

Artículos originales

Impacto de la edad gestacional en la gravedad de la infección por Sars-CoV-2 en personas gestantes, en un hospital del conurbano bonaerense

Leda Guzzi, Sebastián Udry, Rocío Bolardi, Miriam Matera, Adriana Sánchez, María Raquel Rodríguez, Yésica Longueira, Gabriela Turk, Natalia Laufer, Sergio Balbiano

Características clínicas y microbiológicas de infecciones de piel y partes blandas en pacientes pediátricos de dos hospitales de Buenos Aires

Juan Pablo Stagnaro, Sabina Lisarrague, Judith Celina Bernstein, Celia Schell, Eduardo Fortunato, Cecilia Santolin, Erica Moreno, Marisa López, Nora Molina, María Silvia Grenóvero, Mónica Delfina Sparo

¿Cambió la adherencia al lavado de manos en tiempos de SARS-CoV-2?

Mirian Hinojosa, Leda Guzzi, Fabricio Camblor, Martin Christin

Experiencias del personal de salud sobre la implementación de prácticas de protección contra COVID-19 en Argentina

Emmaría Danesi, Tatiana Yael Maltz, Josefina Blanco, Pamela Peyran, Ana Laura Carbajal de la Fuente, Marisa Liliana Fernández



FUNDACIÓN HUÉSPED

sadi
Sociedad Argentina
de Infectología

Comité de Redacción

Directores

Pablo Bonvehí

Sociedad Argentina
de Infectología

Pedro Cahn

Fundación Huésped

Directores adjuntos

Gustavo Lopardo

H. M. Prof. Dr. Bernardo
Houssay

Héctor Pérez

H. G. A. Dr. Juan
A. Fernández

Secretaría de redacción

María Belén Bouzas

Hospital de Infecciosas
F. J. Muñiz

Lautaro de Vedia

Hospital de Infecciosas
F. J. Muñiz

Editor responsable

Kurt Frieder

Fundación Huésped

Coordinación editorial

Laura Efrón

Comité Editor

Jorge Benetucci

Hospital de Infecciosas
F. J. Muñiz

Isabel Cassetti

Centro Médico Helios Salud

Liliana Clara

Hospital Italiano
de Buenos Aires

Ricardo Durlach

Hospital Alemán

Ernesto Efrón

Hospital Británico
de Buenos Aires

Kurt Frieder

Fundación Huésped

Mar Lucas Gómez

Fundación Huésped

María B. Lasala

Hospital de Clínicas
José de San Martín

Ignacio Maglio

Comisión de Ética
y DD.HH. para la
Investigación Biomédica.
Ministerio de Just. Seg.
y DD.HH.

Tomás Orduna

Hospital de Infecciosas
F. J. Muñiz

Daniel Pryluka

H. G. A. Dalmacio
Vélez Sarsfield

Horacio Salomón

INBIRS. Facultad
de Medicina. UBA

Omar Sued

Fundación Huésped

Daniel Stambouliau

FUNCEI

Comité Asesor Científico

Ignacio Aguirre

Javier Altclas

Germán Ambasch

Alicia Arechavala

María Mercedes Ávila

Laura Barcan

Guillermo Benchetrit

Rosa Bologna

Ana Bordenave

Raúl Bortolozzi

Miriam Bruno

Liliana Calanni

Mariana Ceriotto

Bonaventura Clotet,
España

Alejandra Compagnucci,
Francia

Jorge Contarelli

Alejandra Corso

Lucía Daciuk

Daniel David

Marcelo Del Castillo

Carlos Del Rio, Méx/EE. UU.

María Cecilia Dignani

Amado Esposto

Carlos Falistoco

Fabian Fay

Cristina Freuler

Marcelo Galas

Fabiana Garcia

José María Gatell, España

Jorge Gentile

Adriana Giri

Manuel Gómez Carrillo

Silvia González Ayala

Julio González Montaner,
Canadá

Ernesto Iliovich

Abel Jasovich

Jaime Kovensky

Héctor Laplumé

Damián Lavarello

Jorge Levalle

Gabriel Levy Hara

María José López Furst

Florencia Luna

Sergio Lupo

Andrea Mangano

Cristina Miglioranza

Claudia Nagel

Liliana Martínez Peralta

Angel Minguez

José Luis Montes

Alejandra Monticelli

Adrián Morales

Jorge Pérez Ávila, Cuba

Mónica Petracci

Raquel Pemoff

Gastón Picchio, EE. UU

Daniel Podzamczar,
España

Teresita Puentes

Jorge Quarleri

Carlos Remondegui

Viviana Rodríguez

Beatriz Ruibal

Jorge San Juan

Mónica Saracco

Vilma Savy

Luisa Sen

Pablo Scapellato

Daniel Stecher

Liliana Stern

Luis Soto Ramirez, México

Ricardo Teijeiro

Alejandra Valledor

Claudia Vujacich

Carlos Zala

Jorge Zirulnik

SUMARIO

Editoriales

COVID-19, dos años y 458 millones de casos después4

Lautaro De Vedia

Las epidemias en la historia: aprendizajes y límites7

Camila Perochena

Artículos originales

Características clínicas y microbiológicas de infecciones de piel y partes blandas en pacientes pediátricos de dos hospitales de Buenos Aires 10

Juan Pablo Stagnaro, Sabina Lisarrague, Judith Celina Bernstein, Celia Schell, Eduardo Fortunato, Cecilia Santolin, Erica Moreno, Marisa López, Nora Molina, María Silvia Grenóvero, Mónica Delfina Sparo

¿Cambió la adherencia al lavado de manos en tiempos de SARS-CoV-2?20

Mirian Hinojosa, Leda Guzzi, Fabricio Camblor, Martin Christin

Experiencias del personal de salud sobre la implementación de prácticas de protección contra COVID-19 en Argentina31

Emmaría Danesi, Tatiana Yael Maltz, Josefina Blanco, Pamela Peyran, Ana Laura Carbajal de la Fuente, Marisa Liliana Fernández

Impacto de la edad gestacional en la gravedad de la infección por Sars-CoV-2 en personas gestantes, en un hospital del conurbano bonaerense45

Leda Guzzi, Sebastián Udry, Rocío Bolardi, Miriam Matera, Adriana Sánchez, María Raquel Rodríguez, Yésica Longueira, Gabriela Turk, Natalia Laufer, Sergio Balbiano

Artículo de revisión

Eficacia terapéutica y seguridad del tocilizumab en COVID-1955

Eugenia Di Líbero, Carolina Osuna, Marcelo Gañete

Comunicaciones del Comité Editorial72

Muchas gracias

COVID-19, dos años y 458 millones de casos después

Cuando el número 108 de ASEI esté en manos de los lectores, habrán transcurrido más de dos años desde el inicio de la pandemia de COVID-19. En ese período, se registraron en todo el mundo 458 millones de casos y más de 6 millones de muertos. Esta cifra se encuentra muy por debajo de la cantidad de muertes causadas, por ejemplo, por la epidemia de gripe de 1918 (50 millones) o incluso la de sida (40 millones), por no mencionar enfermedades de centurias anteriores, como la peste bubónica, en 1710, con 164 millones de personas fallecidas. No obstante, en un estudio publicado recientemente en el cual se compararon las muertes por cualquier causa entre 2020 y 2021 con las producidas en los 11 años previos, se estimó que la cifra de fallecimientos vinculados con el COVID-19 alcanzó los 18,2 millones, hayan sido estos directa o indirectamente ocasionados por el SARS-CoV-2. Este exceso de mortalidad asociado con el COVID-19 indica que su impacto fue mucho más elevado que lo publicado por las cifras oficiales, al considerar las muertes potencialmente relacionadas con el subdiagnóstico debido a insuficiente cantidad de tests, o a un menor acceso a la salud para la atención de otras enfermedades a raíz de la propia pandemia (1).

La pandemia también tuvo un fuerte impacto en la economía global. Datos del reporte "Perspectivas de la Economía Mundial" (2) señalan que en América Latina y el Caribe, el crecimiento del PBI se prevé en un 2,2% en 2022, un registro lejano al 6,5% alcanzado en 2021. Para los dos próximos años se pronostica un "panorama difícil", con un contexto internacional menos favorable a medida que se ralentice el crecimiento de los principales socios comerciales de la región y se endurezcan las condiciones financieras mundiales. El reporte prevé que por lo menos los dos próximos años los niveles de empleo se mantendrán muy por debajo de los niveles anteriores a la pandemia. La participación de la población activa se mantiene en niveles históricamente bajos, ya que muchos de los que perdieron su empleo o abandonaron el mercado laboral durante la epidemia todavía no han regresado. En este contexto de escasa recuperación laboral, se prevé que el número de personas que viven en la pobreza extrema se mantenga muy por encima de los niveles anterior-

es a la pandemia, y que la pobreza aumente aún más en las economías más vulnerables. Además, la recuperación completa del PBI per cápita durante los próximos años seguirá siendo difícil para muchos países en desarrollo. Estas persistentes brechas de producción exacerbarán la pobreza y la desigualdad y frenarán los avances en la consecución del desarrollo sostenible y la lucha contra el cambio climático.

Más allá de estos contundentes números, cada uno de nosotros pudo sentir que no hubo rincón de nuestra vida cotidiana que no se hubiera visto afectado por este huracán desatado en el mundo por el SARS-CoV-2: trabajo, estudio, descansos, vacaciones, salidas... Nada fue igual a lo que conocíamos. Por supuesto, muchos cursaron la infección, y/o la sufrieron a través de los seres más queridos. Y por supuesto, muchos tuvieron que lamentar pérdidas irreparables.

Sin embargo, en los últimos meses, la situación pareciera haber cambiado. Las nuevas variantes del SARS-CoV-2 han modificado sustancialmente el panorama. Aunque los modelos desarrollados por el Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) sugieren que el promedio diario global de infecciones por SARS-CoV-2 ha aumentado en más de 30 veces entre finales de noviembre de 2021 y el 17 de enero de 2022, el número de casos de COVID-19 notificados en este período solo se ha multiplicado por seis a nivel global. Esto es debido a que la proporción de casos que son asintomáticos o leves ha aumentado en comparación con las variantes anteriores del virus. Por lo tanto, la tasa global de detección de infecciones disminuyó a nivel mundial del 20% al 5% (3).

Por otra parte, así como se vivió con zozobra el inicio de la pandemia de COVID-19, a los pocos meses de iniciada ya se podía contar con herramientas altamente eficaces para combatirla: como nunca, un importante arsenal de vacunas permitió al mundo revertir drásticamente la situación. Solo en nuestro país fueron administradas más de 95 millones de dosis, alcanzándose la cobertura completa en poco más del 80% de la población (4). Así, hoy en día, si bien el SARS-CoV-2 continúa enfermando a las personas, las tasas de letalidad y de ingreso en terapia intensiva son significativamente menores, habiendo pasado de una tasa de letalidad del 2,7% en los primeros 12 meses de la pandemia al 0,37% en los últimos 6 meses (5).

Hoy muchos especialistas plantean que si bien el COVID-19 continuará infectando, el fin de la pandemia se acerca: *"COVID-19 will continue but the end of the pandemic is near"*, dice en su editorial Christopher Murray (6). Señala el autor que "en el futuro, el impacto de la transmisión del SARS-CoV-2 en la salud será menor, debido a la amplia exposición de la población al virus, la administración regular de vacunas adaptadas a nuevos antígenos o variantes, el advenimiento de los antivirales y el conocimiento de que las personas vulnerables pueden protegerse a sí mismos durante olas futuras cuando sea necesario mediante el uso de máscaras de alta calidad y el distanciamiento físico".

No sabemos la manera en que continuará esta pandemia. Pero podemos imaginar que si bien es posible que sobrevengan nuevas "olas", su impacto en la vida cotidiana irá disminuyendo paulatinamente en la medida que continuemos con el desarrollo y la administración de vacunas, y que incorporemos conductas más seguras en nuestra vida diaria. Nos enfrentamos con el desafío de continuar luchando por un mundo mejor. La sociedad entera, y cada uno de nosotros en particular, tiene la responsabilidad de lograr que lo vivido no haya sido en vano.

Dr. Lautaro de Vedia

Médico infectólogo

Hospital Francisco J. Muñiz, CABA

Ex presidente Sociedad Argentina de Infectología (SADI)

Secretario de Redacción Revista Actualizaciones en SIDA e Infectología



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Bibliografía

1. COVID-19 Excess Mortality Collaborators. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020-21. *Lancet*. 2022 Mar 10;S0140-6736(21)02796-3. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02796-3.
2. Fondo Monetario Internacional. <https://www.imf.org/es/Publications/WEO/Issues/2022/01/25/world-economic-outlook-update-january-2022#:~:text=Se%20prev%C3%A9%20que%20el%20crecimiento,las%20dos%20econom%C3%ADas%20m%C3%A1s%20grandes>. Accedido en marzo 2022.
3. Institute for Health Metrics and Evaluation. COVID-19 projections. Jan 17, 2022. <https://covid19.healthdata.org/global?view=cumulativedeaths&tab=trend>. Accedido en marzo 2022.
4. Ministerio de Salud. Reportes diarios sobre COVID-19 en Argentina. <https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/informes-diarios/reportes>. Accedido en marzo 2022.
5. Ministerio de Salud. Monitor Público de Vacunación. <https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/vacuna/aplicadas><https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/vacuna/aplicadas>. Accedido en marzo 2022.
6. Murray CJL. COVID-19 will continue but the end of the pandemic is near. *Lancet* 2022; Jan 29;399(10323):417-419. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00100-3.

COVID-19, two years and 458 million cases later

By the time issue 108 of ASEI is in the hands of readers, more than two years will have passed since the beginning of the COVID-19 pandemic. In that period, 458 million cases and more than 6 million deaths were recorded worldwide. This figure is far below the number of deaths caused, for example, by the flu epidemic of 1918 (50 million) or even AIDS (40 million), not to mention diseases of previous centuries, such as the bubonic plague in 1710, with 164 million deaths. However, a recently published study comparing deaths from any cause between 2020 and 2021 with those of the previous 11 years estimated that the number of deaths linked to COVID-19 reached 18.2 million, whether directly or indirectly caused by SARS-CoV-2. This COVID-19-associated excess mortality indicates that its impact was much higher than published official figures, when considering deaths potentially related to underdiagnosis due to insufficient testing, or reduced access to health care for other diseases as a result of the pandemic itself (1).

The pandemic also had a strong impact on the global economy. Data from the "World Economic Outlook" report (2) indicate that in Latin America and the Caribbean, GDP growth is expected to be 2.2% in 2022, a far cry from the 6.5% achieved in 2021. A "difficult outlook" is forecast for the next two years, with a less favorable international context as growth in the region's main trading partners slows and global financial conditions tighten. The report predicts that for at least the next two years employment levels will remain well below pre-pandemic levels. Labor force participation remains at historically low levels, as many of those who lost their jobs or left the labor market during the epidemic have not yet rejoined. In this context of weak job recovery, the number of people living in extreme poverty is expected to remain well above pre-pandemic levels, and poverty is expected to increase further in the most vulnerable economies. Moreover, full recovery of GDP per capita over the next few years will remain difficult for many developing countries. These persistent output gaps will exacerbate poverty and inequality and slow progress in achieving sustainable development and combating climate change.

Beyond these overwhelming numbers, each one of us could feel that there was no corner of our daily lives that had not been affected by this hurricane unleashed in the world by SARS-CoV-2: work, study, breaks, vacations, outings... Nothing was the same as we knew it. Of course, many were infected, and/or suffered the infection through their loved ones. And of course, many had to mourn irreparable losses.

However, in recent months, the situation seems to have changed. New variants of SARS-CoV-2 have substantially changed the landscape. Although models developed by the Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) suggest that the global daily average number of SARS-CoV-2 infections has increased by more than 30-fold between the end of November 2021 and January 17, 2022, the number of COVID-19 cases reported in this period has only increased six-fold globally. This is because the proportion of cases that are asymptomatic or mild has increased compared to previous variants of the virus. Therefore, the overall infection detection rate decreased worldwide from 20% to 5% (3).

On the other hand, just as the beginning of the COVID-19 pandemic was experienced with anxiety, a few months after its onset, highly effective tools were already available to combat it: as never before, a large arsenal of vaccines enabled the world to drastically reverse the situation. In our country alone, more than 95 million doses were administered, reaching full coverage in slightly over 80% of the population (4). Thus, today, although SARS-CoV-2 continues to make people sick, case fatality and intensive care admission rates are significantly lower, having gone from a case fatality rate of 2.7% in the first 12 months of the pandemic to 0.37% in the last 6 months (5).

Today, many specialists believe that although COVID-19 will continue to infect, the end of the pandemic is near: "COVID-19 will continue but the end of the pandemic is near", says Christopher Murray in his editorial (6).

The author notes that "in the future, the health impact of SARS-CoV-2 transmission will be lower due to widespread population exposure to the virus, regular administration of vaccines tailored to new antigens or variants, the advent of antivirals, and the knowledge that vulnerable people can protect themselves during future waves when necessary by wearing high-quality masks and by physical distancing."

We do not know how this pandemic will continue.

But we can imagine that while new “waves” may come, their impact on daily life will gradually diminish as we continue to develop and administer vaccines and incorporate safer behaviors into our daily lives. We are facing the challenge of continuing the fight for a better world. Society as a whole, and each one of us in particular has the duty to ensure that what we have lived through has not been in vain.

Dr. Lautaro de Vedia

Infectious Diseases Physician

Hospital Francisco J. Muñiz, CABA

Former President of the Argentine Society of Infectious Diseases (SADI)

Editorial Secretary

AIDS and Infectious Diseases Updates magazine.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

References

1. COVID-19 Excess Mortality Collaborators. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020-21. *Lancet*. 2022 Mar 10;S0140-6736(21)02796-3. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02796-3.
2. International Monetary Fund. <https://www.imf.org/es/Publications/WEO/Issues/2022/01/25/world-economic-outlook-update-january-2022#:~:text=Se%20prev%C3%A9%20que%20el%20crecimiento,las%20dos%20econom%C3%ADas%20m%C3%A1s%20grandes>. Accessed in March 2022.
3. Institute for Health Metrics and Evaluation. COVID-19 projections. Jan 17, 2022. <https://covid19.healthdata.org/global?view=cumulativedeaths&tab=trend>. Accessed in March 2022.
4. Ministry of Health. Daily Reports on COVID-19 in Argentina. <https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/informes-diarios/reportes>. Accessed in March 2022.
5. Ministry of Health. Public Vaccination Monitor. <https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/vacuna/aplicadashttps://www.argentina.gob.ar/coronavirus/vacuna/aplicadas>. Accessed in March 2022.
6. Murray CJL. COVID-19 will continue but the end of the pandemic is near. *Lancet* 2022; Jan 29; 399(10323):417-419. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00100-3.

Las epidemias en la historia: aprendizajes y límites

Durante siglos se creyó que la historia era una “maestra de vida” y era habitual intentar extraer enseñanzas de los acontecimientos pasados. En la actualidad, los historiadores profesionales son reacios a recurrir al pasado en búsqueda de aprendizajes para el presente. No obstante, pensar históricamente nos permite analizar mejor nuestro presente. Ese es el objetivo de este artículo, mirar las pandemias del pasado para darle perspectiva histórica a la que vivimos en el presente.

La epidemia más impactante de la historia de la humanidad es, probablemente, la de peste bubónica que afectó a Europa entre el siglo XIV y el siglo XVIII. Esta epidemia tuvo una oleada devastadora en el siglo XIV, la “peste negra”, que dejó 200 millones de muertos aproximadamente. Se trataba de una enfermedad contagiosa como nunca antes se había visto, hasta tal punto que el concepto mismo de contagio se expandió a partir de allí en el vocabulario médico. ¿Qué enseñanzas nos dejó esa epidemia?

Según analizó el historiador de la medicina Frank Snowden, en ese momento la humanidad aprendió dos cosas que se retomarían en las siguientes epidemias (1). La primera lección fue que en momentos epidémicos las autoridades deben recurrir a los médicos para decidir qué hacer. Es posible sostener que se desarrollaron, así, las primeras formas de salud pública. La situación de excepción llevó a que diversas ciudades convocaran a médicos que conformaron juntas de salud para que ejecutaran las políticas que demandaba la extraordinaria situación. Desde ese momento, la recurrencia a los médicos pasó a ser un repertorio habitual en todas las epidemias.

La segunda lección fue la práctica de la “cuarentena” como la única forma de detener el contagio cuando no se conoce un tratamiento para la enfermedad. En el caso de la peste bubónica, había un total desconocimiento sobre qué era lo que transmitía la enfermedad. Frente a eso, desde fines del siglo XIV, las autoridades de algunas ciudades comenzaron a ordenar la reclusión. El aislamiento no funcionaba como un remedio sino como una forma de prevenir la expansión de la enfermedad. De esta manera,

las ciudades fueron sitiadas y protegidas por tropas. Las personas eran encerradas en sus casas y muchos barrios aislados del resto de la ciudad. Por supuesto que estas medidas tenían una fuerte oposición y generaban disturbios sociales. Ya aparecía en esa época el dilema entre economía y salud.

Durante las diferentes oleadas de peste bubónica, la cuarentena demostró ser la medida más efectiva para evitar su propagación. Para Frank Snowden, la mayor enfermedad endémica de la historia europea no fue eliminada por el avance de la medicina o la ciencia sino por el despliegue del poder militar y de medidas adoptadas por las máximas autoridades políticas para garantizar el aislamiento.

Pero, ¿qué aprendizajes nos dejaron las epidemias que tuvieron lugar en la Argentina? Si bien hubo en nuestro país diferentes epidemias, las dos que impactaron más significativamente en la memoria posterior fueron el cólera y la fiebre amarilla. Estas epidemias se dieron, en distintas oleadas, en un período casi simultáneo de la historia en las décadas de 1860 y 1870. Ambos casos fueron estudiados por el historiador Maximiliano Figuepron en un hermoso libro titulado *Morir en las grandes pestes: Las epidemias de cólera y fiebre amarilla en la Buenos Aires del siglo XIX*.

En el caso del cólera, es posible decir que nos dejó un aprendizaje político y es que era necesario tener una ley de acefalía, para decidir qué hacer en caso de ausencia del presidente y el vicepresidente. Durante esa epidemia, el presidente Bartolomé Mitre se encontraba liderando el ejército en la guerra del Paraguay y el vicepresidente, Marcos Paz, era quien gobernaba durante la ausencia. Sin embargo, Paz se contagió de cólera y el 2 de enero de 1868 murió. El gran problema era que no existía una ley que estableciera quién debía sucederlo. Tal como analizó Figuepron, los ministros le escribían desesperados a Mitre para que volviera, pero, en el siglo XIX, las condiciones de transporte y comunicaciones hacían el proceso muy lento (2). Por eso, durante 15 días, en plena epidemia, no hubo nadie a cargo del poder ejecutivo. Cuando en 1868 asumió el siguiente presidente, Domingo Faustino Sarmiento, una de las leyes que aprobó fue la ley de acefalía para que en caso de ausencia del presidente y vicepresidente asumiera el presidente provisional del Senado. Otro aprendizaje posible que hizo Sarmiento quedó demostrado cuando en 1871, durante su gestión, se inició la epidemia de fiebre amarilla en Buenos Aires. Una de las

primeras acciones del presidente fue irse de la ciudad, a Mercedes, con el vicepresidente para evitar contagiarse. Una acción muy cuestionada en la opinión pública de la época, pero políticamente entendible a la luz de la epidemia anterior.

En el caso de la fiebre amarilla, cuya oleada más fuerte y recordada se dio en Buenos Aires en 1871, hubo un relato que sobrevivió en la memoria y que se contrapone a lo analizado por historiadores como Maximiliano Figuepron (3). El relato tradicional sobre la epidemia sostenía que el Estado estuvo ausente y hacía hincapié en el rol de los civiles y las comisiones populares a la hora de ayudar a los enfermos y organizar la ciudad frente a la enfermedad. Sin embargo, para Figuepron el Estado hizo un aprendizaje durante la epidemia sobre cómo lidiar con estos problemas de salud pública. Se generaron, así, nuevas instituciones y proyectos de reforma en áreas como salud y obras públicas.

Para cerrar, es pertinente señalar que las epidemias dejan huellas profundas en la sociedad, la economía, la política, los imaginarios sociales, la vida cotidiana y el arte. Sin embargo, no todas generan el mismo impacto y, por ende, no todas dejan aprendizajes igual de profundos. En tal sentido, a la luz del pasado, podríamos preguntarnos si la epidemia del COVID-19 dejará huellas que cambien la fisonomía de la sociedad o será un momento más del pasado que pasará sin ser recordado por las generaciones posteriores.

Camila Perochena

Dra. en Historia, Universidad Torcuato Di Tella



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Bibliografía

1. Snowden, Frank, *Epidemics and Society: From the Black Death to the Present*, Yale University Press, 2019.
2. Figuepron, Maximiliano, *Morir en las grandes pestes: Las epidemias de cólera y fiebre amarilla en la Buenos Aires del siglo XIX*, Siglo Veintiuno, 2020.

Epidemics in history: lessons and limits

For centuries, history was believed to be a “teacher of life” and it was customary to try to draw lessons from past events. Today, professional historians are reluctant to turn to the past in search of lessons for the present. However, thinking historically allows us to better analyze our present. That is the purpose of this article, to look at the pandemics of the past to give historical perspective to the one we are living in the present.

The most shocking epidemic in human history is probably the bubonic plague epidemic that affected Europe between the 14th and 18th centuries. This epidemic had a devastating wave in the 14th century, the “Black Death”, which left approximately 200 million dead. It was a contagious disease such as had never been seen before, and to such an extent that the very concept of contagion spread from there in the medical vocabulary. What lessons did this epidemic teach us?

