

## PUBLICACIÓN ANTICIPADA

### Publicación anticipada

El Comité Editor de la Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo aprobó para publicación este manuscrito, teniendo en cuenta la revisión de pares que lo evaluaron y levantamiento de observaciones. Se publica anticipadamente en versión pdf en forma provisional con base en la última versión electrónica del manuscrito, pero sin que aún haya sido diagramado ni se le haya hecho la corrección de estilo. Siéntase libre de descargar, usar, distribuir y citar esta versión preliminar tal y como lo indicamos, pero recuerde que la versión electrónica final y en formato pdf pueden ser diferentes.

### Advance publication

The Editorial Committee of the Journal Cuerpo Medico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo approved this manuscript for publication, taking into account the peer review that evaluated it and the collection of observations. It is published in advance in a provisional pdf version based on the latest electronic version of the manuscript, but without it having been diagrammed or style corrected yet. Feel free to download, use, distribute, and cite this preliminary version as directed, but remember that the final electronic and pdf versions may differ.

**Citación provisional** /Coaguila Cusicanqui LA, León-Figueroa DA, Cavero Reyes YL, Montenegro Sialer AL, Pisfil Nanfuñay DI, Saldarriaga Sandoval LJ, Barboza JJ, Rodríguez-Morales AJ. Terapia de antibióticos en hospitalizados por COVID-19: Revisión sistemática con metaanálisis. Rev. Cuerpo Med. HNAAA [Internet]. 6 de octubre de 2022 [citado 6 de octubre de 2022];15(Supl. 1). DOI: [10.35434/rcmhnaaa.2022.15Supl.%201.1651](https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2022.15Supl.%201.1651)

Recibido / 22/08/2022

Aceptado / 24/09/2022

Publicación en Línea / 06/10/2022



**Terapia de antibióticos en hospitalizados por COVID-19: Revisión sistemática con meta-análisis.****Antibiotic therapy in hospitalized patients with COVID-19: A Systematic review and meta-Analyses.**

Luis A. Coaguila Cusicanqui <sup>1</sup>, Darwin A. León-Figueroa <sup>1,b</sup>, Yuriko L. Cavero Reyes <sup>2</sup>, Ariana L. Montenegro Sialer <sup>1,b</sup>, Danitza I. Pisfil Nanfuñay <sup>3,b</sup>, Lilia Jannet Saldarriaga Sandoval <sup>4</sup>, Joshuan J. Barboza <sup>5,a</sup>; Alfonso J. Rodriguez-Morales <sup>6,7,8,9</sup>

<sup>1</sup> Facultad de Medicina Humana, Universidad de San Martín de Porres, Chiclayo, Perú.

<sup>2</sup> Escuela de Post Grado, Universidad San Martín de Porres, Lima, Peru.

<sup>3</sup> Facultad de Medicina Humana, Universidad Señor de Sipán, Chiclayo, Peru.

<sup>4</sup> Universidad Nacional de Tumbes, Tumbes, Perú

<sup>5</sup> Vicerrectorado de Investigación, Universidad Norbert Wiener, Lima, Peru

<sup>6</sup> Grupo de Investigación Biomedicina, Faculty of Medicine, Fundación Universitaria Autónoma de las Américas, Pereira, Risaralda, Colombia.

<sup>7</sup> Institución Universitaria Visión de las Américas, Pereira, Risaralda, Colombia

<sup>8</sup> Master of Clinical Epidemiology and Biostatistics, Universidad Científica del Sur, Lima, Peru

<sup>9</sup> School of Medicine, Universidad Privada Franz Tamayo (UNIFRANZ), Cochabamba, Bolivia

a. Maestría en Investigación Epidemiológica

b. Estudiante de Medicina Humana.

Luis A. Coaguila Cusicanqui: <https://orcid.org/0000-0001-7099-4563>

[luis\\_angel1501@hotmail.com](mailto:luis_angel1501@hotmail.com)

Darwin A. León-Figueroa: <https://orcid.org/0000-0001-7267-0204>

[darwin\\_leon@usmp.pe](mailto:darwin_leon@usmp.pe)

Yuriko L. Cavero Reyes: <https://orcid.org/0000-0001-9580-0091>

[cavero\\_ry@hotmail.com](mailto:cavero_ry@hotmail.com)

Ariana L. Montenegro Sialer: <https://orcid.org/0000-0003-4939-6977>

[ariana\\_montenegro@usmp.pe](mailto:ariana_montenegro@usmp.pe)

Danitza I. Pisfil Nanfuñay: <https://orcid.org/0000-0002-8917-5581>

[pisfildanitza@gmail.com](mailto:pisfildanitza@gmail.com)

Lilia Jannet Saldarriaga Sandoval: <https://orcid.org/0000-0002-1773-6669>

[liyasa45@hotmail.com](mailto:liyasa45@hotmail.com)

Joshuan J. Barboza: <https://orcid.org/0000-0002-2896-1407>

[jbarbozameca@relaped.com](mailto:jbarbozameca@relaped.com)

Alfonso J. Rodriguez-Morales: <https://orcid.org/0000-0001-9773-2192>

[alfonso.rodriguez@uam.edu.co](mailto:alfonso.rodriguez@uam.edu.co)

**Financiamiento:** Ninguno

**Conflictos de interés:** No existen conflictos de interés

**Contribuciones de los autores:** Conceptualización, L.A.C.C. y D.A.L.F.; metodología, J.J.B., A.L.M.S. y Y.L.C.R.; software, D.I.P.N. y L.J.S.; validación, L.A.C.C., J.J.B. y A.J.R.M.; análisis formal, D.A.L.F. y L.A.C.C.; investigación, J.J.B., A.J.R.M. y

D.A.L.F.; recursos, J.J.B., A.J.R.M., A.L.M.S. y L.A.C.C.; conservación de datos, L.A.C.C.; redacción-borrador original, L.A.C.C., Y.L.C.R., A.L.M.S., D.I.P.N. y L.J.S.; redacción-revisión y edición, J.J.B., A.J.R.M., L.A.C.C. y D.A.L.F.; visualización, A.L.M.S.; supervisión, L.A.C.C.; administración del proyecto, L.A.C.C., D.I.P.N. y L.J.S. Todos los autores han leído y aceptado la versión final del manuscrito.

