gobierno de México, IMSS; 2020. Disponible en: http://educacionensalud.imss.gob.mx/es/system/files/Algoritmos_interinos_COVID19_CTEC.pdf
 57. Grupo de Trabajo Mexicano COVID-19/COMMEC. Guía COVID-19 para la atención del paciente crítico con infección por SARS-CoV-2 Colegio Mexicano de Medicina Crítica. *Med Crit* 2020; 34 (1): 7-42. <https://dx.doi.org/10.35366/93279>.
 58. Falavigna M, Colpani V, Stein C, Pontes LC, et al. Diretrizes para o tratamento farmacológico da COVID-19. Consenso da Associação de Medicina Intensiva Brasileira, da Sociedade Brasileira de Infectologia e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *Rev Bras Ter Intensiva* 2020; 32 (2): 166-196. <https://doi.org/10.5935/0103-507x.20200039>.
 59. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Guía para el cuidado de pacientes adultos críticos con COVID-19 en las Américas. Resumen, versión 2, 29 de julio del 2020. OPS, OMS; 2020. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52530>.
 60. Sociedad Argentina de Terapia Intensiva, Ministerio de Salud Argentina. Coronavirus COVID-19 Tratamiento de Sostén. SATI, Ministerio de Salud Argentina; 2020. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/tratamiento-sosten_0.pdf.
 61. Ministerio de Salud y Protección Social. Lineamientos para el manejo clínico de pacientes con infecciones por nuevo coronavirus COVID-19. Ministerio de Salud y Protección Social; 2020. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Ministerio/Institucional/Procesos%20y%20procedimientos/PSS03.pdf>.
 62. Organización Mundial de la Salud. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Ginebra: OMS; 2020. Disponible en: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>.
 63. Mao R, Qiu Y, He JS, Tan JY, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5 (7): 667-678. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30126-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30126-6).
 64. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2020; 58 (7): 1021-1028. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0369>.
 65. Riedel S. Predicting bacterial versus viral infection, or none of the above: current and future prospects of biomarkers. *Clin Lab Med* 2019; 39 (3): 453-472. <https://doi.org/10.1016/j.cl.2019.05.011>.
 66. Hamade B, Huang DT. Procalcitonin: Where are we now? *Crit Care Clin* 2020; 36 (1): 23-40. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2019.08.003>.
 67. Kamat IS, Ramachandran V, Eswaran H, Guffey D, et al. Procalcitonin to Distinguish Viral From Bacterial Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2020; 70 (3): 538-542. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz545>.
 68. Liu F, Li L, Xu M, Wu J, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol* 2020; 127: 104370. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104370>.
 69. Ma L, Wang W, Le Grange JM, Wang X, et al. Coinfection of SARS-CoV-2 and Other Respiratory Pathogens. *Infect Drug Resist* 2020; 13: 3045-3053. <https://doi.org/10.2147/IDR.S267238>.
 70. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: antibiotics for pneumonia in adults in hospital. Reino Unido: NICE; 2020. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng173/resources/covid19-rapid-guideline-antibiotics-for-pneumonia-in-adults-in-hospital-pdf-66141959536069>.
 71. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111 (12): 1805-1812. <https://doi.org/10.1172/JCI18921>.
 72. Xu YH, Dong JH, An WM, Lv XY, et al. Clinical and computed tomographic imaging features of novel coronavirus pneumonia caused by SARS-CoV-2. *J Infect* 2020; 80 (4): 394-400. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.017>.
 73. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med* 2020; 58 (7): 1131-1134. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0198>.
 74. Lubell Y, Blacksell SD, Dunachie S, Tanganuchitcharnchai A, et al. Performance of C-reactive protein and procalcitonin

- to distinguish viral from bacterial and malarial causes of fever in Southeast Asia. *BMC Infect Dis* 2015; 15: 511. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1272-6>.
75. Bereciartua E, Mar C, Capelastegui A, España PP, et al. Proteína C reactiva, procalcitonina y proadrenomedulina en la evolución de neumonías hospitalizadas. *Rev Lab Clin* 2011; 4 (1): 23-29. <https://doi.org/10.1016/j.labcli.2010.11.008>.
 76. Havelka A, Sejersen K, Venge P, Pauksens K, et al. Calprotectin, a new biomarker for diagnosis of acute respiratory infections. *Sci Rep* 2020; 10 (1): 4208. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61094-z>.
 77. Silvin A, Chapuis N, Dunsmore G, Goubet AG, et al. Elevated calprotectin and abnormal myeloid cell subsets discriminate severe from mild COVID-19. *Cell* 2020; 182 (6): 1401-1418.e18. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.002>
 78. Zav'yalov VP, Hämäläinen-Laanaya H, Korpela TK, Wahlroos T. Interferon-inducible myxovirus resistance proteins: potential biomarkers for differentiating viral from bacterial infections. *Clin Chem* 2019; 65 (6): 739-750. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2018.292391>.
 79. National Institutes of Health. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. E.U.A.: NIH; 2020. Disponible en: <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/archive/covid19treatmentguidelines-08-27-2020.pdf>.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.