As analyzed by medical historian Frank Snowden, at that time mankind learned two things that would be taken up in subsequent epidemics (1). The first lesson was that in times of epidemics, the authorities must turn to physicians to decide what to do. It is possible to argue that the first forms of public health were thus developed. The emergency situation led several cities to summon physicians who formed health boards to implement the policies demanded by the extraordinary situation. From that moment on, recourse to physicians became a common repertoire in all epidemics.

The second lesson was the practice of “quarantine” as the only way to stop contagion when there is no known treatment for the disease. In the case of bubonic plague, there was a total lack of knowledge about what transmitted the disease. Faced with this, from the end of the 14th century, the authorities of some cities began to order reclusion. Isolation did not work as a remedy but as a way to prevent the spread of the disease. Thus, the cities were besieged and protected by troops.

People were locked in their homes and many neighborhoods isolated from the rest of the city. Of course, these measures were strongly opposed and generated social unrest. Already at that time, the

dilemma between economy and health was appearing.

During the different waves of bubonic plague, quarantine proved to be the most effective measure to prevent its spread. For Frank Snowden, the greatest endemic disease in European history was not eliminated by the advance of medicine or science but by the deployment of military power and measures taken by the highest political authorities to ensure isolation.

But what lessons have we learned from the epidemics that took place in Argentina? Although there were different epidemics in our country, the two that had the most significant impact on later memory were cholera and yellow fever. These epidemics occurred, in different waves, in an almost simultaneous period of history in the 1860s and 1870s. Both cases were studied by historian Maximiliano Figuepron in a beautiful book entitled *Morir en las grandes pestes: Las epidemias de cólera y fiebre amarilla en la Buenos Aires del siglo XIX* (To Die in the Great Plagues: Cholera and yellow fever epidemics in 19th century Buenos Aires.)

In the case of cholera, it is possible to say that it left us with a political lesson: it was necessary to have a law of acephaly, to decide what to do in case of absence of the president and vice president. During that epidemic, President Bartolomé Mitre was leading the army in the Paraguayan war and the vice-president, Marcos Paz, was governing during his absence. However, Paz caught cholera and died on January 2, 1868. The big problem was that there was no law establishing who should succeed him. As Figuepron analyzed, ministers wrote desperately to Mitre to get him to return, but in the 19th century, transportation and communication conditions made the process very slow (2). Therefore, for 15 days, in the middle of the epidemic, there was no one in charge of the executive branch. When the next president, Domingo Faustino Sarmiento, took office in 1868, one of the laws he passed was the Law of President Succession (*Ley de Acefalía*), so that in case of absence of the president and vice-president, the provisional president of the Senate would take over. Another possible learning experience that Sarmiento made was demonstrated when in 1871, during his administration, the yellow fever epidemic began in Buenos Aires. One of the president's first actions was to leave the city, to Mercedes, with the vice-president in order to avoid contagion.

An action highly questioned in the public opinion of the time, but politically understandable in light of the previous epidemic.

In the case of yellow fever, whose strongest and most remembered wave occurred in Buenos Aires in 1871, there was a story that survived in memory and that contrasts with what has been analyzed by historians such as Maximiliano Figuepron (3). The traditional account of the epidemic held that the State was absent and emphasized the role of civilians and popular commissions in helping the sick and organizing the city in the face of the disease.

However, for Figuepron, the State learned during the epidemic how to deal with these public health problems. Thus, new institutions and reform bills were generated in areas such as health and public works.

In closing, it is pertinent to point out that epidemics leave deep traces in society, economy, politics, social imaginaries, daily life and art.

However, not all of them generate the same impact and, therefore, not all of them leave equally deep learnings. In this sense, in light of the past, we could ask ourselves if the COVID-19 epidemic will leave traces that will change the physiognomy of society or if it will be just another moment in the past that will go unremembered by later generations.

Camila Perochena

Doctor in History, Universidad Torcuato Di Tella



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

References

1. Snowden, Frank, *Epidemics and Society: From the Black Death to the Present*, Yale University Press, 2019.
2. Figuepron, Maximiliano, *Morir en las grandes pestes: Las epidemias de cólera y fiebre amarilla en la Buenos Aires del siglo XIX*, Siglo Veintiuno, 2020.

ARTÍCULO ORIGINAL

Características clínicas y microbiológicas de infecciones de piel y partes blandas en pacientes pediátricos de dos hospitales de Buenos Aires

Recibido: 08/09/21 Aceptado: 23/2/22

Juan P. Stagnaro¹, Sabina Lisarrague², Judith C Bernstein³, Celia M Schell⁴, Eduardo Fortunato⁵, Cecilia M. Santolín⁶, Érica Moreno⁷, Marisa A. López⁸, Nora B. Molina⁹, María S. Grenóvero¹⁰, Mónica D. Sparo¹¹.

RESUMEN

Las infecciones de piel y partes blandas (IPPB) en niños son una de las principales causas de prescripción de antimicrobianos. El objetivo del estudio fue describir las características clínicas y microbiológicas de las IPPB ambulatorias de niños asistidos en dos hospitales zonales. Se realizó un estudio prospectivo entre el 1/11/2017 y el 1/11/2018. Se incluyeron pacientes entre 1 mes y 15 años internados en dos hospitales. Se evaluó: edad, sexo, localidad, factores predisponentes, tipo de IPPB, muestras biológicas realizadas, aislamiento microbiológico, tratamiento empírico indicado y evolución del cuadro. Se realizó antibiograma y determinación genética. Se calculó χ^2 , IC95, OR; $\alpha=5\%$. N= 94. 58,7% masculinos. 12 pacientes <1 año, 85 >1 año (promedio de edad 4 años, 1-15). El 36% de Tandil y 63,8% de Florencio Varela. El 59,6% corresponden a IPPB purulentas. Se aislaron microorganismos en un 59,6%. Los aislamientos principales: SAMR (40,4%), SAMS (7,4%), *S. agalactiae* (2,1%) y *S. pyogenes* (2,1%). El 100% de SAMR son portadores de gen *mecA* y SCC*mec* tipo IV, sin multiresistencia. No hubo diferencia estadística entre los factores de riesgo evaluados para el desarrollo de IPPB por SAMR. El 52,1% de los niños recibió tratamiento antibiótico combinado, siendo la más indicada TMS-SMX + CLI en 36 eventos. (38,3%). La evolución fue favorable: no hubo diferencia significativa entre el subgrupo que se aisló SAMR y el que no se aisló SAMR; 91,9% (34/37) y 92,6% (50/54) correspondientemente (χ^2 : 0,01; p= 0,97 IC₉₅: 0,26-3,88). El principal agente etiológico fue SAMRco, debiendo adecuar los tratamientos a este microorganismo.

Palabras clave: Infecciones de piel y partes blandas, *Staphylococcus*, *Staphylococcus aureus* Meticilino Resistente.

¹ Unidad de Infectología, HZGA "Mi Pueblo" Florencio Varela, PBA, Arg. Centro Univ. de Est. Microbiológicos y Parasitológicos de la Fac. de Cs. Médicas, UNLP, Arg.

² Centro Univ. de Est. Microbiológicos y Parasitológicos de la Fac. de Cs. Médicas, UNLP, Arg. Servicio de Laboratorio, Hospital "Ramón Santamarina", Municipalidad de Tandil, Arg.

³ Unidad de Infectología, HZGA "Mi Pueblo" Florencio Varela, PBA, Arg. Centro Univ. de Est. Microbiológicos y Parasitológicos de la Fac. de Cs. Médicas UNLP, Arg.

⁴ Centro Univ. de Est. Microbiológicos y Parasitológicos de la Fac. de Cs. Médicas, UNLP, Arg.

⁵ Área de Epidemiología, Hospital Descentralizado Región Sanitaria XI, PBA, Arg.

⁶ Serv. de Pediatría, HZGA "Mi Pueblo" Florencio Varela, PBA Arg. Carrera de Medicina. Instituto de Ciencias de la Salud, Univ. Nacional Arturo Jauretche, Arg.

⁷ Serv. de Pediatría, HZGA "Mi Pueblo" Florencio Varela, PBA, Arg. Carrera de Medicina. Instituto de Ciencias de la Salud, Univ. Nacional Arturo Jauretche, Arg.

⁸ Servicio de Laboratorio, HZGA "Mi Pueblo" Florencio Varela, PBA, Arg.

⁹ Centro Univ. de Est. Microbiológicos y Parasitológicos de la Fac. de Cs. Médicas, UNLP, Arg.

¹⁰ Centro Univ. de Est. Microbiológicos y Parasitológicos de la Fac. de Cs. Médicas, UNLP, Arg.

¹¹ Centro Univ. de Est. Microbiológicos y Parasitológicos de la Fac. de Cs. Médicas, UNLP, Arg. Servicio de Laboratorio, Hospital "Ramón Santamarina", Municipalidad de Tandil, Arg.

Autor para correspondencia: Juan P. Stagnaro, Avenida 60 y 120. Centro Univ. de Est. Microbiológicos y Parasitológicos de la Fac. de Cs. Médicas, UNLP, Arg.. CP: 1900. Mail: jpstagnaro@med.unlp.edu.ar

El Dr. Stagnaro fue becado con la Beca "Emilio Cecchini". Ninguno de los autores restantes declara presentar conflictos de intereses en relación a esta publicación

Introducción

Las infecciones de piel y partes blandas (IPPB) constituyen un conjunto de cuadros clínicos de distinta expresividad y gravedad que afectan la piel, el tejido celular subcutáneo y el músculo. Comprometen epidermis, dermis y tejidos subyacentes, incluyendo grasa subcutánea, fascia aponeurótica y tejido muscular. En la población pediátrica, las IPPB integran una causa frecuente de consulta y hospitalización en todos los grupos etarios y estratos sociales (1). Los pacientes desarrollan infecciones con diferentes cuadros de gravedad, desde formas clínicas leves hasta severas con riesgo de evolución tórpida (2). Las IPPB constituyen una de las principales causas de prescripción de antimicrobianos (ATM) en el sistema de salud (3).

Las IPPB se pueden clasificar según la estructura anatómica afectada, los microorganismos causales y el cuadro clínico, aunque a veces la extensión de la infección es difícil de delimitar y un mismo microorganismo puede originar distintas formas clínicas.

Se consideran IPPB que provienen de la comunidad a las infecciones clínicas, microbiológicamente documentadas o no, cuyo diagnóstico fue efectuado ambulatoriamente o dentro de las primeras 48 horas de hospitalización. Los principales factores predisponentes para el desarrollo de las IPPB de la comunidad son el hacinamiento, el bajo nivel socioeconómico y las malas condiciones higiénicas. El agente etiológico implicado está relacionado con la localización de la lesión y la microbiota habitual del sitio (4, 5).

La etiología de las IPPB es habitualmente bacteriana y con frecuencia polimicrobiana, siendo los microorganismos más frecuentes *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* (*Streptococcus* β -hemolítico del grupo A de Lancefield, SBHGA), bacilos gramnegativos aeróbicos y bacterias anaerobias. En las infecciones por mordeduras, los microorganismos implicados integran la microbiota habitual de la boca del agresor; siendo polimicrobianas en el 74 % de los casos, con predominio de *S. aureus*, *Peptostreptococcus* spp., *Prevotella* spp. y *Bacteroides* spp. Con menor frecuencia puede aislarse *Pasteurella multocida*, *Francisella tularensis* y *Eikenella corrodens* (1, 6).

En la Argentina, los datos sobre la prevalencia de las IPPB en la población pediátrica son escasos. Según Moyano y col., los microorganismos más frecuentemente

aislados de IPPB en niños durante el periodo 2009-2010 en la Argentina fueron: en menores de 12 meses, *S. aureus* (85,4 %), SBHGA (3,4 %), *Proteus mirabilis* (2 %) y *Pseudomonas aeruginosa* (2 %); de 1 a 5 años, *S. aureus* (84 %), SBHGA (3 %) y *Haemophilus influenzae* tipo B (2 %) y de 6 a 15 años, *S. aureus* (76,4 %) y SBHGA (5,8 %) (1).

En los últimos años, se ha observado la emergencia de infecciones causadas por *S. aureus* resistente a meticilina proveniente de la comunidad (SAMRco). Estas cepas se caracterizan por producir infecciones necrotizantes de la piel y tejidos blandos. Las cepas de SAMRco con frecuencia producen una exotoxina citotóxica, denominada leucocidina de Pantón-Valentine (LPV) que genera poros transmembrana que originan lisis celular (7, 8). Las cepas que expresan la LPV presentan una significativa virulencia y causan infecciones de elevada morbimortalidad en la población pediátrica (9). Las cepas de SAMRco en general portan un cassette cromosómico SCCmec tipo IV o V (3, 10).

Las modificaciones en los patrones de sensibilidad a los ATM de los microorganismos causantes de las IPPB han generado la necesidad de modificar las pautas empíricas de tratamiento, adecuándose a las nuevas variables epidemiológicas para disminuir el riesgo de fracasos terapéuticos.

La resistencia antimicrobiana (RA) de los agentes etiológicos de las IPPB en la población pediátrica merece especial atención por su rápida diseminación y su variabilidad según las diversas regiones geográficas (11, 12).

El objetivo de esta investigación fue analizar las características clínicas y microbiológicas de IPPB en pacientes pediátricos atendidos en dos hospitales de la provincia de Buenos Aires.

Material y métodos

Población estudiada y diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional prospectivo en dos hospitales de la provincia de Buenos Aires, Argentina. Los centros asistenciales incluidos fueron el Hospital de Niños "Debilio Blanco Villegas", del Municipio de Tandil (HRSM), ciudad ubicada en la región central de la provincia de Buenos Aires, y el Hospital Zonal General de Agudos "Mi Pueblo", del Municipio de Florencio Varela, ubicado

en la zona sur del Gran Buenos Aires. Los pacientes incluidos correspondieron al período noviembre de 2017 - noviembre de 2018.

Se incluyeron pacientes pediátricos que ingresaron a los nosocomios de manera ambulatoria, provenientes de la comunidad, por sospecha clínica de IPPB, con edades comprendidas entre 1 mes y 15 años de ambos géneros, que no presentaron enfermedad de base documentada, que no habían recibido terapia antimicrobiana cuatro semanas antes de la consulta y sin antecedentes de internación tres meses previos a la consulta. Se excluyeron del estudio los niños fuera del rango etario establecido, con desarrollo IPPB luego de las 48 horas de su internación y los que tenían patologías crónicas documentadas.

Se recabaron las siguientes variables: edad, género, localidad, procedencia, tipo de IPPB, factores predisponentes, tipo de muestras diagnósticas obtenidas, tipo de tratamiento antimicrobiano administrado, concordancia del tratamiento antimicrobiano con las guías de recomendaciones, aislamiento microbiológico, duración del tratamiento acorde a las guías de recomendaciones vigentes, complicaciones secundarias y posibilidad evolutiva. Se evaluaron los factores de riesgo para IPPB por SAMR, dividiendo los pacientes entre aquellos que aislaron dicha bacteria y los que no tuvieron diagnóstico microbiológico o con aislamientos distintos.

Diagnóstico microbiológico de la IPPB

Para la toma de muestra y aislamiento de los agentes etiológicos en los laboratorios de microbiología de ambos hospitales se empleó la metodología estándar recomendada (13). En los hemocultivos se utilizó el sistema automático de detección microbiana BACT/ALERT® 3D (bioMérieux, Argentina), siguiendo las instrucciones del fabricante.

La caracterización fenotípica y resistencia a los antimicrobianos (RA) de los aislamientos se efectuó mediante el sistema automatizado VITEK® 2 (bioMérieux, Argentina), siguiendo las instrucciones del fabricante. Los resultados de RA fueron validados por microdilución en medio líquido (CLSI 2018). Las cepas de referencia utilizadas como control de calidad fueron *S. aureus* ATCC 29213, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 y *Escherichia coli* ATCC 25922.

En los aislamientos significativos de *S. aureus* se investigó la presencia del gen *mecA*, siguiendo el protocolo de Vannuffel y col. (14).

Para el tipado del SCCmec se realizaron PCR múltiples según el protocolo de Zhang y col. (15).

Se estudiaron mediante amplificación génica (PCR) los principales determinantes genéticos de resistencia a macrólidos (*msrA*, *ermA*, *ermB* y *ermC*), siguiendo el protocolo de Vallianou y col. (16). El gen *msrA* codifica resistencia a eritromicina mediante un mecanismo inducible de una bomba de eflujo ATP dependiente; los genes *ermA*, *ermB* y *ermC* codifican una enzima metiltransferasa que confiere resistencia a macrólidos, lincosamidas y streptograminas B (fenotipo MLS_B).

Análisis de los datos

Se diseñó una base de datos en formularios de Google (Google Sheets®) y se exportó y trabajó en STATA v13.0. Se resumieron las variables cualitativas en porcentaje y las cuantitativas en promedio y rango. Se calculó χ^2 o test de Fisher según correspondía y se estableció el intervalo de confianza del 95% (IC95). Para analizar los factores de riesgo, se estratificó la base de datos según si el paciente tenía aislamiento o no de SAMRco. Se calculó como medida de asociación Odds Ratio (OR). Se construyó un modelo de regresión logística multivariado para buscar variables que se relacionen independientemente con la presencia de IPPB por SAMR.

Error $\alpha=5\%$ a dos colas. Los datos no recolectados se dieron por perdidos para el sistema.

Consideraciones éticas

Todos los datos relevantes para esta investigación observados en la historia clínica de los pacientes fueron respetados de acuerdo a la Ley de Protección de Datos Personales N° 25.326, art. 11, inciso 3, punto d. Los nombres de los pacientes se trataron anónimamente. Cada responsable (padre, madre o tutor) de los pacientes firmó un consentimiento informado. El proyecto fue evaluado y aprobado por el Comité de Bioética de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata (COBIMED) por sesión ordinaria del 24 de noviembre de 2016.

Resultados

El número total de niños asistidos en ambos nosocomios con diagnóstico clínico de IPPB fue 94; el 58,7% (54/92) de género masculino y 41,3% (38/92) de género femenino.

En dos pacientes no se recabó el sexo.

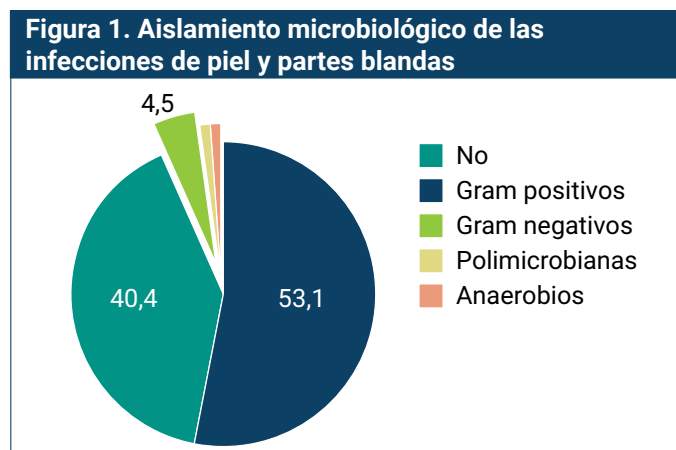
La distribución etaria fue la siguiente: 12 pacientes menores de 1 año (en este grupo la mediana de edad fue de 2 meses) y 81 pacientes mayores a 1 año (promedio de edad 6 años, rango 1-15). En un paciente no se recabó la edad.

En relación a la localidad de origen, 36,2% (34/94) provinieron de Tandil y 63,8% (60/94) de Florencio Varela. Del total de niños asistidos, 74,5% (70/86) habitaban zonas urbanas y el 17% (16/86) zonas suburbanas.

En 56 niños (59,6%) la presentación clínica fue IPPB purulenta.

Al evaluar el diagnóstico microbiológico, la distribución de los materiales analizados fue la siguiente: en el 78,7% de los pacientes (74/94) se realizó hemocultivo seriado (dos muestras). En el 52,1% (49/94) de los pacientes se obtuvo líquido de punción-aspiración y en 10,6% (10/94) de los niños se obtuvieron muestras quirúrgicas. La combinación de la realización de hemocultivos y punción aspiración se observó en 34% (32/94) y hemocultivos con muestras quirúrgicas en 9,5% (9/94) de los niños.

En el 59,6% (56/93) de las IPPB evaluadas se obtuvo documentación microbiológica. Las bacterias grampositivas fueron las más frecuentes, siendo *S. aureus* la especie predominante (80,3%) entre los diferentes agentes etiológicos recuperados. En las IPPB purulentas, fue estadísticamente significativo el hallazgo de SAMR como diagnóstico etiológico (OR=11,83 IC95: 3,68-37,99; χ^2 : 21,51, $p=0,00$). En el Gráfico 1 se muestran los aislamientos microbiológicos de las IPPB. Se nota un alto predominio de cocos gram positivos (53,1%) con *S. aureus* siendo el predominante, sin embargo, el 40,4% no tiene aislamiento microbiológico.



En dos pacientes se detectó SBHGA sensible a penicilina y macrólidos en hemocultivos y en cultivo de muestra quirúrgica. *S. agalactiae* fue reconocido también en dos niños con IPPB, ambos menores de 2 meses de edad y uno de ellos con antecedentes de haber recibido antimicrobianos y de uso de catéteres previos entre tres y seis meses previos al ingreso.

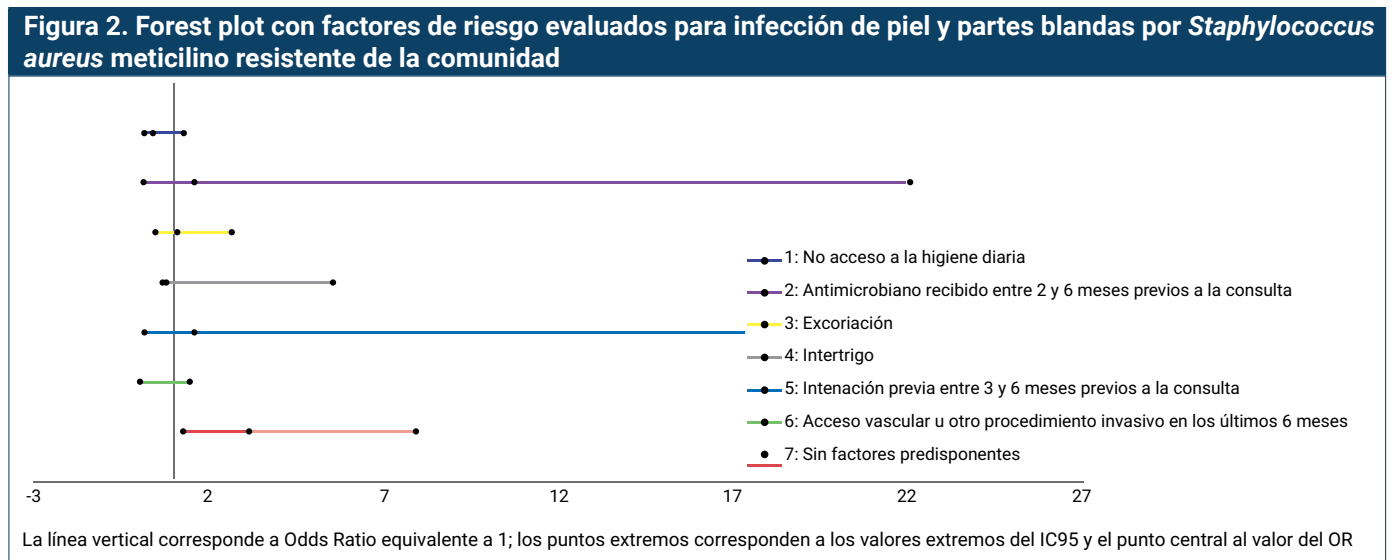
En un neonato con celulitis de la zona mamaria se recuperó del material purulento por punción *Staphylococcus intermedius* sensible a meticilina (17).

En un paciente con una infección supurada por mordedura de perro se recuperó *P. multocida*. En relación a las IPPB ocasionadas por bacilos gramnegativos, si bien los pacientes no tenían registro de internación tres meses antes de la consulta, todos presentaban internaciones (mayores a 48 horas) dentro del año previo.

Dentro de los aislamientos significativos de *S. aureus* predominaron los SAMR (84,4%) sin multi-resistencia asociada. En todos los aislamientos de *S. aureus* se detectó sensibilidad *in vitro* a ciprofloxacina, levofloxacina, gentamicina, linezolid, teicoplanina, trimetoprima-sulfametoxazol, rifampicina y vancomicina. Todas las cepas de SAMR tuvieron concentración inhibitoria mínima (CIM) a vancomicina menor a 1 mg/L. En 5 aislamientos se documentó resistencia a eritromicina (15,6%); de estos, 2 (6,2%) presentaron resistencia inducible a clindamicina.

En todos los SAMR se detectó el gen *mecA* y el cassette cromosómico estafilocócico (SCC*mec*) tipo IV. El gen *ermA* fue encontrado como responsable de la resistencia a macrólidos en los aislamientos de *S. aureus*. Se observó correlación entre los métodos fenotípicos y genotípicos tanto en la resistencia a meticilina como a macrólidos. El gen *ermA* fue detectado en todos los aislamientos con fenotipo MLS_B (constitutivo o inducible).