**Correspondencia:**

Joshuan J. Barboza-Meca

E-mail : [jbarbozameca@relaped.com](mailto:jbarbozameca@relaped.com)

Dirección: Juan del Corral 937. El Bosque, Trujillo, Perú Tel. +51 992108520



## RESUMEN

**Introducción:** El objetivo del estudio está basado en determinar si el uso de antibiótico terapia empírica aumenta el riesgo de muerte en los pacientes adultos mayores de 18 años hospitalizados con COVID-19. **Métodos:** Se realizó una revisión sistemática y meta-análisis, para lo cual se tomó en cuenta estudios retrospectivos y prospectivos. Para la búsqueda sistemática se usaron las bases de datos electrónicas Medline/PubMed, Embase, LILACS y CINAHL en el periodo de diciembre 2019 a mayo del 2021. Se calcularon los Odds Ratio y los intervalos de confianza al 95% utilizando el efecto aleatorio, en función de que exista o no heterogeneidad, se elaboró el gráfico de Funnel Plot para evaluar el riesgo de sesgo. **Resultados:** Se localizaron 528 artículos, que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, se evaluó la elegibilidad de los textos completos de 90 estudios, de los cuales se tuvo como resultado 10 artículos. El Odds Ratio de los 10 estudios es de 1,55(1,20-2,01), a favor del no uso de antibióticos, con un I2 de heterogeneidad entre los estudios del 50%, y la antibiótico terapia empírica guiada con procalcitonina < 0,5 ng/dl el Odds Ratio fue de 28,99 (10,17-82,64) con un I2 de heterogeneidad del 0%. **Conclusión:** Los resultados nos indican que al administrar el antibiótico sin evidencia de datos microbiológicos aumenta la mortalidad en dichos pacientes y al contrario el no usar antibiótico terapia empírica reduce la mortalidad en los pacientes infectados con COVID-19 graves que llegaron a los hospitales.

**Palabras clave:** Antibiótico; Terapia empírica; Hospitalización; COVID-19 (DeCS).

## ABSTRACT

**Introduction:** The aim of the study is based on determine whether the use of empirical antibiotic therapy increases the risk of death in adult patients older than 18 years hospitalized with COVID-19. **Material and Methods:** A systematic review and meta-analysis were performed, taking into account retrospective and prospective studies. The electronic databases Medline/PubMed, Embase, LILACS, and CINAHL were used for the systematic search in the period from December 2019 to May 2021. Odds Ratio and 95% confidence intervals were calculated using the random effect, depending on whether or not heterogeneity exists, the Funnel Plot graph was elaborated to assess the risk of bias. **Results:** 528 articles were located, which met the inclusion and exclusion criteria, and the eligibility of the full texts of 90 studies was evaluated, resulting in 10 articles. The Odds Ratio of the 10 studies is 1.55 (1.20-2.01), in favor of the non-use of antibiotics, with an I2 of heterogeneity between studies of 50%, and the empirical antibiotic therapy guided with procalcitonin < 0.5 ng/dl the Odds Ratio was 28.99 (10.17-82.64) with an I2 of heterogeneity of 0%. **Conclusion:** The results indicate that administering antibiotics without evidence of microbiological data increases mortality in these patients and, on the contrary, not using empirical antibiotic therapy reduces mortality in patients infected with severe COVID-19 who arrived at the hospital.

**Keywords:** Antibiotic; Empiric therapy; Hospitalization; COVID-19 (DeCS).

## INTRODUCCIÓN

La Enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19) se ha extendido a nivel mundial [1], convirtiéndose en una pandemia de larga duración [2,3]. Hasta el 7 de septiembre de 2022, la Organización Mundial de Salud (OMS) ha reportado más de 603 millones casos confirmados de COVID-19, incluyendo más de 6 millones de muertes a nivel mundial [4].

La COVID-19 es una enfermedad infecciosa causada por el virus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) perteneciente a la familia de los coronavirus [5], esto infectan a seres humanos y algunos animales [6]. La infección de COVID-19 se identificó por primera vez en China a finales de 2019, por la rápida propagación de casos a nivel mundial, la OMS declaró como pandemia el 11 de marzo de 2020 [7]. La COVID-19 a generado un grave problema de salud pública que ha traído consigo una mortalidad alarmante, a pesar de los esfuerzos de la ciencia por llegar a comprender el mecanismo de este virus, no se han hallado resultados alentadores [8].

En consecuencia, en su mayoría en un 80% de los casos, sólo produce síntomas leves respiratorios y los pacientes se recuperan de la enfermedad sin necesidad de recibir tratamiento hospitalario [9]. Alrededor del 15% desarrollan una enfermedad grave y requieren oxígeno y el 5% llegan a un estado crítico y precisan cuidados intensivos [10].

Al inicio de la pandemia no existía vacuna ni medicamento antiviral específico desarrollado para prevenir o tratar la COVID 19 [11]. Sin embargo, los afectados deben recibir atención médica para aliviar los síntomas. Las personas que presentan casos graves de la enfermedad deben ser hospitalizadas, las que eran tratadas con medicamentos diversos para la sintomatología específica [12].

Frente a esto, se han buscado distintos tratamientos empíricos que ayuden a evitar la evolución de la enfermedad, y por ende su desenlace fatal. Entre ellos se encuentran los antibióticos, que, si bien es cierto, está justificado su uso cuando existen infecciones bacterianas secundarias o coinfecciones asociadas, las que suelen presentarse durante la hospitalización, mayormente provocadas por la intubación en la ventilación mecánica u otros procesos invasivos [13]. Sin embargo, cuando los antibióticos son administrados de forma empírica sin tener resultados de cultivos bacterianos, esto puede ser más perjudiciales que beneficiosos, tal como lo muestra el estudio de Xiabo et al., en el que fallecieron 30 pacientes de los 49 que recibieron antibióticos [14].

A pesar de que el uso de antibióticos no es efectivo para el tratamiento de la covid-19, estos fármacos se prescriben en pacientes con sospecha o infección confirmada por SARS-CoV-2 ante la dificultad de descartar una coinfección o una infección bacteriana secundaria. Esta situación es preocupante dado el potencial uso excesivo de antibióticos y el posible daño asociado a la resistencia bacteriana.

Durante estos tres años de pandemia, los antibióticos se han prescrito masivamente debido a la falta de conocimiento sobre el virus y la falta de directrices para su manejo [15]. Recientemente el estudio de Pettit NN, et al. reportó que la prescripción generalizada de antibióticos empíricos para una posible neumonía bacteriana no está bien respaldada por la literatura disponible con respecto a las coinfecciones en el contexto de COVID-19 [16].

El objetivo de esta revisión sistemática y meta-análisis es determinar si el uso de antibióticos de forma empírica aumenta el riesgo de muerte en pacientes adultos mayores de 18 años hospitalizados con COVID -19, tomando como unidad de estudio a pacientes sobrevivientes y no sobrevivientes, en un tiempo determinado.



## MATERIALES Y MÉTODOS.

### *Protocolo*

Este protocolo sigue las recomendaciones establecidas por la declaración Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) [17], y ha sido reportado en la base de datos International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) (CRD42021265425) [18]. Para la formulación de la pregunta de investigación [19], se estructuró en el formato del acrónimo PICO (población, intervención, comparación y resultado), definiendo como Población: Pacientes hospitalizados por COVID-19; Intervención: Antibióticos; Comparación: Supervivientes y no supervivientes; Resultado: mortalidad. Para identificar el problema, se adoptó la siguiente pregunta guía: ¿Aumenta el uso de antibióticos de forma empírica el riesgo de muerte en pacientes adultos mayores de 18 años hospitalizados con COVID - 19? El resultado importante evaluado fue la mortalidad, expresada en el uso empírico de antibióticos en sobrevivientes y no sobrevivientes, se realizó un análisis de subgrupos en los reportes de uso de antibióticos más utilizados, como resultado secundario se evaluaron los resultados de la procalcitonina en sobrevivientes y no sobrevivientes que utilizaron terapia antibiótica.

### *Criterios de elegibilidad*

Los criterios de inclusión evaluados para el estudio fueron Estudios clínicos con una población entre 18 y 65 años de edad; Estudios clínicos en pacientes hospitalizados infectados por COVID-9 con uso de antibióticos; Estudios retrospectivos y prospectivos como estudios de casos y controles y de cohortes; Estudios de ensayos clínicos; Estudios clínicos que detallen los datos y la intervención antibiótica; Estudios clínicos con un resumen que detalle los datos de la intervención y estudios de series de casos.

Los criterios de exclusión fueron: duplicación de estudios; estudios preliminares; cartas al editor, revisiones sistemáticas, editoriales y artículos que no informan de los resultados de mortalidad o supervivencia.

### *Fuentes de información y estrategia de búsqueda*

Para la búsqueda bibliográfica, se utilizaron registros científicos que fueron recuperados a través de una búsqueda sistemática de varios buscadores científicos en las bases de datos electrónicas MEDLINE /PubMed (National Library of Medicine y National Institutes of Health), EMBASE (Excerpta Medica dataBASE), LILACS (Latin American and Caribbean Health Sciences Literature), CINAHL (Cumulative Index of Nursing Sciences Literature), la biblioteca de revisión del Registro Central Cochrane de Ensayos Controlados, en el período comprendido entre diciembre de 2019 y mayo de 2021. La estrategia de búsqueda para cada base de datos se elaboró utilizando los siguientes términos: "Antibiótico", "terapia", "hospitalización" y "COVID-19". Las búsquedas se completaron en el período de diciembre de 2019 a mayo de 2021 y cuatro investigadores diferentes evaluaron de forma independiente los resultados de la búsqueda.

### *Selección de estudios:*

Tres investigadores (L.A.C.C., Y.L.C.R., A.L.M.S.) crearon una base de datos a partir de las búsquedas electrónicas, que se gestionaron con el software de gestión adecuado



(EndNote) y se eliminaron los duplicados. A continuación, a través de Rayyan QCRI (<https://rayyan.qcri.org/>), cuatro investigadores (D.A.L.F., D.I.P.N., L.J.S.S. y A.L.M.S.) llevaron a cabo el proceso de cribado, analizando independientemente los títulos y resúmenes aportados por la búsqueda, eligiendo aquellos que parecían cumplir los criterios de inclusión y, en su caso, evaluando el texto completo. En caso de desacuerdo, los investigadores discutirán hasta llegar a un consenso; en caso de desacuerdo, se invitó a un tercer investigador a la discusión para ayudar a resolverlo. Los autores de la revisión por pares (J.J.B., A.J.R.M.) revisaron los informes de texto completo y analizaron los criterios de inclusión para tomar una decisión.