En la Figura 2 se observa un gráfico tipo Forest Plot con los factores de riesgo para el desarrollo de IPPB por SAMR. En dicho gráfico se observa que todos los factores de riesgo están atravesando la nulidad planteada para el OR (en este caso la nulidad es OR=1), lo que significa que ningún factor de riesgo se asoció con el desarrollo de infecciones por SAMR. Se observa también que salvo la excoiación y la presencia de acceso vascular u otro procedimiento invasivo en los últimos seis meses, el IC95 es amplio para todos otros factores de riesgo.



En la Tabla 1 se observan los resultados del Odds Ratio, el IC95, χ^2 y el valor de p con su interpretación. Similar a los observado en la Figura 2, ningún valor de p es significativo.

Tabla 1. Factores de riesgo para el desarrollo de infecciones de piel y partes blandas por SAMR								
Factores de riesgo	Aislamiento SAMR			Valor de p	interpretación	OR	IC95 inferior	IC95 superior
	Sí	No						
1: No acceso a la higiene diaria (n=18)	14 (77,7)	4(22,2)	0,11	no significativa	0,36	0,08	1,31	
2: Antimicrobiano recibido entre 2 y 6 meses previos a la consulta (n=4)	2 (50)	2(50)	1	no significativa	1,54	0,1	22	
3: Excoriación (n=27)	16(59,2)	11(40,7)	1	no significativa	1,05	0,37	2,88	
4: Intertrigo (n=6)	4 (66,7)	2(33,3)	1	no significativa	0,74	0,64	5,52	
5: Intenación previa entre 3 y 6 meses previos a la consulta (n=4)	2 (50)	2(50)	0,67	no significativa	1,54	0,1	22	
6: Acceso vascular u otro procedimiento invasivo en los últimos 6 meses (n=4)	0	4 (100)	0,09	no significativa	0	0	1,4	
7: Sin factores predisponentes (n=27)	11(40,7)	11(59,3)	0,02	significativa	3,11	1,23	7,89	

En la Tabla 2 se presentan los resultados del modelo de regresión logística multivariado. En la misma se observa que la única variable que se relaciona independientemente con la presencia de infección por SAMR es la presencia de IPPB con clínica francamente purulenta (Absceso o Forunculosis) con OR=11,9 (3,4-41,9 p=0,000).

Tabla 2. Modelo de regresión logística multivariado. Variable independiente: aislamiento de SAMR. 89 observaciones usadas. Coeficiente pseudo R2: 0.24					
Variables evaluadas en el modelo de regresión logística multivariado	Odds ratio	Desvío estándar	valor de p	IC95 inf	IC95 sup
Infecciones con clínica purulenta	11,99	7,66	0.000	3,42	41,96
Ningún factor de riesgo	3,38	2,40	0.087	0.83	13.60
No acceso a la higiene diaria	0.36	0.26	0.165	0.08	1,52
Antimicrobiano recibido entre 2 y 6 meses previos a la consulta	2,81	3,87	0.451	0.19	41.74
Excoriación	1,40	0.91	0.606	0.38	5,05
Intertrigo	1,12	1,16	0.908	0.14	8.61
Intenación previa entre 3 y 6 meses previos a la consulta	1,99	2,34	0.559	0.19	20.07

Con respecto a la terapia antimicrobiana empírica inicial, en el 88,2% (82/93) de los pacientes se observó concordancia entre el tratamiento administrado y el tipo de IPPB. El 52,7% (49/93) de los niños recibieron tratamiento combinado de antimicrobianos, siendo la combinación más prescrita trimetoprima-sulfametoxazol asociada a clindamicina en el 41% (37/93); en 3 de esas 37 indicaciones sumaron un tercer antimicrobiano (penicilina, ceftriaxona y rifampicina). La segunda combinación más indicada fue clindamicina con ceftriaxona en el 5,4% (5/93). El 47,3% de los niños (44/93) recibió monoterapia, siendo clindamicina la más indicada en el 23,7% (22/93) de los episodios, seguido por trimetoprima-sulfametoxazol en el 10,8% (10/93). En la Tabla 3 se muestran las prescripciones de los distintos ATM, independientemente si fueron indicados como monoterapia o como tratamiento combinado. El 9,7% de los pacientes no tuvo cobertura ATM para SAMR.

Tabla 3. Antimicrobianos indicados para las infecciones de piel y partes blandas en la población pediátrica de Tandil y Florencio Varela, provincia de Buenos Aires, noviembre 2017 a febrero 2108

Antimicrobiano	% (n)
Trimetoprima-Sulfametoxazol	55,3 (52)
Clindamicina	71,3 (67)
Vancomicina	5,3 (5)
Penicilina	5,3 (5)
Cefalotina/Cefazolina	6,4 (6)
Ceftriaxona	9,6 (9)
Ceftacídima	3,2 (3)
Rifampicina	1,1 (1)
Gentamicina	3,2 (3)

En el 94,3% de los casos (83/88), la duración del tratamiento antimicrobiano fue adecuada según las guías de tratamiento, independientemente del aislamiento de SAMR (OR: 1,04 IC₉₅: 0,16-6,56; χ^2 : 0,02, p= 0,96,) (1). En 11 niños (11,9%) se realizó intervención quirúrgica para control de foco y diagnóstico.

La evolución fue favorable en la mayoría de los casos; no hubo diferencia significativa entre el subgrupo que se aisló SAMR y el subgrupo que no se aisló SAMR; 91,9% (34/37) y 92,6% (50/54) correspondientemente (OR: 1,02 IC₉₅: 0,26-3,88; χ^2 : 0,01; p=0,97). Hubo complicaciones en tres niños del grupo con IPPB por SAMR y dos en el grupo no SAMR. Un solo niño falleció como consecuencia de complicaciones por bacteriemia por SBHGA.

Discusión

En los pacientes estudiados, los aislamientos microbiológicos más frecuentes fueron *Streptococcus pyogenes* y *Staphylococcus aureus*; en pacientes con la puerta de entrada en piel, la incidencia de *Staphylococcus aureus* suele ser prevalente. La realización del presente estudio validó la presunción diagnóstica que los aislamientos de SAMRco predominan sobre SAMS en las IPPB por *S. aureus* en la población pediátrica. En esta investigación se observó un porcentaje mayor (84,4%) a lo publicado por otros autores en la Argentina (3, 18). En diferentes estudios multicéntricos nacionales realizados sobre infecciones producidas por *S. aureus* proveniente de la comunidad, el porcentaje de SAMRco osciló entre el 42% y el 60-70%.

En relación al cassette SCCmec tipo IV hallado, es coincidente con la ausencia de multiresistencia asociada en los aislamientos de SAMR. Este resultado está en línea con lo comunicado previamente para SAMRco en la Argentina (10, 11, 12).

La resistencia MLS_B puede ocurrir por diferentes mecanismos. Los dos más importantes son la expulsión activa (fenotipo MS_B) y la modificación del sitio blanco en el ribosoma; este último mecanismo brinda resistencia cruzada a los tres grupos de antimicrobianos (fenotipo MLS_B). La expresión de la resistencia MLS_B puede ser constitutiva (cMLS_B) o inducible (iMLS_B). La consecuencia del uso excesivo de macrólidos es la emergencia de mecanismos responsables de la resistencia a estas drogas. Aunque los genes *ermA*, *ermB* y *ermC* han sido implicados en la resistencia MLS_B, en *Staphylococcus spp.* el gen *ermA* localizado en el transposón Tn554 sigue siendo el determinante de resistencia a la eritromicina de mayor prevalencia en SAMR (19).

Al analizar los factores de riesgo de los pacientes en este estudio, no se encontró diferencia significativa entre los grupos de niños que presentaron infecciones por SAMRco y los que no. Si bien en algunos factores de riesgo (como recibir antimicrobiano o internación previa), el IC95 fue amplio, lo que nos orientaría a una estimación menos precisa y tamaño muestral insuficiente, se destaca el amplio predominio de SAMRco en la población estudiada. El modelo de regresión logística multivariada confirma los resultados del análisis bivariado.

Al analizar los ATM prescritos, es importante destacar que el 9,7% de los niños no recibieron tratamiento anti SAMR. El perfil de indicación de ATM tuvo una concordancia del 88,2%, valores bajos si se tiene en cuenta que la mayoría de los profesionales tiene acceso a información actualizada en sus dispositivos médicos, lo que indicaría un déficit en el nivel de capacitación y actualización de los profesionales.

En la Tabla 3 se puede observar el hecho de que 12,9% de los niños recibieron cefalosporinas de tercera generación (ATM restringidos para su uso en meningitis bacterianas, por su potencial capacidad de inducir resistencia en bacilos gramnegativos) y un 6,5% recibieron cefalosporinas de primera generación. La prescripción inadecuada puede ser un evento frecuente; Pessacq y col. comunicaron que un 32% de los médicos indicarían un ATM inadecuado ante una forunculosis (22).

El valor de este trabajo radica en que se ha podido realizar un primer estudio abarcando algunos aspectos epidemiológicos y microbiológicos de las IPPB en áreas geográficas de la provincia de Buenos Aires. Es necesario reafirmar en las guías de tratamiento de las IPPB la prevalencia local de SAMRco y reiterar la necesidad de desarrollo de sistemas informáticos en forma de aplicaciones con contenido validado y de fácil acceso, para que sirva de guía a los médicos internistas, con el fin de evitar la inadecuada prescripción de ATM.

Según la recomendación de expertos, clindamicina es un ATM de utilidad para el tratamiento empírico de las IPPB producidas por SAMRco, a menos que en la institución de salud donde se diagnostique dicha infección, la tasa de resistencia sea mayor al 10-15% (3). Ves Losada y col. publicaron en 2014 que la resistencia de cepas de SAMRco en la zona de Florencio Varela fue en aumento y reportaron una elevada resistencia a clindamicina en cepas aisladas de SAMRco (20).

Se observó una elevación en la tasa de RA en SAMRco en la Argentina; cifras similares fueron comunicadas por Paganini en 2008 (3, 20). Otro estudio realizado en 2009 demostró que la prevalencia de SAMR en la Argentina alcanzó el 54%, con predominio del fenotipo SAMRco por sobre *S. aureus* meticilino resistente proveniente del hospital (SAMR-h).

Si bien no fue observada en esta investigación, debe tenerse en cuenta la emergencia de las cepas con

resistencia intermedia a vancomicina (VISA) y con heteroresistencia a vancomicina (hVISA,) siendo su detección un desafío para el laboratorio de microbiología clínica (23). Estas cepas se generaron por el uso excesivo de vancomicina para la terapéutica de infecciones por SAMR (24). Es importante destacar que en los pacientes pediátricos estudiados no se detectaron aislamientos hVISA.

Como limitaciones del estudio nos encontramos con un tamaño muestral insuficiente (demostrado con la poca precisión de las estimaciones) y que los niños provenían de hospitales con poblaciones diferentes. Si bien la sospecha es que en dichos hospitales, al ser hospitales de referencia en sus zonas de influencia, convergen la mayoría de las IPPB que se internan, sería bueno poder replicar la experiencia en hospitales con mayor caudal de pacientes e idealmente que referencien pacientes con IPPB más severas.

En conclusión, se ha demostrado que las IPPB son producidas por una gran variedad de microorganismos, los cuales han sufrido modificaciones en los patrones de susceptibilidad y resistencia en nuestro país. Esto último ha generado la necesidad de modificar las pautas empíricas de tratamiento, adaptándolas a las situaciones epidemiológicas actuales y zonales. Se ha publicado también que los microorganismos de mayor prevalencia, como *S. aureus*, han evolucionado genéticamente. Esto demanda la realización de estudios de detección de genes de RA para investigar su prevalencia de expresión y evaluar el mecanismo de RA implicado. Ambas situaciones determinan hoy que muchas IPPB concluyan con fracaso terapéutico.

Financiamiento

Este estudio fue efectuado en el marco del proyecto de investigación cofinanciado por el "Programa de Incentivos para la Investigación" de la Secretaría de Ciencia y Técnica de la Universidad Nacional de La Plata y la Beca "Emilio Cecchini" de la Sociedad Argentina de Infectología, año 2018.

Agradecimientos

A Juan Manuel González por su colaboración en la búsqueda de historias clínicas.

Bibliografía

1. Moyano M, Peuchot A, Giachetti AC, Moreno R, Cancelara A, Falaschi A, et al. Infecciones de piel y partes blandas en pediatría: consenso sobre diagnóstico y tratamiento. Comité Nacional de Infectología de la Sociedad Argentina de Pediatría. Arch Argent Pediatr 2014; 112 (1): e96-e102.
2. Gonzalez BE, Hulten K, Dishop MK, Lamberth LB, Hammerman W, Mason EO, et al. Pulmonary Manifestations in Children with Invasive Community-Acquired *Staphylococcus aureus* Infection. Clin Infect Dis 2005; 41: 583-90.
3. Paganini H, Della Latta MP, Muller OB, Ezcurra G, Uranga M, Aguirre C, et al. Infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina adquiridas en la comunidad en niños antes sanos y en niños relacionados al hospital en la Argentina. Rev Chil Infectol 2009; 26 (5): 406-12.
4. von Specht MH, Gardella N, Ubeda C, Grenon S, Gutkind G, Mollerach M. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections in a pediatric hospital in Argentina. J Infect Dev Ctries 2014; 8(9):1119-28.
5. Dryden MS. Complicated skin and soft tissue infection. J Antimicrob Chemother 2010; 65 (3):35-44
6. Chenia HY. Prevalence and characterization of plasmid-mediated quinolone resistance genes in *Aeromonas* spp. isolated from South African freshwater fish. Int J Food Microbiol 2016; 231:26-32
7. Giusti A, Baroni MR, Mendosa MA, Nagel A, Virgolini S, Ochoteco C, et al. *Staphylococcus aureus* metilicilino-resistente adquiridos en la comunidad: Detección de leucocidina de Pantón-Valentine y su relación con el sitio de aislamiento en pacientes de la ciudad de Santa Fe – Argentina. Rev Panam Infectol 2011; 13(2): 8-11.
8. Day NPJ. Pantón-Valentine leucocidina and staphylococcal disease. Lancet Infect Dis 2013; 13 (1): 5-6.
9. Paganini H, Verdeguer V, Rodríguez A C, Della Latta P, Hernández C, Berberian G, et al. Infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* resistentes a la metilicina en niños provenientes de la comunidad en la Argentina. Arch Argent Pediatr 2006; 104 (4): 293-8.
10. Ito T, Ma XX, Takeuchi F, Okuma K, Yuzawa H, Hiramatsu K. Novel Type V Staphylococcal Cassette Chromosome mec Driven by a Novel Cassette Chromosome Recombinase, ccrC. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48(7):2637-51.
11. Van Eperen AS, Segreti J. Empirical therapy in Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: An Up-To-Date approach. J Infect Chemother 2016; 22 (6):351-9.
12. Hoban D, Biedenbach S, Sahm D, Reiszner E, Iaconis J. Activity of ceftaroline and comparators against pathogens isolated from skin and soft tissue infections in Latin America - results of AWARE surveillance 2012. Braz J Infect Dis 2015; 19(6):596-603.
13. Leber AM. Clinical Microbiology Procedures Handbook, Fourth Edition, ASM Press, Washington DC. 2016.
14. Vannuffel P, Gigi J, Ezzedine H, Vandercam B, Delmee M, Wauters G, Gala JL. Specific detection of methicillin-resistant *Staphylococcus* species by multiplex PCR. J Clin Microbiol 1995; 33(11):2864-7.
15. Zhang K, McClure JA, Elsayed S, Louie T, Conly JM. Novel multiplex PCR assay for characterization and concomitant subtyping of staphylococcal cassette chromosome mec types I to V in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol 2005; 43(10):5026-33.
16. Vallianou N, Evangelopoulos A, Hadjisoteriou M, Avlami A, Petrikkos G. Prevalence of macrolide, lincosamide, and streptogramin resistance among staphylococci in a tertiary care hospital in Athens, Greece, J Chemother 2015; 27:6, 319-323.
17. Bernstein JC, Stagnaro JP, Lissarrague S, Schell C, Sparo M, De Luca M, López M. *Staphylococcus intermedius* como agente causal de mastitis neonatal: descripción de un caso. Trabajo presentado como póster, ID 103. 7° Congreso Internacional de Infectología Pediátrica y Vacunas. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 19 y 20 de abril de 2018.
18. Sola C, Saka HA, Córdoba MRSA Collaborative Study Group, Vindel A, Bocco JL. Emergence and dissemination of a community-associated methicillin-resistant Pantón-Valentine leucocidina-positive *Staphylococcus aureus* clone sharing the sequence type 5 lineage with the most prevalent nosocomial clone in the same region of Argentina. J Clin Microbiol 2008; 46 (5):1826-31.
19. Coutinho V de L, Paiva RM, Reiter KC, de-Paris F, Barth AL, Machado AB. Distribution of erm genes and low prevalence of inducible resistance to clindamycin among staphylococci isolates. Braz J Infect Dis 2010; 14: 564-8.
20. Ves Losada JE, Graziano AP, De Abreu M, Blanco M, Frutos L, Tula L, et al. Severe *Staphylococcus aureus* infections: clinical characteristics, antibiotic

- susceptibility and use of antimicrobials. Case series. Arch Argent Pediatr. 2014; 112(4): e152-5.
21. Borráz Ordás C. Epidemiología de la resistencia a meticilina en cepas de *Staphylococcus aureus* aisladas en hospitales Españoles. Tesis doctoral. 2006. Disponible en: http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/42524/1/CBO_TESIS_DOCTORAL.pdf. Fecha de consulta: 11/06/2016.
 22. Pessacq P, Barruezo L, Rey M, Torre V, Baldoni N, Fernandez N, et al. Uso racional de antimicrobianos. Análisis de la prescripción médica en patología prevalentes. Abstract 531. Presentado en el XIX Congreso SADI 2019. San Miguel de Tucumán, 9 al 11 de mayo de 2019.
 23. Lissarrague S., Bernstein J. , Stagnaro JP, Schell, C., Sparo, MD. Bacteriemia por *Staphylococcus aureus* con sensibilidad disminuida heterogénea a vancomicina: reporte de un caso: *Staphylococcus aureus* bacteremia with heterogeneous intermediate-level vancomycin resistance: a case report. ARS MEDICA Revista De Ciencias Médicas. 2020; 45(4), 20–23. <https://doi.org/10.11565/arsmed.v45i4.1665>
 24. CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 28th ed. CLSI suplement M100. Wayne PA: Clinical and laboratory standards institute 2018.

Skin and soft tissue infections in pediatrics

Skin and soft tissue infections (SSIs) in children are one of the main causes of antimicrobial prescription. The aim of the study was to describe the clinical and microbiological characteristics of outpatient SSIs in children attended in two hospitals. A prospective study was conducted between 11/1/2017 and 11/1/2018. Patients between 1 month and 15 years old, hospitalized were included. We evaluated: age, sex, locality, predisposing factors, type of IPPB, biological samples taken, microbiological isolation, empirical treatment indicated and evolution of the condition. An antibiogram and genetic determination were performed. χ^2 , CI95, OR; $\alpha=5\%$ were calculated. N= 94. 58.7% male. 12 patients <1 year, 85 >1 year (mean age 4 years, 1-15). 36% were from Tandil and 63.8% from Florencio Varela. 59.6% corresponded to purulent SSIs. The diagnostic yield was 59.6%. Main isolates: MRSA (40.4%), MSSA (7.4%), *S. agalactiae* (2.1%) and *S. pyogenes* (2.1%). 100% of MRSA carried the *mecA* gene and SCCmec type IV, with no multidrug resistance. There was no statistical difference between the risk factors evaluated. 52.1% of children received combined antibiotic treatment, the most indicated being TMS-SMX + CLI in 36 events. (38,3%). Evolution was favorable: there was no significant difference between the subgroup that isolated MRSA and the subgroup that did not isolate MRSA; 91.9% (34/37) and 92.6% (50/54) respectively (χ^2 : 0.01; $p=0.97$ CI95: 0.26-3.88). The main etiological agent was MRSA, and treatments should be adapted to this microorganism.

Keywords: Soft Tissue Infections, *Staphylococcal* Skin Infections, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

ARTÍCULO ORIGINAL

¿Cambió la adherencia al lavado de manos en tiempos de SARS-CoV-2?

Recibido: 12/11/21 Aceptado: 12/1/22

Mirian Hinojosa¹; Leda Guzzi²; Fabricio Camblor³; Martin Cristin⁴.

RESUMEN

Objetivo principal: Determinar la adherencia al lavado de manos en el personal de salud en los periodos pre-pandemia y pandemia SARS-CoV-2.

Objetivos secundarios: Determinar la adherencia según categoría profesional, sectores de internación y momentos del lavado de manos. Determinar el grado de cumplimiento según una escala de referencia.

Metodología: Estudio cuasi experimental que evaluó la adherencia al lavado de manos antes y después de intensificar medidas de prevención. Se comparó la adherencia de dos períodos, diciembre 2019 y agosto 2020.

Resultados: Se observó que la adherencia en 2019 fue 67% (IC95%: 63%-71%) y en 2020 de 89% (IC95%: 86%-92%), lo que implica un aumento de 22% (IC95%: 0.17-0.27; p:0.000). En el análisis de subgrupos de momentos de la OMS se observó un aumento en los momentos agrupados como antes (65,7 a 81,2; p:0.001) y como después (67,7 a 94,3; p:0.000). En el análisis por sectores de internación se observó un aumento en los sectores de guardia (50,5 a 100; p:0.000) e internación (63,3 a 78,0; p:0.006) y en pediatría (94,2 a 96,5; p:0.336) y UTI/UCO (63,7 a 70,5; p:0.405), en estos dos últimos no significativo. En el análisis por categoría profesional se observó un aumento en las categorías enfermero (81,4 a 92,9; p:0.001), médicos (66,7 a 83,8; p:0.003), técnicos (57,8 a 93,2; p:0.000) y apoyo (49,4 a 83,9; p:0.000).

Discusión: En nuestro estudio, la intensificación de las medidas de lavado de manos y la pandemia motivaron un incremento significativo en la adherencia a la higiene de manos.

Palabras clave: Higiene de manos, adherencia lavado de manos, programa de adherencia lavado de manos.

¹ Lic. Prof. Servicio de Infectología y control de infecciones, Clínica Olivos, Swiss Medical Group. Vicente Lopez. Argentina. mirihino@hotmail.com.

² Dra. Servicio de infectología y control de infecciones, Clínica Olivos, Swiss Medical Group. Sociedad Argentina de Infectología. ledaguzzi@hotmail.com

³ Farm. Servicio de Farmacia, Clínica Olivos, Swiss Medical Group. Vicente López. Argentina. fabriciocamblor@hotmail.com.

⁴ Dr. Servicio de Infectología y control de infecciones, Clínica Olivos, Swiss Medical Group. Martin.Christin@clinicaolivos.com.ar

Autora para correspondencia: Lic. Prof. Hinojosa Mirian, Av. Maipú 1660, Olivos, Vicente López, provincia de Bs. As. mirihino@hotmail.com, tel: 1536233337.

Todos los autores declaran que no existen conflictos de interés.

Introducción

El nuevo coronavirus, SARS-CoV-2, se transmite de una persona a otra a través de aerosoles y por contacto con manos y superficies contaminadas, por eso la importancia de la higiene de manos (1).

Los trabajadores de la salud (TS) representan una población especialmente vulnerable a la infección con este virus. En el contexto de esta pandemia, se observó un cambio en su comportamiento a la hora de la atención de los pacientes infectados en términos de compromiso con la utilización del equipo de protección personal y las normas de control de infecciones (2). La infección por SARS-CoV-2 tiene consecuencias graves en TS y pacientes, y también un impacto económico considerable no solo por el virus sino por infecciones asociadas al cuidado de la salud (IACS). Por ello, los programas intensivos de vigilancia y control de infecciones se asociaron fuertemente con la disminución en las tasas de infección (3).

Las directrices de la OMS sobre higiene de manos en la atención de la salud brindan a los TS, administradores de hospitales y autoridades de salud, recomendaciones específicas para mejorar las prácticas y reducir la transmisión de microorganismos patógenos a los pacientes y al personal de salud (4). La técnica de los 5 momentos para la higiene de las manos es fundamental para proteger al paciente, al profesional sanitario, al entorno y por consiguiente reducir las IACS (5). Los patógenos asociados a los cuidados de salud se pueden recuperar no solo de heridas infectadas o con drenajes, sino también de áreas frecuentemente colonizadas de la piel normal e intacta del paciente y ser transferidas por las manos a otros pacientes y a otras áreas del mismo paciente (6, 7). Por esto, a lo largo de los años se ha enfatizado la necesidad de mejorar la tasa de adherencia a la higiene de manos entre los TS (8).

En 2005, la Alianza Mundial para la Seguridad del Paciente lanzó el reto “Una atención limpia es una atención más segura” orientado a prevenir las infecciones relacionadas con la atención sanitaria, cuyo mensaje fundamental es que algunas medidas sencillas pueden salvar vidas (9). El lavado de manos elimina mecánicamente los patógenos, y diversos estudios demuestran que las formulaciones de desinfectantes para manos a base de alcohol –además de su excelente actividad germicida *in vitro* contra bacterias vegetativas grampositivas y gramnegativas, incluidos patógenos resistentes a múltiples fármacos

(p. ej., MRSA y VRE), *Mycobacterium tuberculosis*, varios hongos y virus de envoltura lipídica como VIH, influenza, virus respiratorio sincitial (VSR)– inactivan también al SARS-CoV-2 (10-14).

Estudios observacionales de adherencia a la higiene de manos de los trabajadores sanitarios durante la pandemia de SARS-CoV-2 mostraron buenos resultados en el cumplimiento de los 5 momentos, con una tendencia ascendente conforme se instaló la pandemia (15). Otros estudios mostraron tasas inferiores de adherencia a la higiene de manos entre TS, que oscilaron entre un 46 a un 60%. (16-18).