#### *Data collection process and data items:*

En una hoja de cálculo de Microsoft Excel, cuatro investigadores extrajeron de forma independiente los datos de los estudios seleccionados. Se extrajeron los siguientes datos de los estudios seleccionados: datos del autor, fecha de publicación, diseño del estudio, país, número de participantes, edad, número de supervivientes y no supervivientes que recibieron antibióticos, mortalidad y criterios de inclusión y exclusión. Un quinto investigador comprobó la lista de artículos y las extracciones de datos para asegurarse de que no había artículos duplicados o información duplicada y también resolvió las discrepancias sobre la inclusión de los estudios.

#### *Riesgo de sesgo en los estudios individuales*

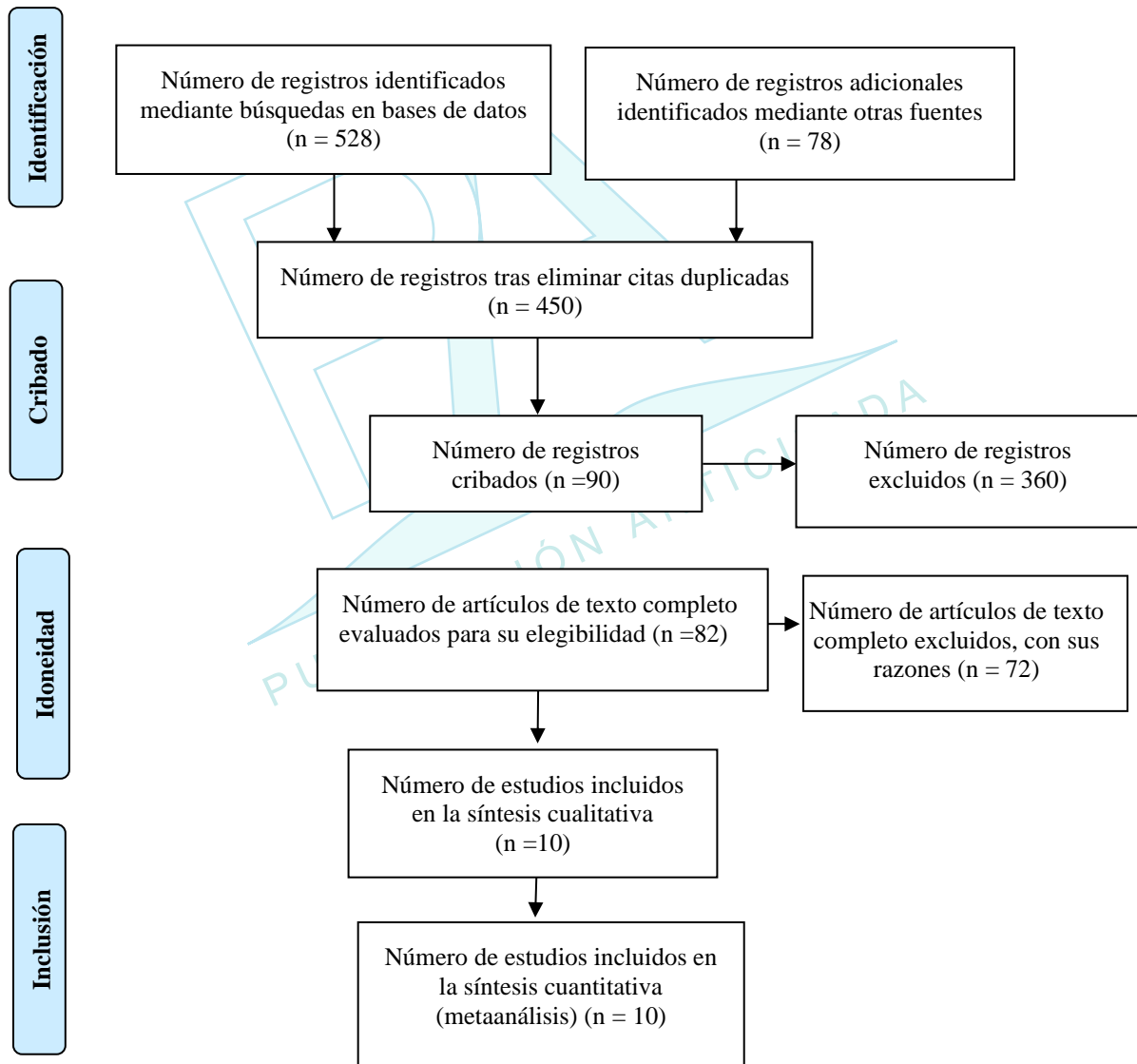
Para evaluar el riesgo de sesgo de publicación, se construyó el gráfico de embudo (funnel plot) mediante el método de Egger. La valoración del riesgo de sesgo fue evaluada de forma independiente por dos autores y verificada por un tercer autor. En caso de desacuerdo, se celebraron reuniones hasta alcanzar un consenso. La calidad de los estudios de cada artículo se evaluó mediante el sistema Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) [20].

#### *Riesgo de sesgo en los estudios individuales*

El análisis estadístico se realizó con el software Review Manager (RevMan) 5.4.1. Se calcularon las odds ratios y los intervalos de confianza del 95% utilizando el efecto aleatorio, en función de si había o no heterogeneidad estadísticamente significativa ( $p < 0,1$ ) en los resultados. Para evaluar la heterogeneidad, se utilizó la prueba Q de Cochran y el estadístico I<sup>2</sup>, de forma que I<sup>2</sup> con IC del 95%. Para la heterogeneidad sustancial se definió el test Q-statistic con una  $p < 0,05$ . El estadístico I<sup>2</sup> oscila entre el 0 y el 100%, el I<sup>2</sup> < 25% determina una baja heterogeneidad, el I<sup>2</sup> del 25-50% una heterogeneidad moderada y el I<sup>2</sup> más del 50% una heterogeneidad sustancial. Estos resultados se muestran en un gráfico forest plot.

## RESULTADOS

Con la estrategia de búsqueda se identificó 528 artículos. Después eliminar los duplicados y los estudios claramente irrelevantes, se evaluó la elegibilidad de los textos completos de 90 estudios. De los cuales 10 estudios informaron los resultados de interés para valorar el uso de antibióticos en sobrevivientes y no sobrevivientes en pacientes hospitalizados con COVID 19 [13,14,21–28]. Se incluyó un total de 3741 pacientes para el análisis final como se muestra en la Figura 1.



**Figura 1.** El diagrama de flujo PRISMA del proceso de búsqueda y selección de artículos.

En la tabla N°1 se muestra los diez estudios incluidos en el metaanálisis, de los cuales 6 estudios fueron de China, dos estudios de Estados Unidos, un estudio de Francia y un estudio de España. Ocho estudios fueron retrospectivos y solo dos estudios fueron prospectivos. Entre los 10 estudios se incluyeron un total de 3,505 participantes.

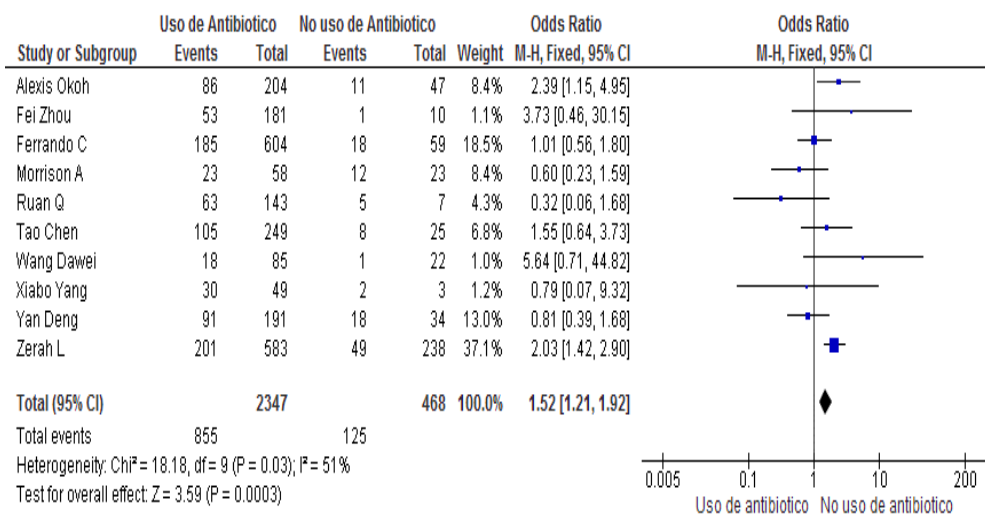
**Tabla 1.** Características de los estudios incluidos.

Autor	País	Tamaño de muestra	Tipo de estudio	Uso de Antibióticos	
				Sobrevivientes	No sobrevivientes
Chen T (2020)[22]	Wuhan, China	799	Cohortes	144	105
Deng Y (2020)[23]	China	225	Retrospectivo Prospectivo Multicéntrico Cohorte	100	91
Ferrando C (2020) [24]	España	663	Retrospectivo observacional	419	185
Yang X (2020) [14]	China	52	Retrospectivo multicéntrico Cohorte	19	30
Zhou F (2020)[13]	China	191	Retrospectivo multicéntrico Cohorte	128	53
Morrison A (2020)[25]	Estados Unidos	81	Retrospectivo Cohorte	35	23
Okoh A (2020) [26]	Estados Unidos	416	Retrospectivo Cohorte	118	86
Ruan Q (2020) [21]	China	150	multicéntrico retrospectivo Serie de casos	80	63
Wang D (2020)[27]	China	107	retrospectivo Retrospectivo multicéntrico Cohorte	67	18
Zerah L (2021)[28]	Francia	821	Retrospectivo multicéntrico Cohorte	382	201

En el gráfico 1, se muestra que los estudios incluidos en el metaanálisis donde reportan el uso de antibiótico terapia empírica se asoció con mortalidad con un OR 1,55(1,20-2,01), a favor del no uso de antibióticos, es decir la mortalidad disminuye con el no uso de antibióticos, con un I2 de heterogeneidad entre los estudios del 50%

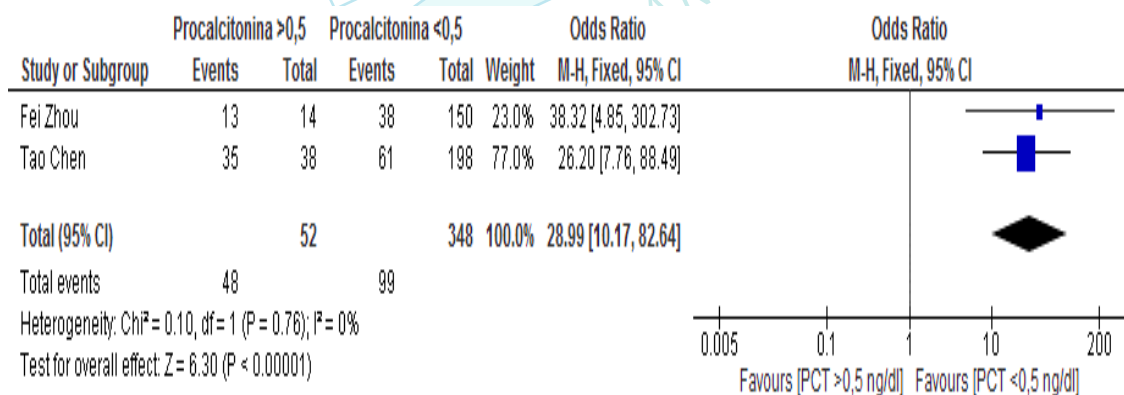
Al realizar un análisis de subgrupos, donde se incluyeron los estudios que reportan como uso de antibiótico terapia empírica ceftriaxona, el OR 1,43(0,87-2,35). Aquí no hubo una diferencia significativa en asociación a la mortalidad.