En nuestra institución, desde hace 10 años se trabaja con un programa de higiene de manos que tiene el apoyo de la gerencia y dirección de la institución, con un presupuesto destinado específicamente a la promoción y mejora continuas. Dentro de las estrategias utilizadas, destacan la capacitación programada y continua de los TS, la incorporación del paciente en el autocuidado, recursos gráficos en áreas de internación y en el uniforme del personal y la promoción de lavado de manos a través de concursos realizados todos los 5 de mayo de cada año, donde se presentan videos y/o actuaciones en vivo realizados por los TS sobre la concientización de la importancia del lavado de manos. En el contexto de la pandemia por SARS-CoV-2, nuestra institución intensificó la aplicación de las medidas del programa de higiene de manos.

El objetivo principal de nuestro estudio fue determinar la adherencia al lavado de manos en el personal de salud en los periodos 2019 prepandemia y 2020 pandemia por SARS-CoV-2 luego de intensificar las medidas del programa de higiene de manos. El objetivo secundario fue medir la adherencia según categoría profesional, sectores de internación y momentos de lavado de manos (antes y después del contacto) y determinar el grado de cumplimiento según una escala de referencia de confección propia.

Material y métodos

Diseño del estudio

Estudio cuasi experimental que evaluó la adherencia al lavado de manos antes y después de intensificar un paquete de medidas.

Ámbito de aplicación

Institución privada de atención de pacientes agudos con 85 camas de internación (97 durante la pandemia) ubicada en la zona norte de la provincia de Buenos Aires. Posee 641 empleados que trabajan bajo relación de dependencia, más sectores tercerizados cocina, personal de limpieza y seguridad.

Intervención

Con la llegada inesperada del SARS-CoV-2, se comenzó a trabajar intensificando las medidas del programa en los siguientes aspectos: 1) se incrementó el acceso a insumos como jabón, toallas descartables y alcohol en gel y se aumentó en el número de dispensadores de pared de gel alcohólico en el punto de contacto cercano con el paciente; 2) se realizó un entrenamiento intensivo, presencial y por plataforma *online* al personal de salud; 3) se aumentó la cartelería con recordatorios acerca de la técnica y de los 5 momentos de lavado de manos y 4) se realizaron observaciones con feedback.

La capacitación fue personalizada en grupos pequeños en cada área y en todos los turnos de trabajo, manteniendo la distancia social, mostrando la práctica y los momentos más importantes para prevenir la transmisión del virus SARS-COV-2. Se realizaron, además, "charlas de refuerzo" en forma virtual, con acceso desde teléfonos celulares o desde las computadoras de los *office* de enfermería.

Los profesionales capacitados fueron médicos; enfermeros; kinesiólogos; mucamas; camareras; camilleros; de mantenimiento, electroingeniería y ropería y todo aquel que realizaba tareas en la clínica, incluyendo a los médicos externos.

Recogida de datos

Se observaron oportunidades de lavado de manos en los cinco momentos recomendados por la OMS, ya sea con agua y jabón o con gel alcohólico.

Las observaciones del lavado de manos fueron realizadas por 15 colaboradores encubiertos, entrenados para tal fin. El personal observado no fue notificado. Los observadores fueron seleccionados estratégicamente, eligiendo personas que, por sus actividades profesionales, podían desplazarse por varios sectores, por ejemplo, nutricionistas

y asistentes de enfermería que están en varios sectores haciendo pedidos o colaborando con las enfermeras y enfermeros en distintos servicios, kinesiólogos, etc.

Para el registro de las observaciones se utilizó la aplicación digital "ALCHEMER®" ejecutable desde el teléfono celular, donde cada observador podía acceder con un usuario y un código individual.

En este estudio, además, se evaluó el grado de adherencia según una escala de elaboración propia que establece la siguiente puntuación:

- Muy bueno $\geq 80\%$,
- Bueno 79-60%,
- Regular 59-40%,
- Malo 39-20%
- Muy malo $\leq 19\%$

Se compararon dos periodos de tres semanas comprendidas entre noviembre-diciembre de 2019 (prepandemia) y julio-agosto de 2020 (pandemia). La intensificación de las medidas (intervención) se realizó desde el inicio en marzo y se reforzó en mayo de 2020.

Para complementar nuestras observaciones se decidió medir el consumo de alcohol en gel y compararlo en los dos periodos.

Variables

Se midió la frecuencia del lavado de manos como el número de veces que un profesional se lavó las manos, respecto al número de oportunidades de higiene de manos. Se calculó la proporción global y por subgrupos. Estos últimos se dividieron en momentos de la OMS (agrupados como antes y después), áreas (guardia, internación general, pediatría, UCO/UTI) y categoría profesional (médicos, enfermeros, técnicos y apoyo). Dentro de la categoría "personal técnico" se agrupó a técnicos de laboratorio, de hemoterapia, de diálisis, kinesiólogos y psicólogos. Dentro de la categoría "área de apoyo" se agrupó a camareras, camilleros y personal de limpieza. Esta agrupación se realizó para aumentar en tamaño de la muestra.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis estadístico mediante la prueba z para dos proporciones para la adherencia global y chi

cuadrado para subgrupos. Se calculó el tamaño de la muestra (teniendo en cuenta un poder deseado de 0.8, nivel α 0.05, proporciones $p_1:0.60$ y $p_2:0.80$), dando como tamaño de muestra 91 observaciones para cada periodo. El tratamiento estadístico se realizó con el programa Stata 8.0®.

Resultados

Se realizaron un total 989 observaciones, 548 (55,4%) corresponden al periodo 2019 y 441 (44,6%) al periodo 2020.

Se observó que la adherencia en 2019 fue 66,9% (IC95%: 63,0%-70,9%) y en 2020 de 88,9% (IC95%: 86,0%-91,8%), lo que implica un incremento significativo del 21,9% (IC95%: 17,0%-26,8%; $p:0.000$) (Figura 1).

En el análisis por subgrupos de momentos de la OMS, se observó un aumento en los momentos agrupados como antes (65,7 a 81,2; $p:0.001$) y como después (67,7 a 94,3; $p:0.000$) con un mayor aumento en el momento después (Tabla 1, Figura 2).

En el análisis por sectores de internación se observó un aumento significativo en los sectores de guardia (50,5 a 100; $p:0.000$) e internación (63,3 a 78,0; $p:0.006$) y no significativo en pediatría (94,2 a 96,5; $p:0.336$) y UTI/UCO (63,7 a 70,5; $p:0.405$); el mayor aumento en la adherencia se observó en los sectores de guardia e internación (Tabla 1, Figura 3).

En el análisis por categoría profesional se observó un aumento significativo en las categorías enfermero (81,4 a 92,9; $p:0.001$), médicos (66,7 a 83,8; $p:0.003$), técnicos (57,8 a 93,2; $p:0.000$) y áreas de apoyo (49,4 a 83,9; $p:0.000$), siendo máximo el incremento para las categorías profesionales de técnicos y de apoyo (Tabla 1, Figura 4).

Al evaluar el consumo de alcohol en gel, se observó un significativo incremento, siendo de 97 litros en 2019 vs. 260 litros en 2020 (37% de aumento).

Se observó una mejora global en cuanto a la escala de referencia, que recategorizó a la institución de un nivel Bueno (79-60%) en 2019 a Muy bueno ($\geq 80\%$) en 2020.

Tabla 1. Observaciones y porcentajes de adherencia al lavado de manos por momento de la OMS, sector de internación y categoría profesional, en los dos períodos estudiados

Momentos de la OMS	Período 2019 (prepandemia)		Período 2020 (pandemia) 2020 (pandemia)*		p
	Oportunidades ganadas de lavado de manos sobre el total de observaciones	% adherencia	Oportunidades ganadas de lavado de manos sobre el total de observaciones	% adherencia	
Antes	133/202	65,70%	148/182	81,20%	0.001
Después	228/336	67,70%	242/257	94,30%	0.000
Sector de internación					
Guardia	99/99	50,50%	19/19	100%	0.000
Internación general	119/188	63,30%	96/123	78,00%	0.006
Pediatría	98/104	94,20%	246/255	96,50%	0.336
UTI/UCO	100/157	63,70%	31/44	70,50%	0.405
Categoría profesional					
Enfermería	158/194	81,40%	185/199	92,90%	0.001
Médico	80/120	66,70%	93/111	83,80%	0.003
Técnicos (laboratorio, hemoterapia, diálisis, kinesiólogos, psicología)	85/147	57,80%	41/44	93,20%	0.000
Apoyo (camareras, camilleros, limpieza)	41/83	49,40%	73/87	83,90%	0.000

*Se expresan oportunidades ganadas de lavado de manos sobre el total de observaciones y el porcentaje correspondiente de adherencia.

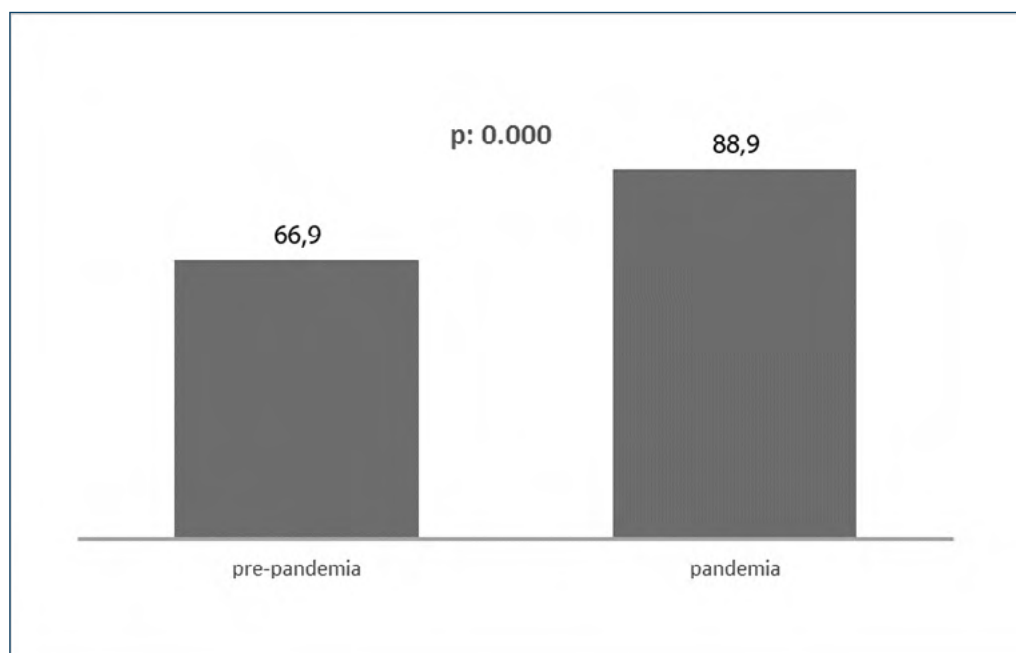
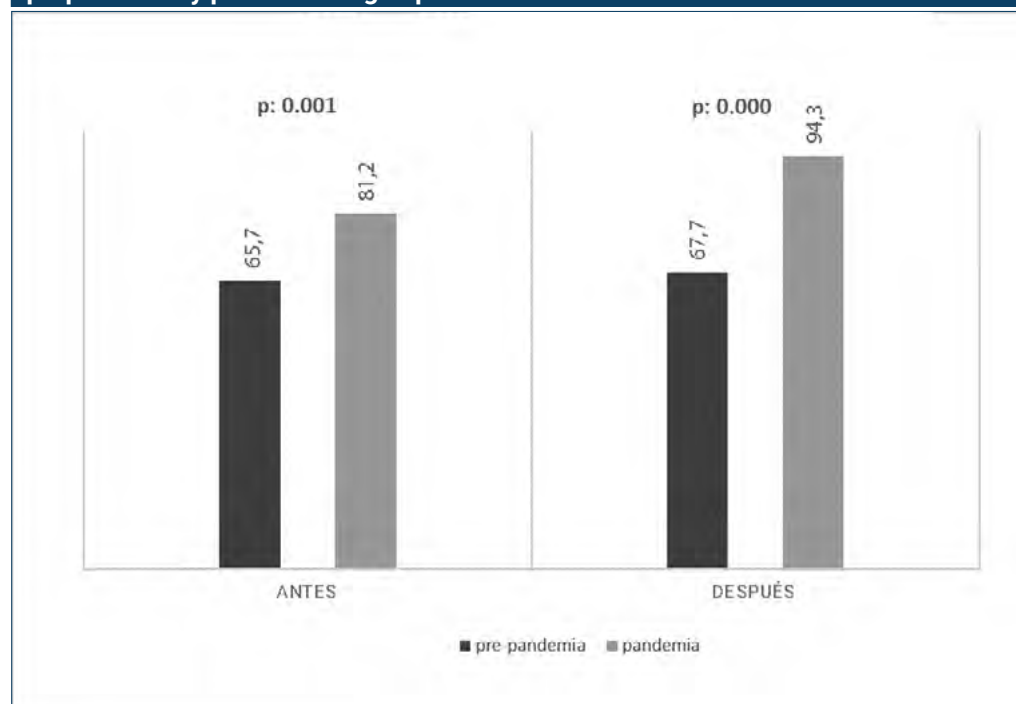
Figura 1. Comparación de la proporción de la adherencia global al lavado de manos prepandemia y pandemia**Figura 2. Comparación de la proporción de la adherencia global al lavado de manos prepandemia y pandemia según parámetros de la OMS**

Figura 3. Comparación de la proporción de la adherencia global al lavado de manos prepandemia y pandemia según sector de internación

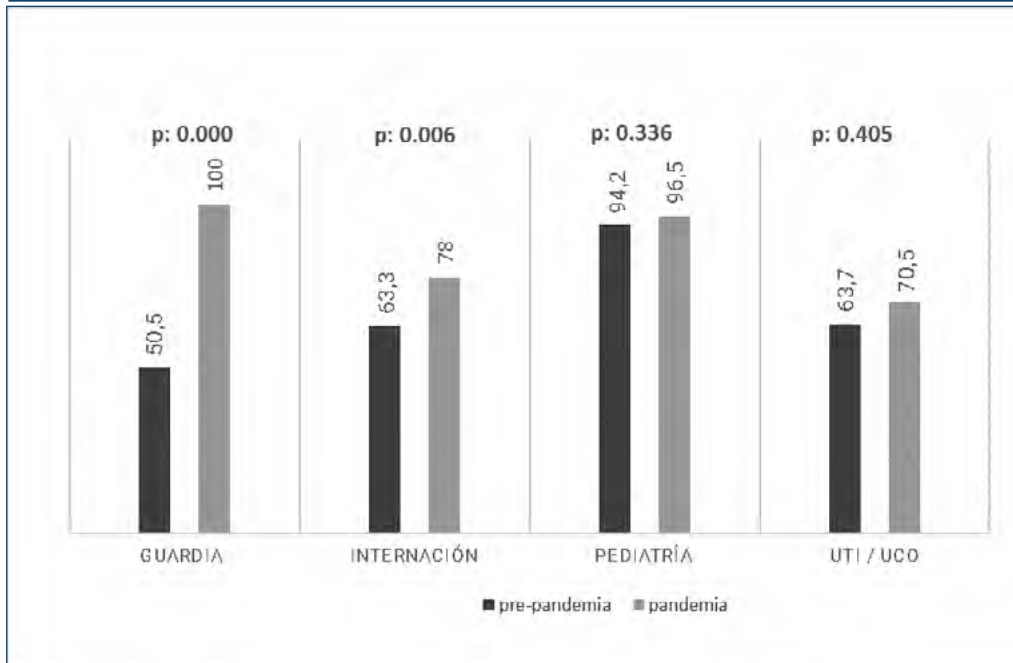
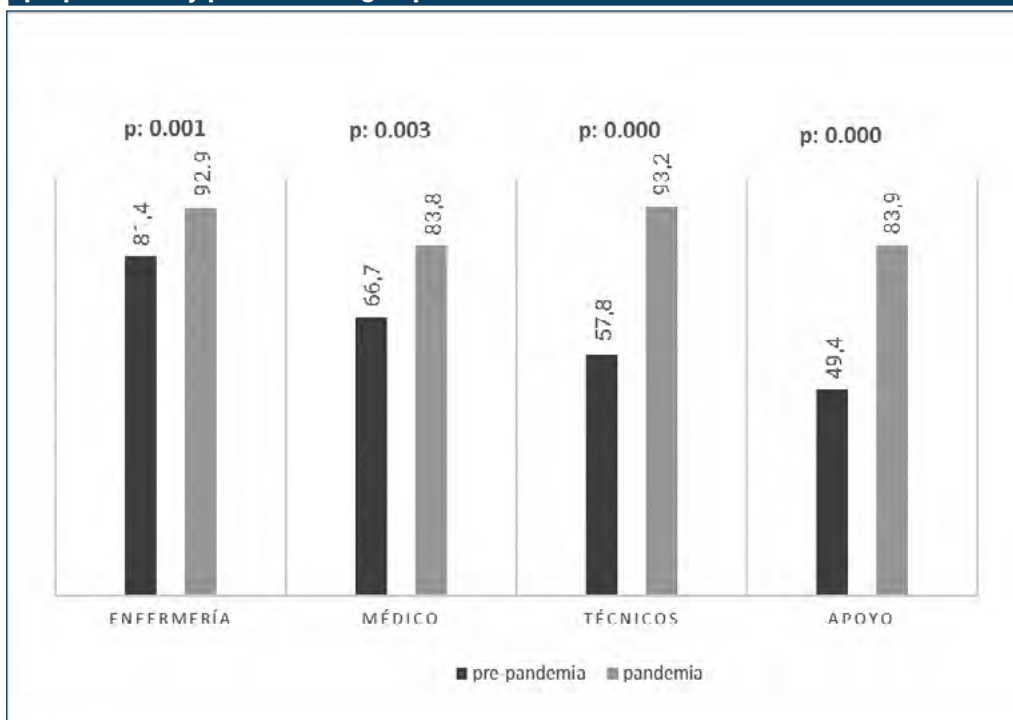


Figura 4. Comparación de la proporción de la adherencia global al lavado de manos prepandemia y pandemia según profesional



Discusión

A lo largo de los últimos 10 años se viene trabajando en nuestra institución de salud con un programa de higiene de manos que involucra diversas intervenciones, siguiendo la estrategia multimodal de la OMS para disminuir las infecciones asociadas al cuidado de la salud y concientizar a los trabajadores de la importancia fundamental del lavado de manos. En el contexto de la pandemia por SARS-CoV-2 se intensificaron las medidas del programa, evidenciándose una significativa mejora en la adherencia global, por sectores y categorías profesionales de la higiene de manos, que aumentó un 21,9%, siendo del 67% en 2019 y elevándose al 89% en 2020.

Nuestros resultados van en línea con los de otros estudios, que también mostraron un incremento en la adherencia a las recomendaciones de higiene de manos entre los profesionales sanitarios durante la pandemia por SARS-CoV-2. Es el caso del área de Obstetricia de dos hospitales universitarios alemanes en los que la adherencia a la higiene de manos aumentó del 47% antes de la pandemia al 95% durante la pandemia (18). En un estudio observacional, Kiew y colaboradores encontraron un crecimiento en el cumplimiento medio de los cinco momentos del lavado de manos que fue del 60% en 2018, 70% en 2019 y 94% en 2020. Sin embargo, disminuyó en el primer trimestre de 2021 a una mediana del 87% (15).

En otro estudio, las tasas promedio de adherencia al lavado de manos fueron del 46% al 56% en los meses anteriores a la implementación de medidas restrictivas de control de la pandemia, ascendiendo a un 60% posteriormente, sostenido durante cuatro semanas, pero mostrando luego un descenso al 54% al final del período de estudio (19). Esto plantea el desafío, para todas las instituciones de salud, de sostener los mejores niveles de adherencia alcanzados durante los momentos de máxima intensidad de la pandemia por COVID-19.

Otros estudios muestran incrementos más modestos en la adherencia al lavado de manos, tal es el caso del estudio De Arriba-Fernández, que en un hospital de tercer nivel registró tasas del 42,5%, 47,6% y 59,2% en 2018, 2019 y 2020 respectivamente (20). Algunos estudios encuentran, incluso, tasas inferiores al 50% de adherencia al lavado de manos en pandemia (21-24). En España, se han publicado varios artículos sobre el cumplimiento de la higiene de manos donde los datos de adherencia se encuentran alrededor del 40% prepandemia (25-28).

En nuestro estudio, la adherencia prepandemia es de 67%, mejor a otros estudios como el de Rodríguez-Villar (44,3%) (25).

Nuestro estudio revela además un incremento significativo de la adherencia al lavado de manos tanto antes (del 65,7% al 81,2%) como después (67,7% al 94,3%) de la asistencia del paciente, siendo más acentuado el aumento en el momento después. La OMS interpreta estos aumentos como una medida de autoprotección (29) y es coincidente con lo observado en otras publicaciones (30-32).

Respecto al sector de internación, nuestro estudio constató un aumento significativo en la adherencia en los sectores de guardia (50,5 a 100; p:0.000) e internación general (63,3 a 78,0; p:0.006) y no significativo en pediatría (94,2 a 96,5; p:0.336), en donde los niveles eran muy buenos desde antes de la pandemia y en UTI/UCO (63,7 a 70,5; p:0.405), que tampoco se modificó significativamente.

En cuanto a la categoría profesional, nuestro estudio muestra una mejoría significativa en todas las categorías profesionales, siendo máxima para enfermería y técnicos.

Por último, complementamos nuestras observaciones midiendo el consumo de alcohol en gel, que también demostró un significativo incremento entre el período prepandemia y pandemia, que alcanzó un 37%.

Al aplicar nuestra escala de referencia interna, llegamos al máximo nivel de puntuación, es decir Muy bueno en 2020 vs. Bueno en 2019.

Como debilidades de este estudio, señalamos que el número de observaciones en el período de pandemia en los sectores de UTI/UCO y guardia fue bajo y esto tuvo que ver con la necesidad de ingresar a áreas cerradas con los equipos de protección personal correspondientes, implicando la utilización de un insumo crítico y de un tiempo que impactaba en el cumplimiento de las tareas de los observadores encubiertos. Por otro lado, no se evaluó en nuestro estudio la percepción subjetiva de temores en términos de la posibilidad de enfermar del personal de salud, que es probable que hayan tenido incidencia en la adherencia al lavado de manos.

Como conclusión podemos decir que, en nuestro estudio, la intensificación de un programa de lavado de manos en el contexto de la pandemia por SARS-CoV-2 redundó en

un incremento significativo de la adherencia al lavado de manos que incluyó a todas las categorías profesionales y áreas de internación. El desafío para el futuro es sostener el excelente nivel de adherencia alcanzado en estas extraordinarias circunstancias epidemiológicas.