El consolidado total de todos los estudios incluidos tuvo un OR 1,52(1,21-1,92), donde hubo una significativa reducción de la mortalidad con el no uso de antibiótico terapia empírica, con un I2 de heterogeneidad entre los estudios del 51%.



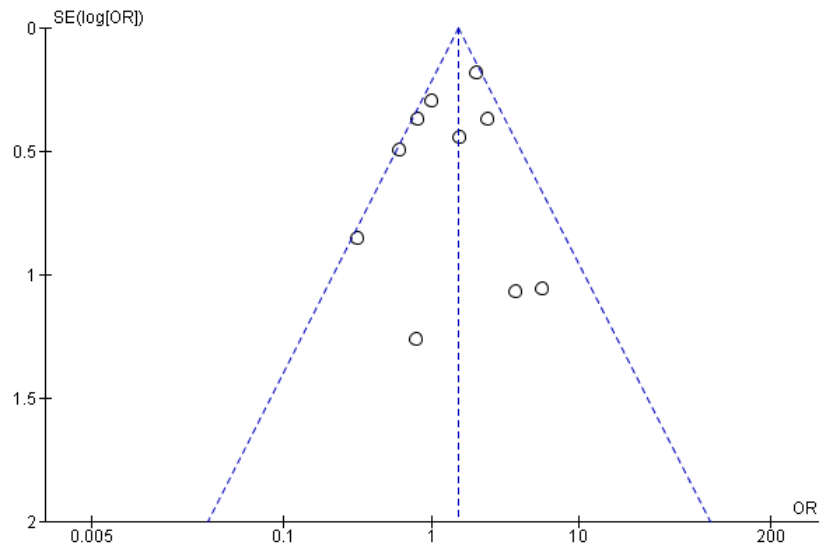
**Gráfico 1.** Riesgo del uso de antibiótico y no uso de antibióticos Primer Desenlace.

En el gráfico 2, se incluyen los estudios que reportan el uso de antibióticos con la medición de procalcitonina. Los resultados señalan que la antibiótico terapia empírica guiada con procalcitonina  $< 0,5$  ng/dl tuvo una reducción de la mortalidad con un OR 28,99 (10,17-82,64). El metaanálisis tuvo un I2 de heterogeneidad del 0%.



**Gráfico 2.** Riesgo del uso de antibióticos con Procalcitonina  $<0,5$ .

En el gráfico 3, se muestra el Funnel Plot de todos los estudios incluidos en el metaanálisis, donde se puede observar el riesgo de sesgo en los estudios, la línea central representa el OR ponderado y las laterales el intervalo de confianza 95%.



**Gráfico 3.** Funnel Plot de los estudios incluidos en el Metaanálisis

PUBLICACIÓN ANTICIPADA

## DISCUSIÓN

En esta revisión y metaanálisis se analizaron 10 estudios de cohortes relacionados con el uso de antibiótico terapia empírica en pacientes con sepsis por COVID-19.

Algunos reportes a nivel mundial muestran que era una tendencia el uso de antibióticos en pacientes graves con COVID-19 que llegaban a los hospitales en busca de mayor atención médica, en muchos de ellos la decisión de terapéutica fue sin resultados de cultivos, teniendo en cuenta los resultados de algunos marcadores inflamatorios como leucocitosis, proteína C reactiva y procalcitonina [29].

Según la Campaña "Sobrevivir a la sepsis", el uso de antibiótico terapia empírica es recomendado en pacientes infectados con COVID-19 que por la hipoxemia severa son intubados y conectados a ventilación mecánica, siendo esta una recomendación débil [30].

Los estudios seleccionados demuestran claramente que el no usar antibiótico terapia empírica reduce la mortalidad en pacientes infectados con COVID-19 graves que llegaron a los hospitales, esto nos hace pensar en el uso juicioso que debe existir al indicar un antibiótico sin resultados de cultivos, observando las características clínicas de los pacientes. De la misma manera, el estudio de Liu C, et al. (2021) demostró que La terapia con antibióticos se asoció con una mayor mortalidad y la mayoría de los pacientes no se beneficiaron de los antibióticos, siendo así que el uso empírico de antibióticos puede no tener los resultados positivos esperados [31].

De todos los estudios incluidos en el metaanálisis, el antibiótico más empleado fue la ceftriaxona. Chedid M, *et al.*, (2021) obtuvo que las fluoroquinolonas fueron las más utilizadas, con el 56,8% de los pacientes (213 de 375), seguidas de la ceftriaxona en el 39,5% de los pacientes (148 de 375), luego la azitromicina [32]. Por otro lado, Langford B, *et al.*, (2021), en su metaanálisis, encontró que los grupos de antibióticos más usados fueron las fluoroquinolonas, los macrólidos, los inhibidores de  $\beta$ -lactámicos/ $\beta$ -lactamasas y cefalosporinas [33].

Además, el tener en consideración que marcadores inflamatorios nos pueden ayudar a decidir el uso de antibióticos como es el caso de la Procalcitonina, que se demuestra en el metaanálisis claramente que valores de  $>0,5$  ng/dl reducen la mortalidad ante la toma de decisión de iniciar la terapia antibiótica sin resultado de cultivo. Al momento existen numerosos trabajos al respecto donde los niveles de procalcitonina son tomados en cuenta para iniciar antibióticos con reportes de niveles de hasta menos de  $0,5$  ng/dl [34–37].

Lo que sí está claro y cada vez más relevante es que la evolución de los pacientes con incremento de los niveles de procalcitonina, no solamente nos puede indicar el crecimiento bacteriano, sino también el aumento de la disfunción orgánica que aumenta la mortalidad en pacientes críticamente enfermos. Es así que, Zheng Z, *et al.*, (2021) en su revisión sistemática y metaanálisis obtuvo que cuando el indicador de laboratorio del paciente muestra PCT  $> 0,5$  ng/mL, existe un mayor riesgo de progresión a enfermedad crítica [38].