Reconocimientos

Agradecemos las contribuciones que permiten llevar a cabo el programa de promoción de lavado de manos:

1. Gerencia y Dirección médica.
2. Observadores encubiertos.
3. Departamento de informática médica.

Bibliografía

1. De Arriba Fernández A, Molina Cabrillana MJ, Serra Majem L. Evolution of adherence to hand hygiene in health care professionals in a third level hospital in relation to the SARS-CoV-2 pandemic. *Rev Esp Quimioter.* 2021 Jun;34(3):214-219. Spanish. doi: 10.37201/req/150.2020. Epub 2021 Apr 7. PMID: 33829723; PMCID: PMC8179943. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33829723/>
2. Sepkowitz KA, Eisenberg L. Occupational Deaths among Healthcare Workers. *Emerg Infect Dis.* 2005; 11 (7):1003-1008. <https://doi.org/10.3201/eid1107.041038>
3. Haley RW, Culver DH, White JW, Morgan WM, Emori TG, Munn VP, et al. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in U.S. hospitals. *Am J Epidemiol* 1985;121:182-205.
4. World Health Organization. WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care: First Global Patient Safety Challenge Clean Care is Safer Care. 2009
5. Sax H, Allegranzi B, Uckay I, Larson E, Boyce J, Pittet D. 'My five moments for hand hygiene': a user-centered design approach to understand, train, monitor and report hand hygiene. *J Hosp Infect* 2007; 67:9-21
6. Centers for Disease Control and Prevention. Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Settings: Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. *MMWR* 2002;51 (No. RR-16): [31-45] [acceso en noviembre de 2020]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5116a1.htm>
7. Erasmus V, Kuperus MN, Richardus JH, Vos MC, Oenema A, Van Beeck. EF (2010) Mejora del comportamiento de higiene de las manos de las enfermeras mediante la planificación de acciones: un estudio piloto en la unidad de cuidados intensivos y la sala de cirugía. *Revista de infección hospitalaria*, 76, 161-164. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2010.04.024>
8. Pittet D. Improving Adherence to Hand Hygiene Practice: A Multidisciplinary Approach. University of Geneva Hospitals, Geneva, SwitzerlandWorld. Vol. 7, No. 2, March–April 2001
9. WHO guidelines on hand hygiene in health care 2009. Available [thttp://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241597906_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241597906_eng.pdf). Accessed november 2011.
10. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (2019) Higiene de manos en entornos sanitarios. <https://www.cdc.gov/handhygiene/index.html>
11. Kratzel A, Todt D, V'kovski P, Steiner S, Gultrom, M, Thao TTN, col. (2020) Inactivación del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo mediante formulaciones y alcoholes de frotamiento de manos recomendados por la OMS. *Enfermedades infecciosas emergentes*, 26, 1592-1595. <https://doi.org/10.3201/eid2607.200915>
12. Larson EL, Morton HE. Alcohols [Chapter 11]. In: Block SS, ed. *Disinfection, sterilization and preservation*. 4th ed. Philadelphia, PA: Lea and Febiger, 1991:642-54.
13. Harrington C, Walker H. The germicidal action of alcohol. *Boston Medical and Surgical Journal* 1903; 148:548–52.
14. Coulthard CE, Sykes G. The germicidal effect of alcohol with special reference to its action on bacterial spores. *Pharmaceutical Journal* 1936;137:79–81.
15. Kiew SCA, Yek JLJ, Singh PA, Chandran R. (2021) La influencia de las emociones y las teorías del comportamiento detrás de la higiene de las manos en la pandemia de COVID-19. *Revista abierta de medicina preventiva*, 11, 299-307. doi: 10.4236 / ojp.2021.117024 .
16. Pittet D. Improving Adherence to Hand Hygiene Practice: A Multidisciplinary Approach. University of Geneva Hospitals, Geneva, SwitzerlandWorld. Vol. 7, No. 2, March–April 2001
17. Moore Lori, MPH BS, Robbins Greg, Quinn Jeff, Arbogast James. (2021). El impacto de la pandemia de COVID-19 en el desempeño de la higiene de manos en los hospitales. *AJIC: Revista estadounidense de control de infecciones*, 49, 30-33. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2020.08.021>
18. Derksen C, Keller FM, Lippke S. Obstetric healthcare workers' adherence to hand hygiene recommendations during the COVID-19 pandemic: Observations and social-cognitive determinants. *Appl Psychol Health Well Being* 2020;doi:10.1111/aphw.12240
19. Moore Lori, MPH BS, Robbins Greg, Quinn Jeff, Arbogast James. (2021). El impacto de la pandemia de COVID-19 en el desempeño de la higiene de manos en los hospitales. *AJIC: Revista estadounidense de control de infecciones*, 49, 30-33. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2020.08.021>
20. De Arriba Fernández A, Molina Cabrillana MJ, Serra Majem L. Evolution of adherence to hand hygiene

- in health care professionals in a third level hospital in relation to the SARS-CoV-2 pandemic. *Rev Esp Quimioter.* 2021 Jun;34(3):214-219. Spanish. doi: 10.37201/req/150.2020. Epub 2021 Apr 7. PMID: 33829723; PMCID: PMC8179943. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33829723/>
21. World Health Organization. WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care: First Global Patient Safety Challenge Clean Care is Safer Care. 2009. [Google Scholar]
22. Albright J, White B, Pedersen D, Carlson P, Yost L, Littau C. Use patterns and frequency of hand hygiene in healthcare facilities: Analysis of electronic surveillance data. *Am J Infect Control.* 2018;46:1104-9. doi: 10.1016/j.ajic.2018.04.205 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
23. Bin Ibrahim MA, Chow C, Poh BF, Ang B, Chow A. Differences in psychosocial determinants of hand hygiene between health care professional groups: Insights from a mixed-methods analysis. *Am J Infect Control.* 2018; 46:253-60. doi: 10.1016/j.ajic.2017.09.014
24. Pan A, Domenighini F, Signorini L, Assini R, Catenazzi P, Lorenzotti S, et al. Adherence to hand hygiene in an Italian long-term care facility. *Am J Infect Control.* 2008;36(7):495-7. doi: 10.1016/j.ajic.2007.10.017
25. Rodríguez Villar D, Del Moral Luque JA, San Román Montero J, Gil de Miguel A, Rodríguez Caravaca G, Durán Poveda M. Adherencia a la higiene de manos con soluciones hidroalcohólicas en estudiantes de medicina. Estudio descriptivo transversal. *Rev Esp Quimioter.* 2019;32(3):232-7. PMID: 30950257
26. Arredondo Provecho AB, Horcajo Díaz E, Cerrillo González I, Morato Cerro VM, Pérez Ortiz M, Rodríguez Caravaca G. Evolución de la adherencia a la higiene de manos en un hospital de la Comunidad de Madrid. *Revista Española de Salud Pública* 2020;94(1): e1- e12. ID: mdl-32694500
27. Mestre G, Berbel C, Tortajada P, Alarcia M, Coca R, Gallemi G et al. "The 3/3 strategy": a successful multifaceted hospital wide hand hygiene intervention based on WHO and continuous quality improvement methodology. *PLoS One.* 2012;7(10): e47200. doi: 10.1371/journal.pone.0047200
28. Fariñas Alvarez C, Portal María T, Flor Morales V, Aja Herrero A, Fabo Navarro M, Lanza Marín S et al. Estrategia multimodal para la mejora de la adherencia a la higiene de manos en un hospital universitario. *Rev Calid Asist.* 2017;32(1):50-56. doi: 10.1016/j.ca-li.2016.06.011
29. World Health Organization. WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care: First Global Patient Safety Challenge Clean Care is Safer Care. 2009. [Google Scholar] [Ref list]
30. Rodríguez Villar D, Del Moral Luque JA, San Román Montero J, Gil de Miguel A, Rodríguez Caravaca G, Durán Poveda M. Hand hygiene compliance with hydroalcoholic solutions in medical students. Cross-sectional study]. *Rev Esp Quimioter.* 2019 Jun; 32(3):232-237.[PubMed] [Ref list]
31. Arredondo Provecho AB, Horcajo Díaz E, Cerrillo González I, Morato Cerro VM, Pérez Ortiz M, Rodríguez Caravaca G. Evolución de la adherencia a la higiene de manos en un hospital de la Comunidad de Madrid. *Revista Española de Salud Pública* 2020;94(1): e1-e12. ID: mdl-32694500 [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]
32. Sánchez Payá J, Galicia García MD, Gracia Rodríguez RM, García González C, Fuster Pérez M, López Fresneña N, Avendaño Corcoles F, González Torga A. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007 Jun-Jul; 25(6):369-75.[PubMed] [Ref list]

¿Did adherence to hand hygiene change during SARS-CoV-2 pandemic?

Main objective. To determine the adherence to hand washing in health care staff in pre-pandemic and SARS-CoV-2 pandemic periods, after intensifying the measures of a program. **Secondary objectives.** Determine adherence according to professional category, hospitalization sectors and moments of hand washing. **Methodology.** Quasi-experimental study that evaluated adherence to hand washing before and after intensifying measures. The adherence of 2 periods was compared, December 2019 and August 2020. **Outcomes.** It was observed that adherence in 2019 was 67% (95% IC: 63% -71%) and in 2020 it was 89% (95% IC: 86% -92%), which implies an increase of 22% (95% IC: 0.17-0.27; p: 0.000). In the subgroup analysis of WHO moments, an increase was observed in the moments grouped as before (65.7 to 81.2; p: 0.001) and as after (67.7 to 94.3; p: 0.000). In the analysis by hospitalization sectors, an increase was observed in emergency sectors (50.5 to 100; p: 0.000) and hospitalization (63.3 to 78.0; p: 0.006) and not significant in pediatrics (94.2 to 96.5; p: 0.336) and UTI / UCO (63.7 to 70.5; p: 0.405). In the analysis by professional category, a significant increase was observed in the categories nurse (81.4 to 92.9; p: 0.001), doctors (66.7 to 83.8; p: 0.003), technicians (57.8 to 93.2; p: 0.000) and support (49.4 to 83.9; p: 0.000). **Conclusion.** In our study, the intensification of hand washing measures and the pandemic led to a significant increase in adherence to hand hygiene.

Keywords: Hand hygiene, Hand hygiene adherence, Hand hygiene promotion program



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

ARTÍCULO ORIGINAL

Experiencias del personal de salud sobre la implementación de prácticas de protección contra COVID-19 en la Argentina

Recibido: 29/11/21 Aceptado: 25/2/22

Emmaría Danesi¹, Tatiana Yael Maltz², Josefina Blanco³, Pamela Peyrán⁴, Ana Laura Carbajal-De-La-Fuente⁵, Marisa Liliana Fernández⁶

RESUMEN

El objetivo de este estudio fue indagar sobre experiencias y percepciones del personal de salud (PDS) de la Argentina en la implementación de protocolos para su protección durante la pandemia por COVID-19. Se realizó una encuesta al PDS a nivel nacional, relevando datos sociodemográficos, de protocolos, recursos y aspectos psicosociales. Se analizaron 2010 encuestas. El 76,4% fueron mujeres, 43 años de edad media, 35% médicos/as y 72,7% del subsistema público. El 37,2% aumentó su carga horaria y el 22,5% presentaba algún factor de riesgo, de quienes 20,4% tuvo licencia o reasignación de tareas. Se establecieron protocolos sobre uso de equipos de protección personal (EPP) en 91% de las instituciones y otras temáticas en menor medida. La claridad de los mismos fue bien valorada y hubo entrenamiento en el 60,8% de los casos. La conformidad con la disponibilidad y calidad del EPP fue variable, con mejor valoración en el subsector privado. El 60,4% tuvo necesidad de obtener EPP por medios propios. El 48,4% de los encuestados siguió los protocolos de uso de EPP, variando según grupos de riesgo. El indicador global de valoración institucional fue 6,45/10 (IC 95% 6,38-6,53). El 87,2% del PDS dijo haber sentido angustia y esto se relacionó con peor comunicación con superiores y peor valoración institucional. De este estudio surgen dificultades en la implementación de los nuevos cuidados, y la necesidad de intensificar esfuerzos en recursos y organización institucional para mejorar las condiciones de trabajo.

Palabras clave: COVID-19, personal de salud, equipos de protección personal, ambiente laboral, Argentina.

¹ Magíster en Epidemiología, gestión y políticas de salud. Centro Nacional de Diagnóstico e Investigación en Endemo-Epidemias (CeNDIE), ANLIS-Malbrán, Ministerio de Salud. emmariadanesi@gmail.com

² Licenciada en Sociología. Centro Nacional de Diagnóstico e Investigación en Endemo-Epidemias (CeNDIE), ANLIS-Malbrán, Ministerio de Salud. maltz.tati@gmail.com

³ Magíster en Epidemiología, gestión y políticas de salud. Centro Nacional de Diagnóstico e Investigación en Endemo-Epidemias (CeNDIE), ANLIS-Malbrán, Ministerio de Salud. josefinab82@gmail.com

⁴ Licenciada en Trabajo Social. Instituto Nacional de Parasitología "Dr. Mario Fatala-Chabén", ANLIS-Malbrán, Ministerio de Salud. pamelapeyran@yahoo.com

⁵ Doctora en Ciencias (área biología parasitaria). Centro Nacional de Diagnóstico e Investigación en Endemo-Epidemias (CeNDIE), ANLIS-Malbrán, Ministerio de Salud. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Buenos Aires. analaura.carbajal@gmail.com

⁶ Médica infectóloga. Instituto Nacional de Parasitología "Dr. Mario Fatala-Chabén", ANLIS-Malbrán, Ministerio de Salud. Hospital de Infecciosas Francisco Muñiz, Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires. marisa.fernandez@gmail.com

Autora para correspondencia: Emmaría Danesi, CeNDIE - Av. Paseo Colón 568 1° piso, CABA, Argentina. E-mail: emmariadanesi@gmail.com

Ninguna de las autoras declara presentar conflicto de intereses en relación a esta publicación.

Introducción

Desde el comienzo de la pandemia de COVID-19 (infección por SARS-CoV-2) en diciembre de 2019, el sector de trabajadores de la salud ha sido uno de los más expuestos al riesgo de infección debido a su rol en el cuidado de personas afectadas. Durante la primera ola de la pandemia en 2020, el personal de salud (PDS) representó entre el 10 y 20% de los infectados en diferentes países (1, 2, 3), si bien en las regiones asiáticas con experiencias en epidemias de virus respiratorios esta proporción fue en torno al 3% (4). En la Argentina se vivieron situaciones similares, llegando a representar el 17% de personas infectadas (5).

En este sentido, la Organización Mundial de la Salud (OMS) resaltó los derechos y obligaciones del PDS para promover su seguridad laboral y salud individual (6). Se entienden como derechos del PDS y obligaciones de los sistemas de salud y sus instituciones: proveer información, instrucción y entrenamiento sobre prevención y control de infecciones (PCI) y en el uso de equipos de protección personal (EPP); disponer adecuada cantidad y calidad de EPP; brindar actualizaciones sobre COVID-19; generar ambientes de confianza y acompañamiento para la oportuna detección de errores y riesgos; dar adecuada compensación económica; brindar acompañamiento psicológico, entre otras.

A su vez, es obligación del PDS seguir los protocolos establecidos para la atención de pacientes y de PCI; utilizar adecuadamente los EPP; cumplir con controles sintomáticos para el autodiagnóstico de infección; reportar situaciones que impliquen algún riesgo para su salud o de otras personas. Distintos estudios señalan que para poder lograr una respuesta efectiva durante emergencias es necesario dar al PDS entrenamiento sobre nuevas habilidades, asegurar recursos materiales para su protección física, dar soporte emocional, así como brindar apoyo político e institucional (7).

El monitoreo y evaluación de la implementación de estos aspectos permite identificar oportunidades de mejora y, consecuentemente, favorecer el cuidado tanto del PDS como de la comunidad en general. Esto es un desafío para el sistema de salud argentino, caracterizado por su gestión federal y su estructura fragmentada, donde coexisten tres subsistemas, diferenciados principalmente según tipo de financiamiento y afiliación: subsistema público (de acceso universal, financiado por rentas generales), seguridad social (también denominado obras sociales, financiado

por los aportes de trabajadores registrados) y subsistema privado (financiado por el pago de los usuarios) (8).

En este contexto, el objetivo general del estudio fue investigar en las experiencias y percepciones del PDS en la Argentina sobre la implementación y aplicación de las recomendaciones para la protección contra el COVID-19 durante los primeros meses de la pandemia en el país en 2020. Los objetivos específicos fueron:

- 1) Indagar sobre la implementación por parte de los establecimientos sanitarios de medidas de prevención, control de la infección y provisión de equipos de protección personal.
- 2) Explorar las percepciones del PDS sobre la capacitación y utilización de equipos de protección personal y sobre la aplicación de medidas de cuidado y prevención de la infección.
- 3) Relevar factores psicosociales y de ambiente laboral que pudieran estar afectando el cuidado de bioseguridad y desempeño del personal de salud.
- 4) Analizar si existen diferencias según subsistema de salud, localización geográfica, áreas de trabajo, entre otras.
- 5) Establecer niveles de satisfacción del PDS con las medidas de prevención y control establecidas en sus establecimientos.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional transversal mediante una encuesta estructurada autoadministrada a través de la plataforma web QuestionPro Survey Software (Estados Unidos) a ser completada de modo anónimo por PDS de la República Argentina durante agosto de 2020, respetando la confidencialidad de los datos brindados. Se definió como PDS a trabajadores que realizan tareas asistenciales o con impacto en el cuidado de personas en hospitales, centros de atención primaria, instituciones de cuidados prolongados o contextos comunitarios (9, 10). El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto Nacional de Parasitología "Dr Mario Fatale-Chaben" y fue llevado a cabo de acuerdo a normativas y estándares éticos vigentes.

La encuesta fue distribuida por correos electrónicos a asociaciones de profesionales y no profesionales de PDS,

redes sociales y a través de una aplicación de mensajería instantánea para teléfonos móviles. Para iniciar la encuesta, la persona debía aceptar un consentimiento informado. Se creó un formulario *ad hoc* con 42 preguntas cerradas organizadas en tres secciones: 1) características sociodemográficas y laborales, 2) protocolos y medidas para la PCI, 3) ambiente laboral y experiencia de trabajo durante la pandemia (formulario disponible en <https://data.mendeley.com/datasets/gk49dbgc27/1>). Al final se dispuso de un espacio libre opcional para comentarios y observaciones.

Se realizó una estimación del PDS de la Argentina a partir de datos oficiales de profesionales sanitarios y de apoyo, de aproximadamente 1.250.000 trabajadores (11). Sobre esto, se calculó una muestra de al menos 769 personas (muestreo aleatorio simple, nivel de confianza del 95%, precisión 5% y una proporción en las respuestas de 50%) (12). El análisis final se realizó sobre encuestas con al menos el 75% de las preguntas respondidas, incluyendo la sección 1 y 2. Se realizó un análisis descriptivo de todas las preguntas, según frecuencia absoluta y relativa (%), y en función de las variables: a) subsector de la institución (público o privado/obras sociales), b) área de riesgo epidemiológico en la localidad de la institución, según transmisión comunitaria (TC) de SARS-CoV-2 (sí/no) al 31 de agosto de 2021 según clasificación del Ministerio de Salud de Nación (13), y c) riesgo de exposición del PDS, definida en alto, medio y bajo, adaptado empíricamente según recomendaciones nacionales (14) e internacionales (6, 7, 8) considerando la profesión-ocupación, el área de trabajo y el contacto con casos sospechosos.

Se generaron dos indicadores resumen:

a) Indicador de uso adecuado de EPP: se elaboró considerando lo establecido en los protocolos oficiales (14) y según lo mencionado por el/la participante sobre su área de trabajo, ocupación y contacto con casos sospechosos o confirmados de COVID-19, y los EPP que hace uso, evaluándose el correcto seguimiento de tales protocolos nacionales, así como la protección con exceso de EPP.

b) Indicador de valoración institucional: se consideraron las preguntas de la sección 2 de aplicación de protocolos, entrenamientos, disponibilidad y calidad de EPP, así como las conductas del PDS, para generar una puntuación de 1 a 10, con 10 como valoración máxima.

Los datos fueron procesados en Excel 2010 y analizados mediante Stata 11. Para analizar las diferencias entre subsistemas de salud se evaluó la asociación entre las variables a través de la prueba de chi cuadrado y se compararon proporciones entre grupos a través de la comparación de Z ($p < 0,05$). Para las comparaciones de los indicadores globales entre subgrupos se utilizaron los intervalos de confianza. Para el análisis del espacio final con campo abierto, se exploraron todos los comentarios para categorizarlos y agruparlos según dimensiones temáticas.

Resultados

Aceptaron participar 2291 personas, de las cuales 2010 (87,7%) respondieron la encuesta de manera completa. Los participantes fueron en su mayoría mujeres, adultas jóvenes, que se desempeñaban principalmente en instituciones públicas de la Provincia de Buenos Aires (PBA) y de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA). Las principales profesiones fueron medicina, bioquímica y enfermería (Tabla 1), mientras que las ocupaciones no asistenciales como limpieza, cocina y chofer de ambulancia tuvieron escasa participación (1,2%). Al momento de realizar la encuesta, 3 de cada 4 de las instituciones de salud donde se desempeñan los encuestados se encontraban en áreas geográficas con TC de COVID-19. Aproximadamente un 40% de las personas encuestadas mencionó tener aumento en su carga horaria desde el inicio de la pandemia y en el caso de las personas con factores de riesgo, la gran mayoría continuaba asistiendo a desempeñar sus tareas habituales (Tabla 1). Los factores de riesgo más frecuentes fueron obesidad y edad >60 años (10,3% y 7,3% respectivamente), y no se encontraron diferencias entre la situación laboral según factor de riesgo, a excepción de que quienes refirieron estar inmunosuprimidos tuvieron mayor porcentaje de licencia (27,3% vs. 10,1% en general).

Tabla 1. Características sociodemográficas y laborales del PDS encuestado. Argentina, agosto de 2020 (n=2010)

Característica	Total
Edad mediana (años)	42 años
Género mujer	1536 (76,4%)
Provincia de la institución	
PBA	654 (32,5%)
CABA	568 (28,3%)
Santa Cruz	150 (7,5%)
Neuquén	143 (7,1%)
Santa Fe	101 (5,0%)
Córdoba	61 (3,0%)
Chaco	54 (2,7%)
Otras	279 (13,9%)
Uso de transporte particular	1236 (61,5%)
Trabajo en dos o más instituciones	777 (33,7%)
Ocupación/profesión	
Médico/a	702 (35,0%)
Bioquímica/o, técnica/o de lab.	381 (19,0%)
Enfermera/o, kinesiólogo/a	326 (16,2%)
Psicóloga/o, trabajo social	245 (12,2%)
Administrativo/a	90 (4,5%)
Otras†	159 (7,8%)
Especialidad médica (n=701)	
Clínica, generalista, familia	191 (27,2%)
Pediatría	133 (19,0%)
Terapeuta, emergentología, infectología, neumonología	74 (10,6%)
Otras‡	303 (43,2%)
Área de la institución dónde se desempeña (n=2009)*	
Terapia, guardia	654 (32,6%)
Salas de internación, laboratorio, consultorio, territorio, ambulancia	1761 (87,7%)
Administración, recepción, cocina, otras	552 (27,5%)
Jornada completa (en institución de la encuesta) (n=1969)	977 (49,6%)
Carga horaria aumentada (n=1969)	744 (37,8%)
Presenta algún factor de riesgo para COVID-19 (n=1968)	458 (22,8%)
En caso de tener factores de riesgo, con licencia o reasignación (n=451)	92 (20,4%)

*La pregunta permitía seleccionar más de una opción. † Farmacéutico, odontólogo, técnico en imágenes, camillero, personal de limpieza, chofer de ambulancia, agente sanitario y otros. ‡Anestesiología, cardiología, cirugía, gerontología, ginecología, hematología, nefrología, neurología, obstetricia, psiquiatría, traumatología y otros.

El protocolo con mayor implementación fue sobre “uso de EPP”, siendo parcial sobre otras temáticas (Tabla 2). La claridad de los mismos fue mejor valorada en los establecimientos del sector privado/OS ($p<0,001$): en el subsector privado, el 7,9% del PDS calificó a los protocolos de poco claros y el 37% de muy claros, mientras que en el subsector público los porcentajes fueron 15,5% y 18,4% respectivamente. Más de la mitad del PDS refirió haber

recibido entrenamiento sobre EPP, centrándose sobre “tipos y usos”, “colocación”, “retiro y descarte de EPP”. Las percepciones más frecuentes sobre el entrenamiento fueron positivas. En cuanto al acceso y calidad de los EPP, las respuestas más frecuentes fueron las categorías intermedias (variable y fácil/buena), siendo mejor la valoración de estos aspectos en el subsector privado/OS ($p<0,001$). Dos de cada tres encuestados

mencionaron que obtuvieron EPP por sus medios o a través de terceros, y esto estuvo asociado a peor calidad (muy mala a variable: 62,2% vs. 24,1%, $p < 0,001$) y disponibilidad de los mismos (muy mala a variable: 54,71% vs. 14,87%, $p < 0,001$). Las preguntas relacionadas

al uso de EPP y cuidados en espacios comunes revelaron una conformidad parcial, con 54% y 51% respectivamente en las categorías satisfactorias (bueno y muy bueno), y peor percepción entre trabajadores de instituciones públicas ($p < 0,001$).

Tabla 2. Percepciones del personal de salud encuestado sobre implementación, claridad y cumplimiento de protocolos sanitarios. Argentina, agosto de 2020 (n=2010)

Pregunta	Total
Protocolos adoptados en su institución*	
Limpieza en diferentes ambientes	1465 (72,9%)
Circulación y rotación del personal	1231 (61,2%)
Circulación de pacientes y familiares	1147 (57,1%)
Uso EPP	1841 (91,6%)
NS/NC	46 (2,3%)
Claridad de los protocolos	
Muy poco claros	192 (9,6%)
Poco claros	270 (13,4%)
Regular	396 (19,7%)
Claros	633 (31,5%)
Muy claros	499 (24,8%)
NS/NC	19 (0,1%)
Tuvo entrenamiento sobre EPP	
1221 (60,8%)	
Tipo de entrenamiento sobre EPP* (si tuvo entrenamiento)	
965 (79,0%)	
Tipos y usos	965 (79,0%)
Colocación de EPP	1116 (91,3%)
Retiro de EPP	1086 (88,9%)
Descarte de EPP	953 (78,0%)
Otros	109 (8,9%)
Calificación del entrenamiento sobre EPP (si tuvo entrenamiento)	
30 (2,5%)	
Muy poco claros	30 (2,5%)
Poco claros	60 (4,9%)
Regular	257 (21,0%)
Claros	501 (41,0%)
Muy claros	370 (30,3%)
NS/NC	4 (0,3%)
Disponibilidad de EPP	
138 (6,9%)	
Muy dificultoso	138 (6,9%)
Difícil	161 (8,0%)
Variable	481 (23,9%)
Fácil	777 (38,7%)
Siempre disponible	441 (21,9%)
NS/NC	12 (0,6%)
Calidad de los EPP	
125 (6,2%)	
Muy mala	125 (6,2%)
Mala	179 (8,9%)
Variable	625 (31,1%)

Tabla 2. Percepciones del personal de salud encuestado sobre implementación, claridad y cumplimiento de protocolos sanitarios. Argentina, agosto de 2020 (n=2010) (cont.)

Pregunta	Total
Buena	815 (40,6%)
Muy buena	227 (11,3%)
NS/NC	38 (1,9%)
Evolución del suministro de EPP	
Empeoró	296 (14,7%)
Estable	894 (44,5%)
Mejóro	742 (36,9%)
NS/NC	78 (3,9%)
Tuvo que obtener EPP por medios propios o de terceros	1214 (60,4%)
Uso de EPP por parte del PDS de su institución	
Muy mala	55 (2,7%)
Mala	148 (7,4%)
Variable	688 (34,2%)
Buena	813 (40,5%)
Muy buena	285 (14,2%)
NS/NC	21 (1,0%)
Cumplimiento del PDS de protocolos en espacios comunes	
Muy mala	83 (4,1%)
Mala	158 (7,9%)
Variable	718 (35,9%)
Buena	761 (37,9%)
Muy buena	266 (13,2%)
NS/NC	24 (1,2%)
Cumplimiento de protocolos de uso de EPP	973 (49,0%)

* La pregunta permitía seleccionar más de una opción.