De la misma manera, el metaanálisis de Huang I, *et al.*, (2020) mostró que una procalcitonina elevada se asocia con una mayor mortalidad y COVID-19 grave [39].

Las limitaciones del presente trabajo son el reducido número estudios actualmente publicados, la falta de homogeneidad entre los protocolos ante una nueva enfermedad, así como que la muestra en los estudios puede estar subnotificada y sería necesario

comparar el método diagnóstico bacteriológico consistente y una prueba específica de los datos aportados por los estudios en relación a análisis de terapia antibiótica

En resumen, el uso de antibióticos de manera empírica para tratamiento de la prevalencia de la infección bacteriana concomitante de los pacientes COVID -19 requiere de la selección de los antibióticos, por lo tanto, evaluar el riesgo beneficio de su uso con métodos diagnósticos precisos, a fin de determinar la infección y evitar la resistencia a los antibióticos y riesgos a la salud de los pacientes.

El siguiente metaanálisis nos muestra que el uso de antibiótico de forma empírica en pacientes hospitalizados con COVID -19 muestran un riesgo de aumento en la mortalidad y también se encontró que la procalcitonina  $>0,5\text{ng/dl}$  en pacientes que se les administró antibiótico terapia empírica evidenciaron reducción de la mortalidad.

El presente estudio de revisión sistemática y metaanálisis presenta algunas limitaciones. En primer lugar, la búsqueda bibliográfica extensa y sistemática que se realizó en cada una de las bases de datos no logró encontrar estudios de manera específica que aborden la terapia de antibióticos en hospitalizados por COVID-19, esto es respaldado por el hecho que inicialmente la COVID-19 era una enfermedad en estudio y en desarrollo de evidencia científica. En segundo lugar, debido a las actualizaciones de la información sobre la COVID-19, hay estudios originales que han sido publicados y que no fueron abordados en nuestra revisión sistemática y meta-análisis.

PUBLICACIÓN ANTICIPADA

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Poudel S, Ishak A, Perez-Fernandez J, Garcia E, León-Figueroa DA, Romaní L, et al. Highly mutated SARS-CoV-2 Omicron variant sparks significant concern among global experts – What is known so far? *Travel Med Infect Dis* 2022;45:102234. <https://doi.org/10.1016/J.TMAID.2021.102234>.
- [2] Tsang HF, Chan LWC, Cho WCS, Yu ACS, Yim AKY, Chan AKC, et al. An update on COVID-19 pandemic: the epidemiology, pathogenesis, prevention and treatment strategies. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2021;19:877–88. <https://doi.org/10.1080/14787210.2021.1863146>.
- [3] Rodriguez-Morales AJ, León-Figueroa DA, Romaní L, McHugh TD, Leblebicioglu H. Vaccination of children against COVID-19: the experience in Latin America. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2022;21:1–5. <https://doi.org/10.1186/S12941-022-00505-7/FIGURES/1>.
- [4] WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data n.d. <https://covid19.who.int/> (accessed July 14, 2022).
- [5] Rahman S, Montero MTV, Rowe K, Kirton R, Kunik F. Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: a review of current evidence. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2021;14:601–21. <https://doi.org/10.1080/17512433.2021.1902303>.
- [6] Khan M, Adil SF, Alkathlan HZ, Tahir MN, Saif S, Khan M, et al. COVID-19: A Global Challenge with Old History, Epidemiology and Progress So Far. *Molecules* 2020;26. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES26010039>.
- [7] Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses* 2020;12. <https://doi.org/10.3390/V12040372>.
- [8] Atzrodt CL, Maknojia I, McCarthy RDP, Oldfield TM, Po J, Ta KTL, et al. A Guide to COVID-19: a global pandemic caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2. *FEBS J* 2020;287:3633–50. <https://doi.org/10.1111/FEBS.15375>.
- [9] Párraga Martínez I, Pérula de Torres LA, González Lama J, Jiménez García C, Sánchez Montero R, Rider Garrido F. [Clinical and epidemiological characteristics of SARS-CoV-2 infections in family physicians: A case-control study]. *Aten Primaria* 2021;53. <https://doi.org/10.1016/J.APRIM.2020.12.001>.
- [10] Ramón M, Abreu P, Jesús Gómez Tejeda J, Alejandro R, Guach D. Clinical-epidemiological characteristics of COVID-19. *Revista Habanera de Ciencias Médicas* 2020:1–15.
- [11] Sreepadmanabh M, Sahu AK, Chande A. COVID-19: Advances in diagnostic tools, treatment strategies, and vaccine development. *J Biosci* 2020;45. <https://doi.org/10.1007/S12038-020-00114-6>.
- [12] Safiabadi Tali SH, LeBlanc JJ, Sadiq Z, Oyewunmi OD, Camargo C, Nikpour B, et al. Tools and Techniques for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)/COVID-19 Detection. *Clin Microbiol Rev* 2021;34. <https://doi.org/10.1128/CMR.00228-20>.
- [13] Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).



- [14] Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020;8:475–81. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).
- [15] Rosca A, Balcaen T, Michaud A, Lanoix JP, Moyet J, Marcq I, et al. Mortality risk and antibiotic use for COVID-19 in hospitalized patients over 80. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2022;146:112481. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPHA.2021.112481>.
- [16] Pettit NN, Nguyen CT, Lew AK, Bhagat PH, Nelson A, Olson G, et al. Reducing the use of empiric antibiotic therapy in COVID-19 on hospital admission. *BMC Infect Dis* 2021;21:1–7. <https://doi.org/10.1186/S12879-021-06219-Z/TABLES/2>.
- [17] Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372. <https://doi.org/10.1136/BMJ.N71>.
- [18] Hu H, Ji Z, Feng C, Pang W, Chen Z, Zhang J, et al. PROSPERO's systematic review protocols of traditional Chinese medicine for COVID-19: An overview. *Integr Med Res* 2021;10. <https://doi.org/10.1016/J.IMR.2021.100774>.
- [19] Cañón M, Buitrago-Gómez Q. The Research Question in Clinical Practice: A Guideline for Its Formulation. *Revista Colombiana de Psiquiatría (English Ed)* 2018;47:193–200. <https://doi.org/10.1016/J.RCP.2016.06.004>.
- [20] Aguayo-Albasini JL, Flores-Pastor B, Soria-Aledo V. Sistema GRADE: clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación. *Cir Esp* 2014;92:82–8. <https://doi.org/10.1016/J.CIRESP.2013.08.002>.
- [21] Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020;46:846–8. <https://doi.org/10.1007/S00134-020-05991-X>.
- [22] Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020;368. <https://doi.org/10.1136/BMJ.M1091>.
- [23] Deng Y, Liu W, Liu K, Fang YY, Shang J, Zhou L, et al. Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 in Wuhan, China: a retrospective study. *Chin Med J (Engl)* 2020;133:1261–7. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000824>.
- [24] Ferrando C, Mellado-Artigas R, Gea A, Arruti E, Aldecoa C, Bordell A, et al. Características, evolución clínica y factores asociados a la mortalidad en UCI de los pacientes críticos infectados por SARS-CoV-2 en España: estudio prospectivo, de cohorte y multicéntrico. *Rev Esp Anestesiología Reanimación* 2020;67:425. <https://doi.org/10.1016/J.RENDAR.2020.07.003>.
- [25] Morrison AR, Johnson JM, Griebel KM, Jones MC, Stine JJ, Hencken LN, et al. Clinical characteristics and predictors of survival in adults with coronavirus disease 2019 receiving tocilizumab. *J Autoimmun* 2020;114. <https://doi.org/10.1016/J.JAUT.2020.102512>.
- [26] Okoh AK, Sossou C, Dangayach NS, Meledathu S, Phillips O, Raczek C, et al. Coronavirus disease 19 in minority populations of Newark, New Jersey. *Int J*

- Equity Health 2020;19:1–8. <https://doi.org/10.1186/S12939-020-01208-1/TABLES/2>.
- [27] Wang D, Yin Y, Hu C, Liu X, Zhang X, Zhou S, et al. Clinical course and outcome of 107 patients infected with the novel coronavirus, SARS-CoV-2, discharged from two hospitals in Wuhan, China. *Crit Care* 2020;24. <https://doi.org/10.1186/S13054-020-02895-6>.
- [28] Zerah L, Baudouin É, Pépin M, Mary M, Krypciak S, Bianco C, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of 821 Older Patients With SARS-Cov-2 Infection Admitted to Acute Care Geriatric Wards. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2021;76:E4–12. <https://doi.org/10.1093/GERONA/GLAA210>.
- [29] Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis* 2020;71:2459–68. <https://doi.org/10.1093/CID/CIAA530>.
- [30] Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* 2020;46:854–87. <https://doi.org/10.1007/S00134-020-06022-5>.
- [31] Liu C, Wen Y, Wan W, Lei J, Jiang X. Clinical characteristics and antibiotics treatment in suspected bacterial infection patients with COVID-19. *Int Immunopharmacol* 2021;90. <https://doi.org/10.1016/J.INTIMP.2020.107157>.
- [32] Chedid M, Waked R, Haddad E, Chetata N, Saliba G, Choucair J. Antibiotics in treatment of COVID-19 complications: a review of frequency, indications, and efficacy. *J Infect Public Health* 2021;14:570–6. <https://doi.org/10.1016/J.JIPH.2021.02.001>.
- [33] Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Soucy JPR, Westwood D, et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2021;27:520–31. <https://doi.org/10.1016/J.CMI.2020.12.018>.
- [34] Pink I, Raupach D, Fuge J, Vonberg RP, Hoepfer MM, Welte T, et al. C-reactive protein and procalcitonin for antimicrobial stewardship in COVID-19. *Infection* 2021;49:935–43. <https://doi.org/10.1007/S15010-021-01615-8/FIGURES/2>.
- [35] Pérez-Lazo G, Soto-Febres F, Morales-Moreno A, Cabrera-Enríquez JA, Díaz-Agudo J, Rojas-Tovar R, et al. Uso racional de antimicrobianos en tiempos de COVID-19 en Perú: rol de los programas de optimización del uso de antimicrobianos e intervenciones desde el punto de vista de control de infecciones. *Horizonte Médico (Lima)* 2021;21:e1254. <https://doi.org/10.24265/HORIZMED.2021.V21N2.12>.
- [36] Martin AJ, Shulder S, Dobrzynski D, Quartuccio K, Pillinger KE. Antibiotic Use and Associated Risk Factors for Antibiotic Prescribing in COVID-19 Hospitalized Patients. *J Pharm Pract* 2021. <https://doi.org/10.1177/08971900211030248>.
- [37] Beovic B, Dousak M, Ferreira-Coimbra J, Nadrah K, Rubulotta F, Belliato M, et al. Antibiotic use in patients with COVID-19: a “snapshot” Infectious Diseases International Research Initiative (ID-IRI) survey. *J Antimicrob Chemother* 2020;75:3386–90. <https://doi.org/10.1093/JAC/DKAA326>.
- [38] Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect* 2020;81:e16–25. <https://doi.org/10.1016/J.JINF.2020.04.021>.

- [39] Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis* 2020;14. <https://doi.org/10.1177/1753466620937175>.