El uso de los diferentes tipos de EPP fue variable según grupo de riesgo. El 83,2% del PDS refirió utilizar elementos de protección respiratoria (barbijos quirúrgicos o respiradores) y un 74,4% dijo utilizar elementos de protección facial. Menos utilizados fueron los guantes (63,7%) y los elementos de protección corporal (58,1%). A su vez, los porcentajes de uso de EPP fueron mayores en los grupos de mayor riesgo. El indicador global de uso adecuado mostró que 49,0% de los encuestados utilizaba el EPP apropiado según su nivel de riesgo por protocolo, siendo menor esta proporción en el grupo de bajo riesgo (29,2%, $p < 0,001$). Si consideramos el uso en exceso de EPP, la protección del PDS llegó a 52,9% en total y en el grupo de menor riesgo, a 44,2%.

Del total de encuestas, el indicador global de valoración institucional tuvo una puntuación de 6,45 (IC 95% 6.38-6.53), con un rango por provincias entre 5,06 en Santiago del Estero a 7,9 en Tierra del Fuego. Entre subsectores público y privado/OS, la valoración tuvo diferencia

significativa, de 6,36 (IC 95% 6,28-6,45) y 6,69 (IC 95% 6,55-6,84), respectivamente. También se observaron diferencias entre grupos de riesgo del PDS, siendo 6,57 para el grupo de mayor (IC 95% 6,45-6,698) y menor riesgo (IC 95% 6,43-6,72), y 6,32 para el de riesgo intermedio (IC 95% 6,21-6,42).

Sobre la asistencia del PDS a trabajar con síntomas compatibles de COVID-19, 4 de cada 10 trabajadores mencionó que sí ocurrían estas situaciones (Tabla 3), siendo significativamente mayor esta proporción en el subsector público (42,2% vs. 35,0%, $p = 0,01$), en las instituciones en áreas con TC (con TC: 43,3%, sin TC: 30,0%, $p < 0,001$) y en el grupo de mayor riesgo (riesgo alto: 48,0%, riesgo medio: 35,6%, riesgo bajo: 36,6%, $p < 0,001$). Entre quienes mencionaron asistir con síntomas, se observó asociación con el mayor riesgo de exposición (riesgo alto: 8,0%, riesgo medio: 4,8%, riesgo bajo: 4,8%, $p < 0,001$), aumento de carga horaria (54,4% vs 37,4%, $p < 0,001$), mala comunicación con sus superiores (46,9%

vs. 22,8%, $p < 0,001$), peor desempeño institucional durante la pandemia (4,86 IC 95% 4,56-5,15 vs 6,57 IC 95% 6,50-6,64) y angustia frecuente o permanente (49,2% vs. 33,2%, $p = 0,002$).

Alrededor de un tercio de los participantes fueron testeados para infección por SARS-CoV-2, principalmente por ser contacto estrecho con caso confirmado (Tabla 3). De estos testeos, tuvieron resultado confirmatorio 1 de cada 10 casos, siendo variable esta proporción por provincias (PBA 23,7%, Chaco 15,8%, CABA 7,7%). La frecuencia de testeo fue mayor en instituciones públicas que en privadas/OS (40,8% vs. 30,7%, $p < 0,001$), con una mayor positividad en las segundas (8,9% vs. 16,7%, $p = 0,006$). También hubo mayor testeo entre el personal de instituciones en áreas con TC (43,6%) y de mayor riesgo (45,7%), siendo la positividad similar a la general. Según el motivo de testeo, se observó una positividad del 33,3% por presentar síntomas, 13,6% por testeo institucional y 2,9% por contacto estrecho con caso confirmado de COVID-19.

Tabla 3. Información referida por personal de salud de la Argentina sobre asistencia al lugar de trabajo y testeo por COVID-19, agosto de 2020 (n=2010)

Pregunta	
Sabe de PDS que concurre con síntomas	809 (40,3%)
Asistió a trabajar con síntomas	118 (5,9%)
Le realizaron testeo para SARS-CoV-2	746 (38,1%)
Motivo del testeo (n=736)	
Síntomas	150 (20,4%)
Viaje	5 (0,7%)
Contacto con infectado	425 (57,7%)
Testeo institucional	125 (17,0%)
Estudio epidemiológicos	31 (4,2%)
Resultado positivo del testeo (n=736)	78 (10,6%)

Tabla 4. Percepciones y experiencias del personal de salud encuestado sobre ambiente laboral. Argentina, agosto de 2020 (n=2010)

Pregunta	
Comunicación franca con superiores	1456 (72,4%)
Disponibilidad de servicio de salud mental para PDS en la institución	855 (42,5%)
Opinión sobre importancia de servicio de salud mental	
Nada importante	19 (0,9%)
Poco importante	44 (2,2%)
Indistinto	143 (7,1%)
Importante	758 (37,7%)
Muy importante	1016 (50,6%)
NS/NC	30 (1,5%)

Sobre el ambiente laboral, la mayor parte de las personas mencionó que podía tener una comunicación franca con sus superiores, 9 de cada 10 dijo haber sentido angustia o miedo y en igual proporción consideró muy importante contar con acceso a un servicio de salud mental (Tabla 4). En el sector público, alrededor de la mitad refirió que su institución cuenta con servicio de salud mental para PDS, a diferencia del sector privado en 1 de cada 4 casos ($p < 0,001$). Entre las personas con mayores niveles de angustia (frecuente o permanente), se observó un peor indicador de desempeño institucional (5,9 IC 95% 5,8-6,1) en comparación con aquellas con menor frecuencia de angustia (6,6 IC 95% 6,6-6,7) o que dijeron no sentir angustia (7,0 IC 95% 6,8-7,2). Entre quienes manifestaron no tener buena comunicación con superiores se evidenció mayor proporción de angustia (frecuente-permanente), en comparación con quienes tenían buena comunicación (56,3% vs. 27,1%, $p < 0,001$).

Los motivos de angustia más frecuentes fueron "contagiar a mi familia o compañeros de trabajo", "situación general socioeconómica por la pandemia y cuarentena", "contagiarme yo" y "déficits en infraestructura hospitalaria". Los motivos "falta de EPP y capacitación", "déficits en infraestructura hospitalaria" y "falta de consensos en la atención de pacientes COVID" fueron significativamente más frecuentes en el subsector público (los tres motivos con $p < 0,001$).

Tabla 4. Percepciones y experiencias del personal de salud encuestado sobre ambiente laboral. Argentina, agosto de 2020 (n=2010) (cont.)

Pregunta	
Frecuencia con la que sintió angustia o miedo	
En ningún momento	257 (12,8%)
Algunas veces	629 (31,3%)
Pocas veces	437 (21,7%)
Con bastante frecuencia	561 (27,9%)
Permanentemente	126 (6,3%)
Motivos de angustia*	
Contagiarse	740 (42,2%)
Contagiar a familiares o compañeros	1382 (78,8%)
Falta de EPP y/o capacitación	384 (21,9%)
Déficits en infraestructura hospitalaria	561 (32,0%)
No atender correctamente a pacientes	475 (27,1%)
Falta de conocimientos sobre COVID-19	128 (7,3%)
Falta de consensos en la atención de COVID-19	373 (21,3%)
Presión/hostigamiento laboral	408 (23,3%)
Precariedad laboral	404 (23,0%)
Jornadas extenuantes	451 (25,7%)
No recuperación rápida de compañeros	212 (12,1%)
Desatención de pacientes no-COVID	353 (20,1%)
Situación general socioeconómica	829 (47,3%)
Estigmatización por trabajo en salud	401 (22,9%)
Otras situaciones personales	329 (18,8%)
Todas las anteriores	40 (2,3%)
NS/NC	5 (0,3%)

*La pregunta permitía seleccionar más de una opción.

En la sección de comentarios abiertos, la participación del PDS tuvo características similares a la población global de la encuesta (edad mediana 44,5 años, 31,8% profesiones médicas, 50,5% CABA, 82,3% subsector público). Se identificaron cinco dimensiones temáticas: 1) EPP (13% de los comentarios), 2) Organización del trabajo (38%), 3) Testeos institucionales (19%), 4) Infraestructura de los establecimientos (13%) y 5) experiencias como PDS frente al contexto de pandemia (24%) (datos no mostrados).

En relación al EPP, el PDS expresó preocupación sobre la calidad y dificultades en el acceso, derivando en reclamos y demandas a las autoridades sanitarias y en la autoprovisión de EPP. Profesionales de psicología y trabajo social (entre otras) expresaron malestar por diferencias en la entrega de EPP, priorizando a profesiones biomédicas. Se destacó la progresiva mejora del uso de EPP en la atención cotidiana por considerar a toda

persona como posible caso sospechoso; pero a su vez se reconocieron dificultades para sostener el correcto uso de EPP durante toda la jornada laboral, incluso en momentos de descanso y en áreas comunes por fuera de la atención.

Sobre la organización del trabajo, se identificaron tensiones por la falta de coordinación entre servicios y por las estrategias de reorganización de los equipos para cubrir la atención y a su vez disminuir las posibilidades de contagios dentro del PDS, considerando licencias y teleasistencia. Sobre los testeos institucionales, se expresó malestar por la falta de protocolos claros para la reincorporación al trabajo, sumado al miedo por la vuelta a la exposición. Otra demanda relevante fue sobre la infraestructura de los establecimientos y la reorganización de los espacios para garantizar el cumplimiento de los protocolos, agudizando un déficit ya conocido y anterior a la pandemia.

Las expresiones de angustia y estrés se vincularon al agotamiento y la sobrecarga laboral por jornadas extensas, la presión y situaciones de maltrato por parte de superiores, la falta de acompañamiento institucional y un temor general por los efectos en la salud de la población al priorizar la atención de COVID-19 frente a otras problemáticas de salud, como enfermedades crónicas y controles pediátricos.

Discusión

La pandemia de COVID-19 representó un gran desafío para los sistemas sanitarios y para el PDS a nivel mundial, que tuvo que incorporar nuevas prácticas de atención y cuidados en un contexto de incertidumbre frente a una patología de enorme impacto y carga para el sistema. Este estudio presenta las experiencias y percepciones del PDS durante los primeros meses de la pandemia de COVID-19 en la Argentina, cinco meses después de los primeros casos en el país y tras la puesta en marcha de protocolos de bioseguridad en la atención y organización institucional. Si bien al inicio de la pandemia se realizaron estudios similares en el país, no hay otros estudios publicados sobre percepciones del PDS en la evolución de la misma, dando cuenta de la maduración de las visiones y experiencias.

Por el tipo de muestreo, las observaciones de esta encuesta tienen la limitación de no ser representativas del PDS de la Argentina, si bien el bajo nivel de abandono da cuenta indirectamente de un nivel de confianza aceptable en los datos. Respecto a las características demográficas de la muestra, con una marcada participación femenina en el Área Metropolitana de Buenos Aires (AMBA), guarda similitud con las características de las profesiones médicas a nivel país, con una tendencia a la feminización, que actualmente alcanza a 60% de médicos activos entre 23-64 años, y llegó incluso a 72% en el ingreso a las residencias médicas según datos de 2014 (11). A su vez, la distribución desigual de médicos en relación a la población también ha sido registrada, por ejemplo, con una tasa de médicos/habitantes en CABA hasta cuatro veces superior a la del 75% de las provincias (11).

Actualmente, en la Argentina no hay cifras oficiales disponibles sobre el número de trabajadores en instituciones sanitarias que incluyan tanto las profesiones biomédicas como otras ocupaciones que hacen a la atención de las personas y al funcionamiento propio de las instituciones. Contar con estadísticas confiables

y actualizadas sobre el PDS es fundamental para la planificación de capacidades del sistema y recursos necesarios, lo cual se ve particularmente en situaciones de emergencia y estrés como el contexto actual (15).

La participación de PDS estuvo concentrada en el AMBA, la cual era la zona con mayor número de casos COVID-19 en el momento de la encuesta. Principalmente respondió personal profesional y del tercer nivel de atención, lo cual puede dar lugar a un sesgo de la opinión de la asignación de recursos y la organización en general en las instituciones. Esto fue observado en un estudio en Brasil, donde el PDS del nivel de atención primaria, constituido por personal con formación terciaria, manifestó menor provisión de EPP, capacitación y testeo (16). Entre el personal médico, el 24,4% tenía especialidades relevantes para el tratamiento de COVID-19 (intensivista, emergentología, infectología, neumonología, clínica médica), mucho mayor al 8% en la Argentina, lo cual fue un aspecto crítico para hacer frente a la pandemia (17).

Los lugares más frecuentes de trabajo fueron los consultorios, sala de internación y guardias, con una diversidad en la gravedad y riesgo de los pacientes que se atendía, enriqueciendo las visiones expresadas en las encuestas. Llama la atención que durante nuestro estudio solo dos de cada diez trabajadores con factores riesgo tuvieron reasignación de tareas o licencia, lo cual posiblemente guarda relación con la situación de urgencia y necesidad de recursos humanos, y a su vez la imposibilidad para organizar otras alternativas. Tal fue lo sucedido en Italia en marzo de 2020, epicentro de la epidemia en Europa, donde solo se permitía la licencia en casos sintomáticos (18). Según se observó en el estudio de Ortiz *et al.* (19), las licencias y reorganización de servicios al inicio de la pandemia derivaron en tensiones y conflictos al interior de los equipos de salud, lo cual podría estar relacionado con las restricciones a las mismas. Estas situaciones también fueron manifestadas en los comentarios abiertos de varios participantes.

Si bien la implementación de protocolos sobre el uso de EPP y la limpieza de diferentes ambientes ocurrió en casi todas las instituciones de los participantes, mostrando una buena cobertura de lo más básico, en la mitad expresaron falta de protocolos de circulación del personal y de pacientes, los cuales limitarían la dispersión del virus en ambientes cerrados. Estos datos concuerdan con una encuesta de la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria que mostró que 1 de

cada 4 de sus asociados no contaba con protocolos para atención de pacientes COVID-19 ni separación de áreas (20). La falta de protocolos o su desconocimiento iría en detrimento de que el PDS cuente con conocimientos adecuados sobre COVID-19 y su manejo, lo cual no solo mejoraría las conductas de atención y protección sino también reduciría el estrés, reforzando las capacidades y confianza en la superación de la epidemia (21).

Por otro lado, aunque nuestros resultados mostraron mayormente una opinión positiva en cuanto a la claridad de los protocolos, la cobertura del entrenamiento en el uso de EPP fue deficitaria. Esto también se observó en otro estudio realizado en la PBA (22), aunque en menor medida de lo observado en nuestro estudio. A su vez, según lo descrito en otro estudio en la Argentina, muchos profesionales si bien habían recibido capacitación, no se autopercebían con las habilidades necesarias (19). Estas cuestiones podrían explicar que casi la mitad del PDS hacía uso inadecuado de EPP y manifestó cumplimiento parcial de cuidados en espacios comunes. Estas situaciones posiblemente dieron lugar a transmisiones horizontales entre PDS, cuya relevancia fue materia de discusión (23, 24).

En cuanto a la disponibilidad y calidad de los EPP, el PDS refirió una conformidad intermedia en las respuestas. Pese a eso, la mayoría mencionó que obtuvo EPP por sus propios medios o de terceros, lo cual podría relacionarse con el temor a la falta del EPP o a una necesidad de complementar los provistos por la institución por mala calidad-cantidad, según las asociaciones observadas. Según lo publicado en otros países, inicialmente la provisión de EPP fue muy deficiente, con una disconformidad en torno al 80% en encuestas en Colombia e Italia (18, 25), mientras que varios meses transcurrida la pandemia, como en nuestro estudio y otro en Brasil (16), la disconformidad manifestada fue alrededor del 40%.

Contar con el EPP necesario y su correcto uso fue desde el inicio considerado un factor clave para la seguridad del PDS y, por ende, para el estrés en el trabajo (6, 7). Llama la atención el bajo cumplimiento de uso de EPP según protocolos observado, considerando las respuestas positivas en la disponibilidad general. También es para remarcar que en el grupo de menor riesgo se observó un 15% de uso excesivo de EPP, posiblemente relacionado a la menor costumbre de uso o al miedo y angustia resaltado en los comentarios. Dada la cobertura deficitaria en

entrenamiento observada en este estudio, una mejora en este aspecto podría favorecer tanto la protección del personal y su nivel de estrés, como el uso de recursos.

Por otra parte, surgió como preocupación y demanda la necesidad de mejorar la comunicación de directivas y la organización de los servicios y espacios. En particular en el subsector público fue notoria la preocupación por deficiencias de infraestructura, que dificultan o impiden el cumplimiento de protocolos de distanciamiento, ventilación y separación de sectores. En las instituciones privadas se observó una mejor valoración de la claridad de los protocolos, mejor disponibilidad y calidad de EPP, así como mayor percepción de cumplimiento de protocolos en áreas comunes, y a su vez una menor frecuencia de preocupación de estos aspectos y de la angustia en general, en comparación con el subsector público. Estas observaciones fueron coincidentes con el estudio llevado a cabo por Ortiz *et al.* (19).

La mayor percepción de asistencia laboral de PDS sintomático en áreas con TC, en el subsector público y en áreas de trabajo de mayor riesgo, podría indicar la necesidad de asistir la alta demanda de trabajo, marcando un déficit del recurso humano ya mencionado en otros estudios (17).

Respecto al testeo del PDS, en otros estudios se observó una proporción mayor (50%) (16). Es llamativa la alta tasa de positividad encontrada en los testeos institucionales, siendo cuatro veces mayor que en el caso de contactos estrechos. Esto podría mostrar la importancia de esta estrategia entre personas asintomáticas, en situaciones de riesgo no advertidas, o síntomas subestimados, como de hecho mencionaron casi la mitad de los encuestados. Este grupo de testeo resultó sumamente minoritario: solo 31 entre más de 2000 personas encuestadas, durante cuatro meses de evolución de la epidemia en el país. Dada la alta tasa de infección asintomática y a la luz de estas observaciones, sería recomendable que esta estrategia se generalizara de manera sostenida para todo el PDS. En cualquier tipo de testeo hay que considerar, sin embargo, qué tipo de técnica se utiliza, ya que con aquellas más sensibles el periodo de positividad es mayor al periodo de transmisión (27).

De modo global, nuestro estudio encontró niveles intermedios de satisfacción del PDS con la implementación de protocolos, y en particular el acceso a EPP, lo cual consideramos no adecuado habiendo tenido

ya varios meses de preparación del sistema de salud desde los primeros casos de COVID-19 en la Argentina. A diferencia de lo esperado, los resultados tuvieron cierta homogeneidad entre regiones y grupos de PDS, mostrando mayores diferencias entre los subsectores público y privado/obras sociales, lo cual refleja cierta realidad estructural del sistema sanitario.

Los resultados evidencian la necesidad de intensificar los esfuerzos de recursos materiales y de organización institucional, para generar mejores condiciones de trabajo del PDS, con más seguridad física y emocional, como sector de alto riesgo de exposición y vital para reducir el impacto en la morbi-mortalidad de la pandemia de COVID-19.

Agradecimientos

Al personal de salud participante de la encuesta por su gran entrega en este tiempo, a la Dra. Andrea Mastrangelo por la revisión del trabajo y al apoyo financiero de la beca "Salud Investiga" del Ministerio de Salud de la Argentina.

Bibliografía

1. Instituto Superiore de Sanità. Department of Infectious Diseases and the IT Service. Integrated surveillance of COVID-19 in Italy. En: https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Infografica_28marzo%20ENG.pdf; consultado agosto 2020.
2. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Informe sobre la situación de COVID-19 en España. N° 17 (27/03/2020). En: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/Informe%20n%C2%BA%2017.%20Situaci%C3%B3n%20de%20COVID-19%20en%20Espa%C3%B1a%20a%2027%20marzo%20de%202020_revisado.pdf; consultado agosto 2020.
3. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 Response Team. Characteristics of Health Care Personnel with COVID-19. United States, February 12–April 9, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:477–481. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6915e6>
4. The Lancet, editorial. COVID-19: protecting health-care workers. *Lancet* 2020. VOL 395, ISSUE 10228, P922. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30644-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30644-9).
5. Casa Rosada, República Argentina. Reporte diario desde el Ministerio de Salud - Nuevo coronavirus COVID-19 (06/05/2020). En: <https://www.youtube.com/watch?v=2C4btdgeKIY>; consultado junio 2020.
6. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak: Rights, roles and responsibilities of health workers, including key considerations for occupational safety and health: Interim guidance. WHO, 2020.
7. Schwartz J, King CC, Yen MY. Protecting Healthcare Workers During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak: Lessons From Taiwan's Severe Acute Respiratory Syndrome Response. *Clin Infect Dis* 2020 Jul 28; 71(15):858-860. DOI: 10.1093/cid/ciaa255
8. Duré ML, Cadile MC. La gestión de recursos humanos en salud en Argentina. Una estrategia de consensos 2008-2015. En: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/06/904960/2015_ms_arg_gestion_rhs_arg-1.pdf; consultado junio 2021.
9. Moralejo D, El Dib R, Prata RA, Barretti P, Corrêa I. Improving adherence to Standard Precautions for the control of health care-associated infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2018, Issue 2. Art. No.: CD010768. DOI:10.1002/14651858.CD010768.pub2.
10. Biblioteca virtual en salud. Descriptores en Ciencias de la Salud. En: <http://decs2020.bvsalud.org/cgi-bin/wxis1660.exe/decsserver/>; consultado junio 2020.
11. Navarro Pérez P, Contreras Sánchez AJ, Junco Gómez MC, et al. Análisis de la distribución geográfica de médicos especialistas en la república argentina noviembre, 2015. OPS, 2015. En: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/05/884869/2015_ops_ms_arg_eadp_demo_medica_argentina-1.pdf; consultado junio 2021.
12. Dean AG, Sullivan KM, Soe MM. OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health. En: <http://www.openepi.com/SampleSize/SSPropor.htm>; consultado julio 2020.
13. Ministerio de Salud, Argentina. Dirección Nacional de Epidemiología e Información Estratégica. Boletín integrado de vigilancia. Edición semanal N°509 SE 33 a 36. En: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/biv_509_se_33.pdf; consultado octubre 2020.
14. Ministerio de Salud, Argentina. Recomendaciones para el uso de los EPP. En: <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/recomendaciones-uso-epp>; consultado mayo 2020.
15. Kruk ME, Myers M, Varpilah ST, Dahn BT. What is a resilient health system? Lessons from Ebola. *Lancet* 2015; 385(9980): 1910-1912.
16. Lotta G, Fernandez M, Corrêa M. The vulnerabilities of the Brazilian health workforce during health emergencies: Analysing personal feelings, access to resources and work dynamics during the COVID-19 pandemic. *Int J Health Plann Mgmt* 2021; 36: 42-57. DOI: 10.1002/hpm.3117.
17. Silberman P. Políticas de planificación y gestión del talento humano del Ministerio de Salud de Argentina durante la pandemia de COVID-19. *Rev Argent Salud Pública* 2020; 12 Supl COVID-19: e11.
18. Felice C, Di Tanna GL, Zanusi G, Grossi U. Impact of COVID-19 outbreak on healthcare workers in Italy: results from a national e-survey. *J Community Health* 2020; 45(4):675-83. En: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7242177/>; consultado agosto 2020.
19. Ortiz Z, Antonietti L, Capriati A, et al. Preocupaciones y demandas frente a covid-19. Encuesta al personal de salud. *Medicina (B Aires)* 2020; 80 (Supl. III): 16-24 En: <https://www.medicinabuenosaires.com/revistas/vol80-20/s3/16.pdf>; consultado enero 2020.
20. Asociación Argentina de Medicina Respiratoria (AAMR). Neumonología y COVID-19. Bioseguridad

- en la pandemia. Abril 2020 En: https://www.aamr.org.ar/secciones/coronavirus/informe_encuesta_aamr_bioseguridad.pdf?utm_source=email_marketing&utm_admin=53331&utm_medium=email&utm_campaign=AAMR_y_COVID_Resultados_de_la_Encuesta; consultado marzo 2021.
21. Zhang M, Zhou M, Tang F, et al. Short report. Knowledge, attitude, and practice regarding COVID-19 among healthcare workers in Henan, China. *J Hosp Infect* 2020. 105: 183-187. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.04.012>.
 22. Silva AP, Aguirre MF, Ballejo C, et al. Seroprevalencia de infección por SARS-CoV-2 en personal de salud de la Región Sanitaria VIII, provincia de Buenos Aires, Argentina. *Rev Argent Salud Pública* 2020; 12 Supl COVID-19:e14. Publicación electrónica 19 Nov 2020.
 23. Castro HM, Canale HL, Ferreyro BL, et al. Características clínicas de la enfermedad por coronavirus 2019 en un centro de Argentina. Cohorte retrospectiva. *Medicina (B Aires)* 2020; 80 (Supl 6): 35-43.
 24. Chomali M, Guell M, Hervé B, et al. Impacto de la primera ola pandémica de COVID-19 en el personal de salud en un hospital privado. *Rev Med Clin Condes* 2021; 32(1) 90-104.
 25. Colegio Médico Colombiano. Encuesta de Bioseguridad del personal de la salud y ruta de atención de la pandemia SARS COV2-COVID-19. En: <https://epicrisis.org/2020/04/12/encuesta-de-bioseguridad-del-personal-de-la-salud-y-ruta-de-atencion-de-la-pandemia-sars-cov2-covid-19/>; consultado mayo 2020.
 26. Rearte A, Baldani AEM, Barcena Barbeira P, et al. Características epidemiológicas de los primeros 116974 casos de COVID-19 en Argentina, 2020. *Rev Argent Salud Pública* 2020; 12 Supl COVID-19:e5.
 27. Herrero Hernando, C., Álvarez Serra, J. A., Elizari Saco, M. J., Martínez-Nadal, S., & Vila Cerén, C. (2020). Test de PCR a SARS-CoV-2 persistentemente positivo. No siempre la detección del virus es COVID-19 [PCR test for SARS-CoV-2 persistently positive. Virus detection is not always COVID-19]. *Anales de pediatría*, 93(4), 264–265. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.07.015>.

Experiences of protection against COVID-19

During the COVID-19 pandemic, health personnel (HP) faced changes in their working conditions due to exposure to the virus and increased demand for attention. This study inquires on the experiences and perceptions of HP in Argentina about the implementation of protocols for their protection. A survey including information on sociodemographic characteristics, protocols, resources and psychological aspects was performed for HP all over the country. Two thousand and ten surveys were analyzed: 76.4% female, mean age 43 years old, 35% physician, 72.7% public institutions. Hours of work increased for 37.2%, 22.5% had at least one risk factor, of which 20.4% had leave or re-assigned tasks. Protocols about use of personal protective equipment (PPE) were established by 91% of institutions and less frequently about other topics. Clarity of protocols was well evaluated, and in 60.8% of cases training was performed. Approval about access and quality of PPE was variable, with better performance on private institutions. 60.4% of the HP had to obtain PPE by their own means. 48.4% of the participants followed protocols on PPE, being this variable according to groups of risk. The global index for institutional valuation was 6.45/10 (CI 95%, 6.38-6.53). HCP expressed fear or anxiety in 87.2% of the cases, and this was related to worse communication with superiors and worse institutional valuation. This study raises difficulties on the implementation of new protocols and the need to reinforce efforts on resources and institutional organization, to improve working conditions for HP. .

Keywords: COVID-19, health personnel, personal protective equipment, working environment, Argentina.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

ARTÍCULO ORIGINAL

Impacto de la edad gestacional en la gravedad de la infección por Sars-CoV-2 en personas gestantes, en un hospital del conurbano bonaerense

Recibido: 21/1/22 Aceptado: 18/3/22

Leda Guzzi¹, Sebastián Udry², Rocío Bolardi³, Miriam Matera⁴, Adriana Sánchez⁵, María Raquel Rodríguez⁶, Yésica Longueira⁷, Gabriela Turk⁸, Natalia Laufer⁹, Sergio Balbiano¹⁰.

RESUMEN

Introducción: La información sobre la evolución de la infección por COVID-19 en personas gestantes (PG) continúa en desarrollo.

Objetivos: Describir la presentación de la infección por Sars-CoV-2 en PG y determinar variables asociadas a mayor gravedad.

Materiales y métodos: Estudio observacional retrospectivo.

Periodo: 01/03/2020-31/07/2021. Se incluyeron PG con diagnóstico de COVID-19 asistidas en una maternidad de gestión pública: se clasificaron según gravedad y se dividieron en dos grupos: Grupo 1 leve y de manejo ambulatorio; Grupo 2 moderado, severo y crítico, con internación. Se analizó la relación entre gravedad y obesidad, DBT, hipertensión inducida por el embarazo (HIE), edad gestacional, edad materna, vacunación antigripal. Recién nacidos (RN) de madres infectadas se estudiaron con PCR para Sars-CoV-2 24-48 hs postnacimiento. Análisis estadístico: Chi-cuadrado o test exacto de Fisher. Significancia= $p < 0,05$. Aprobado por Comité Ética Institucional.

Resultados: 52 PG con diagnóstico de COVID-19. Edad mediana 29,6 años. Grupo 1: 29 PG (55,5%). Grupo 2: 23 PG (44%), 19 (36,5%) moderados, 2 (4%) severos y 2 (4%) críticos. No hubo fallecimientos maternos ni fetales. Edad gestacional ≥ 28 semanas fue la única variable asociada a mayor gravedad, $p = 0,00004$. 48% de los embarazos finalizaron por cesárea. 48/52 RN fueron estudiados con PCR para Sars-CoV-2, siendo 1 (2%) positivo (fue el único RN sintomático).

Conclusiones: La infección por COVID-19 en PG se asoció a presentaciones clínicas más graves cuando la infección se cursó en el tercer trimestre de gestación y se asoció con mayor incidencia de cesáreas.

Palabras clave: gestantes, embarazadas, COVID-19, Sars-CoV-2, edad gestacional, evolución, severidad clínica.

¹ Hospital Maternidad Santa Rosa, Vte. López, Buenos Aires, Argentina. SADI. ledaguzzi@hotmail.com

² Hospital Maternidad Santa Rosa, Vte. López, Buenos Aires, Argentina. seba02_86@hotmail.com

³ Hospital Maternidad Santa Rosa, Vte. López, Buenos Aires, Argentina. rociobb1@gmail.com

⁴ Hospital Maternidad Santa Rosa, Vte. López, Buenos Aires, Argentina. mmatera1969@gmail.com

⁵ Hospital Maternidad Santa Rosa, Vte. López, Buenos Aires, Argentina. adrianae.sanchez20@gmail.com

⁶ Hospital Maternidad Santa Rosa, Vte. López, Buenos Aires, Argentina. maria.raquel@live.com.ar

⁷ Instituto de Investigaciones Biomédicas en Retrovirus y SIDA, CONICET UBA, Argentina. Departamento de Microbiología, Parasitología e Inmunología, Facultad de Medicina, UBA, Argentina. ylongueira@fmed.uba.ar

⁸ Instituto de Investigaciones Biomédicas en Retrovirus y SIDA, CONICET UBA, Argentina. Departamento de Microbiología, Parasitología e Inmunología, Facultad de Medicina, UBA, Argentina. gturk@fmed.uba.ar

⁹ Instituto de Investigaciones Biomédicas en Retrovirus y SIDA, CONICET UBA Argentina. Departamento de Microbiología, Parasitología e Inmunología, Facultad de Medicina, UBA, Argentina. nlaufer@fmed.uba.ar

¹⁰ Hospital Maternidad Santa Rosa, Vte. López, Buenos Aires, Argentina. sbalbiano@gmail.com

Autora para correspondencia: Leda Guzzi. Haedo 4051. Florida Oeste, Bs. As, Argentina. ledaguzzi@hotmail.com

Las y los autores notifican que no existen conflicto de intereses ni fuentes de financiamiento.

Introducción

La información respecto a la evolución y el impacto de la infección por Sars-CoV-2 en personas gestantes continúa en desarrollo (1). Los cambios fisiológicos propios del embarazo condicionan alteraciones en la inmunidad, cambios a nivel respiratorio y cardiovascular que podrían conducir a un mayor riesgo de desarrollar formas graves en personas gestantes (2-6).

En los primeros reportes de 2020 no quedaba claro un mayor impacto del COVID-19 en la embarazada. Sin embargo, posteriormente comenzó a sumarse evidencia en cuanto al efecto deletéreo de la infección sobre el embarazo y el recién nacido, como también acerca del mayor riesgo de requerir hospitalización, admisión en terapia intensiva y mortalidad en las personas gestantes (7-9).

El 3 de marzo de 2020 se presentó el primer caso de infección por Sars-CoV-2 en la Argentina, el 11 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la pandemia por COVID-19 y el 20 de ese mes se instauró en la Argentina el aislamiento social preventivo y obligatorio (ASPO) para toda la ciudadanía, excepto trabajadores esenciales (10, 11). Esto incluyó la recomendación de que las personas mayores de 60 años, las personas con comorbilidades y las gestantes, permanecieran en sus domicilios y licenciadas de sus trabajos. La pandemia por COVID-19 en la Argentina presentó, al momento actual, tres olas. La primera en 2020, con un pico en los meses de julio y agosto, la segunda en 2021 con pico en mayo, y la tercera ola, caracterizada por un crecimiento explosivo en el número de casos, se extendió desde mediados de diciembre de 2021, alcanzando su pico en la segunda semana de enero de 2022, y al momento de redacción de este artículo se encuentra en plena defervescencia (12). En diciembre de 2020 comenzó la campaña de vacunación contra el COVID-19 en la Argentina y en junio de 2021 comenzó para personas gestantes (13).

La curva epidémica de infecciones en personas gestantes presentó a una escala inferior, la misma morfología que en población general (14). Según se informa en el último reporte de la Sala de situación de personas gestantes y COVID-19 del Ministerio de Salud con fecha del 17/01/2022, en la Argentina se notificaron 26.061 personas gestantes infectadas por Sars-CoV-2, 8786 en 2020 (0,51% del total de infectados a nivel nacional), 15.008 en 2021 (0,36% del total) y 2033 en lo que va de 2022 (0,16% del total). Además, hubo 222 personas gestantes fallecidas, 46 en 2020,

176 en 2021 y ninguna en 2022, configurando una tasa de letalidad de 0,4% en 2020, 1,2% en 2021 y 0% en lo que va de 2022. De las 222 personas gestantes fallecidas, en 92 se conoce el status respecto a comorbilidades, siendo las más frecuentes obesidad, hipertensión arterial y diabetes (14).

En nuestra institución, el primer caso de COVID-19 en mujer embarazada se presentó en junio de 2020 y la dinámica de casos fue semejante a la presentada en la población general.

Dado que la construcción de evidencia local es clave para aportar al desarrollo de políticas sanitarias y al conocimiento general, se decidió realizar el presente estudio que tuvo como objetivo describir la evolución de la infección por Sars-Cov-2 en personas gestantes y determinar factores asociados a mayor gravedad en la presentación clínica.

Objetivos primarios

- Describir la presentación de la infección por Sars-CoV-2 en personas gestantes.

Objetivos secundarios:

- Clasificar a las personas gestantes infectadas según gravedad.
- Analizar variables asociadas a mayor gravedad.
- Evaluar la prevalencia de finalización del embarazo por cesárea.

Material y métodos

Diseño

Estudio observacional de cohorte retrospectivo.

Población

Se incluyó a todas las personas gestantes y púerperas inmediatas (dentro de las primeras 24 horas de ocurrido el parto), que presentaron infección por Sars-CoV-2, documentada con RT-PCR positiva en hisopado nasofaríngeo, en el período 01/03/2020 al 31/07/2021. Las personas gestantes que cumplían con la definición de caso sospechoso establecida por el Ministerio de Salud de la Nación eran sometidas a hisopado nasofaríngeo para RT-PCR (15). No se testearon pacientes asintomáticas. El muestreo fue secuencial.

Nuestra institución es una maternidad monovalente, de gestión pública, ubicada en el conurbano bonaerense, que asiste a población de ingresos bajos y medios de varios partidos de zona norte de la provincia de Buenos Aires. Cuenta con unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) pero no con terapia intensiva de adultos. Asiste un promedio de 2500 partos por año. Durante la atención de pacientes con diagnóstico de COVID-19 se dio prioridad a la internación conjunta del binomio y a la lactancia materna directa, según recomendaciones del Ministerio de Salud de la Nación (16), con protocolos para minimización del riesgo de transmisión horizontal, como el uso permanente de barbijo quirúrgico para la madre y su acompañante, el amamantamiento con camisolín descartable y luego de una adecuada higienización de las mamas, la ubicación de la cunita a 2 metros de la cama materna y la ventilación de la habitación, entre otros.

La población de pacientes incluidas se dividió en dos grupos para su análisis, según la gravedad de presentación del caso clínico y el manejo (ver Tabla 1). La gravedad clínica se determinó según clasificación de severidad del NIH (17).

Se realizó un análisis estadístico para determinar qué variables se encontraban asociadas con mayor severidad clínica. Las variables estudiadas fueron:

- 1. Obesidad.** Definida como un índice de masa corporal $\geq 30 \text{ Kg}/\text{m}^2$ (18).
- 2. Hipertensión arterial crónica (HTA) e inducida por el embarazo (HIE).** La HTA crónica definida como tensión arterial sistólica $\geq 140 \text{ mmHg}$ o presión arterial diastólica $\geq 90 \text{ mmHg}$ en dos ocasiones antes de las 20 semanas de edad gestacional. La HIE se define como tensión arterial sistólica $\geq 140 \text{ mmHg}$ o presión arterial diastólica $\geq 90 \text{ mmHg}$ en dos ocasiones después de las 20 semanas de edad gestacional (19).
- 3. Diabetes pregestacional.** Personas gestantes con diagnóstico de diabetes *mellitus* previo a la gestación y **diabetes gestacional**, es decir, aquella diagnosticada durante el embarazo y definida como la presencia de glucemia plasmática en ayunas entre: 92 mg/dl y 125 mg/dl; uno o más valores iguales o superiores a los siguientes puntos de corte en una PTOG con 75 gramos de glucosa: ayunas: 92 mg/dl, 60 minutos: 180 mg/dl (10,0 mmol/l), 120 minutos: 153 mg/dl (20).
- 4. Edad gestacional.** Expresada en semanas.
- 5. Edad materna.**
- 6. Status de vacunación antigripal.**

Los recién nacidos de madres infectadas se estudiaron con PCR para Sars-CoV-2 de secreciones nasofaríngeas a las 24 a 48 hs del nacimiento.

Tabla 1. Clasificación de las pacientes gestantes en dos grupos, según severidad clínica*

Clasificación	Severidad	Descripción
Grupo 1. Pacientes con manejo ambulatorio	Enfermedad leve	Personas con síntomas y signos de COVID-19, pero sin dificultad respiratoria ni disnea y con radiografía de tórax normal.
Grupo 2. Pacientes hospitalizadas	Enfermedad moderada	Personas con evidencia de enfermedad respiratoria baja durante el examen clínico o con imagen radiológica que evidencia infiltrados pulmonares, pero que mantienen saturación de oxígeno $\geq 94\%$ al aire ambiente, al nivel del mar.
	Enfermedad severa	Personas con saturación de oxígeno $< 94\%$ al aire ambiente, o una presión parcial de oxígeno sobre fracción inspirada ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) $< 300 \text{ mm Hg}$, frecuencia respiratoria > 30 por minuto, o infiltrados pulmonares $> 50\%$.
	Enfermedad crítica	Personas con insuficiencia respiratoria, <i>shock</i> séptico o disfunción multiorgánica.

*Grado de severidad acorde a la clasificación de la NIH National Institutes of Health. (Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019. Disponible en <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>).

Criterios de inclusión

- Pacientes embarazadas atendidas en nuestra institución.
- Diagnóstico de COVID-19 por RT-PCR detectable para Sars-CoV-2 en hisopado nasofaríngeo.

Criterios de exclusión

- Ausencia de datos fundamentales para realizar el análisis en la historia clínica.

Metodología del estudio y análisis estadístico

Los datos se recopilaron de las historias clínicas y se volcaron en una base de datos de Excel. Se realizó una evaluación estadística utilizando el programa SPSS 15.0 para Windows (SPSS, Chicago, IL, USA). Se analizaron y compararon las variables consideradas de riesgo entre los dos grupos de pacientes, buscando asociación. Se utilizaron los siguientes test estadísticos: prueba de Chi-cuadrado o un test exacto de Fisher según correspondiera. Una $p < 0,05$ fue considerada estadísticamente significativa. Además, se realizaron OD para evaluar la medida de riesgo que presentaron las diferentes variables.

Procedimientos para garantizar los aspectos éticos de la investigación

El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética Institucional. Los datos sensibles relacionados a las pacientes están al resguardo de la confidencialidad y privacidad como así también de los datos surgidos de la investigación, mediante codificación de los mismos. Solamente tienen acceso a estas informaciones los investigadores directamente relacionados con el estudio y autoridades competentes. Todos estos aspectos son tenidos en cuenta según las normativas de la Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos UNESCO 1997, Declaración Internacional sobre los datos genéticos humanos UNESCO 2003, la Declaración Universal sobre Bioética, Derechos Humanos UNESCO 2005 y de la Declaración de Helsinki, versión 2008 y guía para Investigaciones en Salud Humana (GISH), resolución 1480/2011 MSN.

Resultados

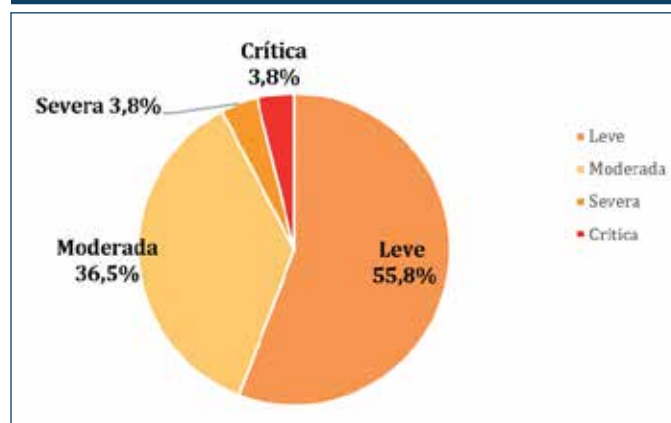
Se incluyó un total de 52 pacientes, en el período 01/03/2020 al 31/07/2021, que presentaron infección por Sars-CoV-2 durante la gestación o puerperio inmediato. No hubo exclusiones. Edad mediana: 29,6 años (24,5-34,7). En cuanto a la evolución global durante el embarazo: 44,2% (23/52) requirieron internación y 3,8% (2/52) asistencia respiratoria mecánica. Respecto a complicaciones obstétricas, 3,8% (2/52) presentaron hipertensión inducida por el embarazo y 1 recién nacido (1,92%) fue prematuro.

En nuestra cohorte no hubo fallecimientos maternos o neonatales en el seguimiento hasta 30 días postparto.

Se realizó una evaluación por grupos: 29 de 52 pacientes (55,8%) correspondieron al Grupo 1, con presentación clínica leve y de manejo ambulatorio; 23 de 52 pacientes (44,2%) correspondieron al Grupo 2, con presentación clínica moderada o de mayor gravedad y requirieron hospitalización. La distribución fue (ver Gráfico 1):

- Moderada 19 pacientes (36,5% del total).
- Severa 2 pacientes (3,8%).
- Crítica 2 pacientes (3,8%).

Gráfico 1. Distribución de pacientes según gravedad (n=52)



Variables estudiadas

Se analizó el Grupo 1 versus el Grupo 2 con las variables definidas en la Tabla 2.

Tabla 2. Asociación entre variables y gravedad clínica

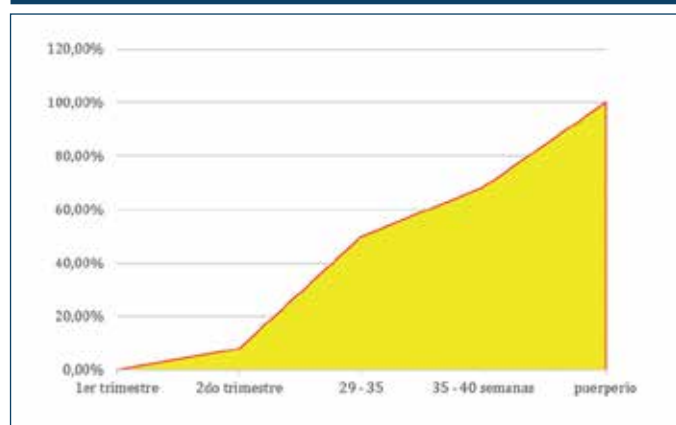
Variable	Grupo 1	Grupo 2	Significancia estadística
Comorbilidades: obesidad	2/29 (6,89%)	2/23 (8,7%)	NS
hipertensión arterial¹	1/29 (3,44%)	3/23 (13,04%)	NS
DBT²	3/29 (10,3%)	1/23 (4,34%)	NS
Edad gestacional: <28 semanas	19/29 (65,5%)	2/23 (8,69%)	p=0,00004 [OD: 19,95 (3869-102.860)]
>28 semanas	10/29 (34,48%)	21/23 (91,3%)	
Edad materna: >35 años	5/22* (22,72%)	2/22* (9,1%)	NS
Vacunación antigripal	19/25* (76%)	17/22* (77,3%)	NS

NS: No significativo. ¹Hipertensión arterial crónica o inducida por el embarazo. ²Diabetes pregestacional o gestacional. *La n total del grupo es menor, ya que el dato de la edad y el status de vacunación faltaba para algunas pacientes.

No se encontró asociación entre comorbilidades (obesidad, hipertensión arterial y diabetes), edad materna avanzada y status de vacunación antigripal con una presentación clínica más grave de COVID-19.

Respecto a la edad gestacional, se encontró que contraer COVID-19 durante el tercer trimestre de gestación se asoció a presentaciones clínicas más graves, $p=0.00004$, [OD: 19.95 (3869-102.860)] (Ver Gráfico 2).

Gráfico 2. Severidad clínica según edad gestacional (N=52)



Vía de finalización del embarazo

En nuestra cohorte de pacientes infectadas por COVID-19, 25 de 52 finalizaron el embarazo por cesárea abdominal, lo que corresponde a un 48% del total. En nuestra institución, el promedio histórico de finalizaciones por cesárea

en población general es del 32,3%, encontrándose una asociación estadísticamente significativa entre presentar COVID-19 y la finalización del embarazo por cesárea, $p=0.0001$, [OD: 2.778 (1600-4821)].

Al analizar la vía de finalización y su relación con la gravedad clínica se observó que la finalización del embarazo fue por cesárea en 10/29 pacientes del Grupo 1 (34,5%) y en 15 de 23 en el Grupo 2 (65,2%). Si bien se evidencia una tendencia a más finalizaciones por cesárea en el Grupo 2, no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre ambas variables.

Infección perinatal por Sars-CoV-2

Se realizó PCR de hisopado nasofaríngeo de 48/52 (92,3%) de los neonatos. De los mismos, solo uno (2%) resultó positivo. Este recién nacido fue el único sintomático, presentando dificultad respiratoria al nacer e hipotermia, con recuperación dentro de las primeras 48 hs de vida.

Discusión

Nuestro estudio aporta información acerca de la evolución de la infección por Sars-CoV-2 en personas gestantes en nuestro medio. Hoy se reconoce con claridad que la infección por Sars-CoV-2 durante la gestación se asocia a peor evolución materna y neonatal. En junio de 2020, cuando aún no se conocía con claridad el impac-

to del COVID-19 en mujeres embarazadas, Ellington S. y colaboradores reportaron los datos de vigilancia de mujeres en edad fértil infectadas con Sars-CoV-2, alertando que las embarazadas presentaban, a diferencia de las no embarazadas, 5,4 veces más riesgo de requerir hospitalización, 1,5 veces más riesgo de requerir terapia intensiva y 1,7 veces más riesgo de requerir ARM, sin evidenciar impacto en la mortalidad, luego de ajustar variables por edad, comorbilidades y etnia (7).

Posteriormente, el estudio de Villar J. y colaboradores, que comparó pacientes embarazadas con y sin COVID-19, encontró que las embarazadas con COVID-19 tuvieron 3,38 veces más riesgo de presentar infecciones severas, 5 veces más riesgo de requerir UTI y 22,3 veces más riesgo de morir que las mujeres embarazadas sin COVID-19, hallando incluso que las pacientes que cursaban infección asintomática presentaban un mayor riesgo de morbilidad materna (RR 1,24) que las no infectadas con Sars-CoV-2 (21).

Dado el gran impacto que presenta el Sars-CoV-2 en las personas gestantes, resulta fundamental poder identificar factores asociados a mayor severidad en la presentación clínica para de esta manera poder identificar a estas pacientes de manera precoz. En nuestra cohorte, obesidad, hipertensión, diabetes y edad materna avanzada no fueron factores asociados a mayor severidad clínica. Aunque otros autores demostraron que estas variables tienen un gran impacto en la evolución de la patología durante la gestación asociadas a peor pronóstico materno, fetal y a complicaciones obstétricas (7,17, 21, 24). Es probable que los efectos de estas variables de riesgo no sean evidentes en nuestra cohorte debido al limitado número de pacientes incluidas.

Por otro lado, en nuestro estudio encontramos una asociación estadísticamente significativa entre presentar la infección por Sars-CoV-2 durante el tercer trimestre o durante el puerperio, con formas clínicas más severas de la infección. El crecimiento del riesgo en nuestra cohorte fue casi lineal, conforme avanza la edad gestacional, siendo máximo para las pacientes diagnosticadas en el puerperio inmediato. Estos hallazgos son similares a los descritos por otros autores, que informan que la tasa de ingreso a UTI asciende conforme aumenta la edad gestacional (25). Turan y colaboradores publicaron un estudio que informó que más del 90% de las pacientes embarazadas diagnosticadas de COVID-19 requieren terapia intensiva en el tercer trimestre (23).

Numerosos estudios han demostrado que la infección por Sars-CoV-2 durante la gestación se asocia no solo con un aumento en la morbilidad materna y neonatal sino también con las complicaciones del embarazo, como son el parto prematuro (26), la ruptura prematura de membranas (27-28) y las alteraciones vásculo-placentarias (29), entre otras. En nuestra cohorte, no encontramos un aumento significativo de complicaciones gestacionales, probablemente por el número reducido de pacientes incluidas.

Otra asociación interesante que pudimos encontrar en nuestro estudio es la del aumento del índice de cesáreas en personas gestantes con COVID-19, en comparación con la población de personas gestantes sin la infección por Sars-CoV-2, que superó significativamente los índices históricos de nuestra institución. Estos hallazgos son similares a los reportados por otros autores (23, 25, 30). Dubey y colaboradores publicaron un metanálisis que evidenció que la finalización del embarazo por cesárea fue inusualmente elevada respecto de las mujeres no infectadas, lo que se interpretó como secundario a la intención de minimizar el riesgo de complicaciones en embarazadas y neonatos (26). Fue mayor en los estudios de origen chino (91%) y menos frecuentes en los de EE. UU. (40%) y Europa (38%). Destacamos que las infecciones virales durante el embarazo ya se asociaron previamente con mayor incidencia de cesáreas. En tal sentido, el estudio de Vousden N. y colaboradores evidenció un riesgo incrementado de finalización quirúrgica del embarazo, con un OR 1,42 para las gestantes infectadas con influenza (31).

Dubey y equipo encontraron, además, mayores tasas de nacimientos pretérmino (23%) y bajo peso al nacer (7%) en los recién nacidos hijos de madres infectadas, comparado con los controles y con los índices de la población general. En este estudio la mayoría de los resultados adversos y nacimientos pretérmino sucedieron si la infección era adquirida entre las semanas 25 y 35 de edad gestacional (26).

Por su parte, Capobianco G. y colaboradores publicaron un metanálisis encontrando una tasa de complicaciones maternas del 45%, finalización del embarazo por cesárea en un 88% y admisión a UTI en el 20% de las pacientes embarazadas con diagnóstico de COVID-19 (30). La complicación neonatal más frecuente fue neumonía y distrés respiratorio. El porcentaje de neonatos infectados fue de un 6% (30).

En cuanto a la infección por Sars-CoV-2 de los neonatos nacidos de personas gestantes con diagnóstico de COVID-19, en nuestra cohorte solo un neonato resultó positivo. Este bebé presentó síntomas respiratorios e hipotermia y es hijo de una paciente que padeció enfermedad crítica, cuyo diagnóstico sucedió en el puerperio inmediato. El bebé se recuperó rápidamente, en tanto que la madre sobrevivió luego de 28 días de internación en terapia intensiva. En cuanto a transmisión perinatal del Sars-CoV-2, estos resultados son semejantes a los reportados por otros grupos en el mundo, con porcentajes de transmisión vertical y horizontal infrecuentes (23-30, 32).

La debilidad principal de nuestro estudio es el número pequeño de pacientes incluidas, al igual que su carácter observacional y retrospectivo, que impidieron desarrollar un análisis estadístico más robusto a la hora de evaluar variables asociadas a mayor severidad clínica. Tampoco contamos con datos más detallados acerca de la presentación clínica, entre ellos, duración de los síntomas, tiempo entre el inicio de los síntomas y la primera consulta y duración de la internación. Sin embargo, destacamos que se incluyeron todas las pacientes diagnosticadas de COVID-19 atendidas en nuestra maternidad, durante el período de estudio, y que se abordó con rigor científico su inclusión, seguimiento y diagnóstico tanto de la madre como del recién nacido. Resaltamos, además, la necesidad de evaluar el impacto de la vacunación contra COVID-19 en personas gestantes, algo que en este estudio no se pudo hacer porque el período de inclusión de pacientes finalizó un mes después del inicio de la vacunación en este colectivo de personas. Este equipo de investigación ya comenzó el reclutamiento de nuevas pacientes para intentar develar estos interrogantes.

Conclusiones

En nuestro estudio se observó que la infección por Sars-CoV-2 durante la gestación se asoció a presentaciones clínicas más graves cuando la infección se cursó en el tercer trimestre de gestación o puerperio inmediato. El COVID-19 se asoció, además, con mayor incidencia de finalización del embarazo por cesárea abdominal. Más estudios son necesarios para determinar factores de riesgo asociados a una peor evolución clínica.

Bibliografía

1. Kucirka LM, Norton A, Sheffield JS. Severity of COVID-19 in pregnancy: A review of current evidence. *American journal of reproductive immunology*. 2020;84(5):e13332.
2. Reinhard G, Noll A, Schlebusch H, Mallmann P, Ruecker AV. Shifts in the TH1/TH2 balance during human pregnancy correlate with apoptotic changes. *Biochemical and biophysical research communications*. 1998;245(3):933-8.
3. Dashraath P, Wong JLJ, Lim MXK, Lim LM, Li S, Biswas A, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2020;222(6):521-31.
4. Gujski M, Humeniuk E, Bojar I. Current State of Knowledge About SARS-CoV-2 and COVID-19 Disease in Pregnant Women. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2020;26:e924725.
5. Qiao J. What are the risks of COVID-19 infection in pregnant women? *Lancet*. 2020;395(10226):760-2.
6. Liu H, Wang LL, Zhao SJ, Kwak-Kim J, Mor G, Liao AH. Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological viewpoint. *Journal of reproductive immunology*. 2020;139:103122.
7. Ellington S, Strid P, Tong VT, Woodworth K, Galang RR, Zambrano LD, et al. Characteristics of Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status - United States, January 22-June 7, 2020. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2020;69(25):769-75.
8. Rasmussen SA, Smulian JC, Lednicky JA, Wen TS, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2020;222(5):415-26.
9. Zhang JP, Wang YH, Chen LN, Zhang R, Xie YF. [Clinical analysis of pregnancy in second and third trimesters complicated severe acute respiratory syndrome]. *Zhonghua fu chan ke za zhi*. 2003;38(8):516-20.
10. Confirmación del Primer caso importado de Covid-19 en Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. 4 de marzo 2020. <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/actualizacion-epidemiologica-confirmacion-del-primero-caso-importado-de-covid-19-en-la>.
11. AISLAMIENTO SOCIAL PREVENTIVO Y OBLIGATORIO. Decreto 297/2020.DECNU-2020-297-APN-PTE - Disposiciones. 19-03-2020. <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/227042/20200320>.
12. Ministerio de Salud de la Nación. Nuevo Coronavirus Covid-19. Datos Abiertos de Covid -19. <http://datos.salud.gob.ar/dataset?groups=covid-19>.
13. Ministerio de Salud de la Nación. Vacuna Covid-19. <https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/vacuna>
14. Ministerio de Salud de la Nación. Nuevo Coronavirus Covid-19. Sala de Situación Personas Gestantes y Covid-19. Información disponible al 17/01/2022. <https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/informes-diarios/sala-de-situacion/informes-especiales>.
15. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Nuevo Coronavirus Covid-19. Recomendaciones para Equipos de Salud. Definición de Casos <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus/definicion-de-caso>.
16. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. COVID-19 RECOMENDACIONES PARA LA ATENCIÓN DE EMBARAZADAS Y RECIÉN NACIDOS EN CONTEXTO DE PANDEMIA, 16 de Junio de 2021. <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/recomendaciones-para-la-atencion-de-embarazadas-y-recien-nacidos-en-contexto-de-pandemia>
17. National Institutes of Health NIH. Coronavirus 2019 Treatment Guidelines. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
18. SOGC Clinical Practice Guideline No. 239, February 2010. Obesity in Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2010;32(2):165-173.
19. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy: Hypertension in pregnancy. Informe de la Fuerza de Tareas del American College of Obstetricians and Gynecologists sobre hipertensión en el embarazo. *Obstet Gynecol* 122 (5):1122-1131, 2013. doi: 10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88.
20. FASGO. Consenso de diabetes Recopilación, actualización y recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la diabetes gestacional. Septiembre de 2012. <http://www.fasgo.org.ar/archivos/consensos/diabemb.pdf>.
21. Villar J, Ariff S, Gunier RB, Thiruvengadam R, Rauch S, Kholin A, et al. Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women With and Without COVID-19 Infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. *JAMA pediatrics*. 2021;175(8):817-26.
22. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2020;370:m3320.
23. Turan O, Hakim A, Dashraath P, Jeslyn WJL, Wright A,

- Abdul-Kadir R. Clinical characteristics, prognostic factors, and maternal and neonatal outcomes of SARS-CoV-2 infection among hospitalized pregnant women: A systematic review. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2020;151(1):7-16.
24. San-Juan R, Barbero P, Fernandez-Ruiz M, Lopez-Medrano F, Lizasoain M, Hernandez-Jimenez P, et al. Incidence and clinical profiles of COVID-19 pneumonia in pregnant women: A single-centre cohort study from Spain. *EClinicalMedicine*. 2020;23:100407.
25. Boushra MN, Koymfman A, Long B. COVID-19 in pregnancy and the puerperium: A review for emergency physicians. *The American journal of emergency medicine*. 2021;40:193-8.
26. Dubey P, Reddy SY, Manuel S, Dwivedi AK. Maternal and neonatal characteristics and outcomes among COVID-19 infected women: An updated systematic review and meta-analysis. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2020;252:490-501.
27. Yan J, Guo J, Fan C, Juan J, Yu X, Li J, et al. Coronavirus disease 2019 in pregnant women: a report based on 116 cases. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2020;223(1):111 e1- e14.
28. Mahajan NN, Pophalkar M, Patil S, Yewale B, Chaithanya IK, Mahale SD, et al. Pregnancy Outcomes and Maternal Complications During the Second Wave of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in India. *Obstetrics and gynecology*. 2021.
29. Smithgall MC, Liu-Jarin X, Hamele-Bena D, Cimic A, Mourad M, Debelenko L, et al. Third-trimester placentas of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)-positive women: histomorphology, including viral immunohistochemistry and in-situ hybridization. *Histopathology*. 2020;77(6):994-9.
30. Capobianco G, Saderi L, Aliberti S, Mondoni M, Piana A, Dessole F, et al. COVID-19 in pregnant women: A systematic review and meta-analysis. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2020;252:543-58.
31. Vousden N, Bunch K, Knight M, the UKOSS Influenza Co-Investigators Group (2021)-Incidence, risk factors and impact of seasonal influenza in pregnancy: A national cohort study. *PLoS ONE* 16(1): e0244986. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244986>.
32. Flaherman VJ, Afshar Y, Boscardin J, Keller RL, Mardy A, Prah MK, et al. Infant Outcomes Following Maternal Infection with SARS-CoV-2: First Report from the PRIORITY Study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020.

Impact of gestational age on the severity of Sars-CoV-2 infection in pregnant people, in a hospital in the Buenos Aires surroundings

Introduction: The information concerning the impact of COVID-19 infection in pregnant people (PP) continues to be established.

Aim: to describe the evolution of the Sars-CoV-2 infection in pregnant people and to determine variables associated with clinical severity.

Materials and Methods: Retrospective observational study. Period: 01-03-2020 to 31-07-2021. We included PP with diagnosis of COVID-19, assisted in a public maternity hospital. The cases were classified according to clinical severity based on the NIH guidelines. The patients were divided into 2 groups: Group 1: mild (ambulatory management). Group 2: moderate, severe and critical (requiring hospitalization). The relationship between variables and clinical severity was analyzed. Variables studied: obesity, DBT, gestational hypertension, gestational age, maternal age, influenza vaccination. Newborns of infected mothers were studied with PCR for Sars-CoV-2 24 to 48 hours after birth. Statistical analysis: Chi-square or Fisher's exact test, significance = $p < 0.05$. Study approved by the Institutional Ethics Committee.

Results: 52 PP with diagnosis of COVID-19 were included. Median age 29.6 years. 23 patients (44%) required hospitalization and 2 (4%) MRA (mechanical respiratory assistance). 29 (55.5%) were mild, 19 (36.5%) moderate, 2 (4%) severe, and 2 (4%) critical. There were no maternal or fetal deaths. Gestational age ≥ 28 weeks was the only variable associated with more severe clinical forms, $p = 0.0001$. 48% of the pregnancies ended by cesarean section. 48/52 newborns were studied with PCR for Sars-CoV-2, with only 1 (2%) being positive. This was the only symptomatic newborn.

Conclusions: In our study, Sars-CoV-2 infection during pregnancy was associated with more severe clinical presentations when the infection occurred in the 3rd trimester of pregnancy. COVID-19 was also associated with a higher incidence of termination of pregnancy by cesarean section.

Keywords: Pregnant COVID-19, Sars-CoV-2, gestational age, clinical severity, pregnant.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Eficacia terapéutica y seguridad del tocilizumab en COVID-19

Recibido: 30/11/21 Aceptado: 10/3/22

Eugenia Di Líbero¹, Carolina Osuna², Marcelo Gañete³.

RESUMEN

A la fecha, excepto los glucocorticoides, ningún otro tratamiento farmacológico ha demostrado disminución de la mortalidad en pacientes con COVID-19 grave-crítico. Con el objetivo de discutir su utilidad en la terapéutica, se realizó una revisión y lectura crítica de los estudios publicados más significativos sobre el uso de tocilizumab. Se llevó adelante una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas priorizando la inclusión de revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados controlados (ERC) que analizaran el efecto del tocilizumab en COVID-19 en diferentes puntos de valoración.

Se incluyeron 5 ERC y 4 metaanálisis en la evaluación, todos ellos incluyeron pacientes con COVID-19 confirmado y mayoritariamente graves-críticos. El punto de valoración principal (PVP) fue la mortalidad a los 28 días y como resultado secundario de relevancia, la progresión a ventilación mecánica invasiva (VMI). Se analizó, además, la seguridad de la intervención, fundamentalmente a nivel de la ocurrencia de infecciones secundarias.

Del análisis surge que la mayor posibilidad de beneficio parece estar circunscripta a pacientes con enfermedad grave-crítica, que reciben corticoides, con marcadores de inflamación elevados (PCR >10 mg/dL) y enfermedad rápidamente progresiva. Existe alto grado de certeza respecto del impacto del tocilizumab en evitar la progresión a VMI, con una pequeña magnitud del efecto y moderado grado de certeza respecto de su impacto en la mortalidad; además de que resultó una medicación segura.

Palabras clave: Tocilizumab, COVID-19, tratamiento.

¹ Especialista en Farmacia Hospitalaria. Jefa de Sala "Farmacia Clínica" e Instructora de Residentes en el HIGA "Evita" de Lanús. Investigadora Clínica. Profesora Adjunta de la Práctica Social Educativa, Cátedra de Farmacia Clínica y Asistencial, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA. Miembro de Comisión Uso Adecuado de Recursos, SADI. Dirección: Chile 959, 1E, CABA, Argentina. eugeniadilibero@gmail.com

² Médica especialista en Clínica Médica e infectología. Médica infectóloga del HZGA "A. Eurnekian", Jefa de Infectología de Clínica "Monte Grande SA". Miembro de la Comisión de Uso Adecuado de Recursos, SADI. Dirección: Martín Rodríguez 1650 tira larga 8 dpto. 4, Banfield, Argentina. osunacbg@hotmail.com

³ Especialista en Medicina Interna e Infectología. Médico de Sala de Infectología del HIGA "Evita" de Lanús. Coordinador del Servicio de Infectología del Sanatorio "Juncal" de Temperley. Director del Centro de Formación y docente de la carrera de Postgrado "Especialización en Enfermedades Infecciosas" Facultad de Ciencias Médicas, Pontificia Universidad Católica Argentina. Miembro de Comisiones Hepatitis y Uso Adecuado de Recursos, SADI. Dirección: Godoy Cruz 1019 1A, Banfield, Argentina. marceacade66@hotmail.com

Autora para correspondencia: Eugenia Di Líbero. Chile 959, 1E, CABA, Argentina. eugeniadilibero@gmail.com

Ninguno de los autores declara presentar conflicto de intereses en relación a esta publicación.

Introducción

A la fecha, excepto los glucocorticoides (1), ningún otro tratamiento farmacológico ha demostrado disminución de la mortalidad en pacientes con COVID-19 grave-crítico, manteniéndose en cifras notablemente altas (2-5).

El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal capaz de bloquear el efecto de la interleukina-6 al unirse a sus receptores solubles y de membrana, y que actúa disminuyendo la inflamación (6-9).

Los ensayos clínicos publicados recientemente muestran incongruencias respecto de su efecto sobre la mortalidad y sobre otros resultados clínicamente relevantes, haciendo difícil la toma de decisiones respecto de su rol y los criterios de su utilización en el contexto de COVID-19. Con el objetivo de discutir su lugar en la terapéutica, se realizó una revisión y lectura crítica de los estudios publicados más significativos y actuales que existen sobre el uso de tocilizumab en COVID-19 (Tabla 1).

Tabla 1. Características de los ensayos revisados, los pacientes incluidos y su evolución

ESTUDIO	DISEÑO	N	CT (%)	SEVERIDAD	FIS H. INCL (d)	MORTALIDAD (%) al día 28	ESTANCIA (días)	PROGRESIÓN A VMI
BACC	ERC	243	11,0 (T) vs. 6,0 (P)	80% graves	9	5,6 (T) vs. 3,8 (P)	NR	6,8(T) vs. 10 (P)
COVACTA	ERC	438	19,4 (T) vs. 28,5 (P)	37% críticos, resto graves	4-5	19,7 (T) vs. 19,4 (P)	20(T) vs. 28 (P)	27,9 (T) vs. 36,7 (P)
EMPACKA	ERC	389	80,3 (T) vs. 87,5 (P)	Graves	8	10,4 (T) vs. 8,6 (P)	6 (T) vs. 7.5 (P)	NR
REMAP-CAP	Aleatorizado, adaptativo, no ciego	895	92,7 (T) vs. 93,9 (P)	Críticos	NR	28 (T) vs. 36 (P)	NR	NR
RECOVERY	Aleatorizado, adaptativo, no ciego	4116	82,0 (T) vs. 82,0 (P)	13-14% críticos, resto graves	9-10	31 (T) vs. 35 (P)	NR	35 (T) vs. 42 (P)
TOCIBRAS	Aleatorizado, no ciego	129	6,0 (T) vs. 8,0 (P)	17% críticos, resto graves	10	21,0 (T) vs. 9,0 (P)	11.3 (T) vs. 14.7 (P)	6,0 (T) vs. 6,0 (P)
CORIMUNO-TOCI-1	Aleatorizado, no ciego	131	33,0 (T) vs. 61,0 (P)	Moderados/graves	10	11,1 (T) vs. 11,9 (P)	NR	7,9 (T) vs. 20,9 (P) (día 14)
RCT-TCZ COVID-19	Aleatorizado, no ciego	126	No permitidos	Graves	8	3,3 (T) vs. 1,6 (P)	NS	NR

FIS h. incl: fecha de inicio de los síntomas hasta la inclusión. ERC: ensayo aleatorizado controlado, doble ciego. T: Tocilizumab. P: cuidados estándar/placebo. CT: corticoides. NS: diferencia no significativa. NR: no reportado

Resultados

Ensayo BACC (10)

Lugar de desarrollo: 7 hospitales en Boston.

Diseño: ensayo aleatorizado, doble-ciego, controlado por placebo.

Conflicto de intereses: sí.

Criterios de inclusión: 19-85 años de edad, infección por SARS-CoV-2 confirmada. Al menos dos de los siguientes: temperatura >38 °C dentro de las 72 hs previo a enrolarse,

infiltrados pulmonares, o necesidad de O₂ suplementario para mantener saturación O₂>92%; y al menos uno de los siguientes criterios de laboratorio: PCR >5 mg/dL, ferritina >500 ng/ml, dímero D >1000 ng/ml, o LDH >250 U/L.

Criterios de exclusión: O₂ suplementario a >10 L/min, historia reciente de tratamiento con biológicos o fármacos inmunosupresores de molécula pequeña (ciclosporina, tacrolimus, azatioprina, micofenolato, sirolimus, everolimus), otros inmunosupresores o diverticulitis.

Intervención: tocilizumab 8 mg/kg EV, sin exceder 800 mg, en general dentro de las tres hs de obtenido el consentimiento informado.

Punto de valoración primario (PVP): intubación (o muerte, para pacientes que murieran antes de la intubación) luego de la administración de tocilizumab o placebo, evaluado en un análisis de tiempo hasta el evento.

Seguimiento: 28 días.

Resultados: 243 pacientes incluidos. Edad media 60 años (rango intercuartilo: 45-69), >50% con índice de masa corporal (IMC) >30kg/m², 80% de los participantes estaban en sala general con O₂ suplementario (≤6 L/min por cánula nasal para mantener sat. O₂ >92%), proteína C reactiva (PCR) media: 11 mg/dL, tratamientos suplementarios en ambas ramas homogéneamente distribuidos (remdesivir, hidroxicloroquina, corticoides), resto de las características en la línea de base (CLB) aproximadamente balanceadas. Nivel adecuado de poder estadístico para demostrar una disminución del riesgo del PVP del 50%. Tiempo medio desde el inicio de los síntomas (TMIS) hasta la aleatorización: 9 días. Al día 28, 10,6% de los pacientes en el grupo tocilizumab y 12,5% en el grupo placebo habían muerto o habían sido intubados, pero esta diferencia no alcanzó significancia estadística. Tampoco ninguno de los puntos de valoración secundarios (PVS). En el análisis multivariado, fueron asociados con mayor riesgo de progresión a intubación la edad >65 años y niveles de IL-6 >40 pg/ml. Se observó significativamente menor tasa de infecciones y mayor frecuencia de neutropenia.

Limitaciones: era pre corticoides, ocurrencia del PVP menos frecuente que lo esperado.

Ensayo COVACTA (11)

Lugar de desarrollo: 62 hospitales en EE. UU. y 9 países de Europa.

Diseño: ensayo de fase 3, internacional, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo.

Conflicto de intereses: sí.

Criterios de inclusión: >18 años de edad con neumonía grave, infección por SARS-CoV-2 confirmada y evidencia de infiltrado pulmonar bilateral. Saturación sanguínea de O₂ ≤ 93% o PaFi < 300 mm hg.

Criterios de exclusión: muerte inminente según criterio del tratante, tuberculosis (TBC) o infección bacteriana, fúngica, o viral –diferente a SARS-CoV-2– activa.

Intervención: tocilizumab 8 mg/kg EV, sin exceder 800 mg. Si no se observaba mejoría o desmejoraba la clínica (definido como fiebre sostenida o empeoramiento en la escala ordinal), una segunda infusión podía ser administrada entre las 8-24 hs luego de la primera dosis.

Punto de valoración primario: estado clínico al día 28, evaluado en la escala ordinal de 7 categorías. Análisis por intención de tratar modificado (m-ITT): incluyó pacientes aleatorizados que hubieran recibido al menos una dosis de tocilizumab o placebo.

Seguimiento: 60 días.

Resultados: 438 pacientes incluidos en el análisis m-ITT. Edad media 60±14 años, 37% de los pacientes estaban ventilados y aproximadamente 60% de los pacientes tenía requerimiento O₂ suplementario (incluyendo ventilación no invasiva (VNI) o de cánula de alto flujo [CAFO]), PCR media: 17 mg/dL, nivel de IL-6 medio: 200 pg/ml, 80% de los pacientes con al menos una comorbilidad. TMIS hasta la aleatorización: 4-5 días. Al día 28, no se encontró diferencia estadísticamente significativa en el status clínico, tampoco en ninguno de los PVS. Hubo una tendencia no estadísticamente significativa hacia la disminución del tiempo hasta el alta (8 días menos), menor necesidad de VMI (28% vs. 37%) y en la estadía en unidad de terapia intensiva (UTI), (6 días menos). La tasa de eventos adversos fue similar en ambas ramas.

Limitaciones: menor porcentaje de pacientes recibieron corticoides en el grupo tocilizumab, PVP muy sensible a las diferencias en las prácticas locales.

Ensayo EMPACTA (12)

Lugar de desarrollo: EE. UU. (80%), México, Kenia, Sudáfrica, Perú y Brasil.

Diseño: ensayo de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo.

Conflicto de intereses: sí.

Criterios de inclusión: >18 años de edad, hospitalizados, con neumonía Covid-19 confirmada por PCR, evidencia radiográfica y saturación sanguínea de O₂ <94% al aire ambiente. Los pacientes recibieron el cuidado estándar acorde a la práctica local que podía incluir antiviral, corticoide sistémico (dosis recomendada, ≤1mg/kg de metilprednisona o equivalente) y tratamiento de sostén.

Criterios de exclusión: progresión a muerte inminente e inevitable dentro de las 24 horas, TBC activa, sospecha de infección bacteriana, fúngica o viral activa (diferente SARS-CoV-2 o HIV bien controlado), CPAP, BPAP o VMI.

Intervención: tocilizumab 8 mg/kg EV, sin exceder 800 mg. Si no se observaba mejoría o desmejoraba la clínica (definido como fiebre sostenida o empeoramiento en la escala ordinal), una segunda infusión podía ser administrada entre las 8-24 hs luego de la primera dosis.

Punto de valoración primario: ventilación mecánica (invasiva o ECMO) o muerte al día 28. Estratificación por edad, raza, región geográfica, uso de corticoides, de antivirales y dosis de tocilizumab recibidas. Análisis por m-ITT, ídem COVACTA.

Seguimiento: 60 días.

Resultados: 389 pacientes incluidos en el análisis m-ITT. TMIS hasta la aleatorización: 8 días. Edad media 56±14 años, 60% tenía <60 años, IMC 32±8, 76% de los pacientes con al menos una comorbilidad, aproximadamente 90% de los pacientes tenía requerimiento O₂ suplementario (incluyendo VNI o CAFO), PCR media: 13,6 mg/dL, resto de CLB y tratamientos concomitantes homogéneamente balanceados. Al día 28, fue significativamente menor el porcentaje de pacientes que requirió soporte ventilatorio mecánico o murió en el grupo tocilizumab (12,0 vs. 19,3%, HR: 0,56, RAR%=6, NNT=16; 95% CI, 0,33 a 0,97; P=0,04), pero la diferencia parece verse a expensas de la ventilación mecánica pues la mortalidad por cualquier causa no fue diferente entre ambas ramas. No se encontró diferencia estadísticamente significativa en ninguno de los demás PV. La tasa de eventos adversos fue similar en ambas ramas. Las tasas de eventos fueron consistentes en todos los subgrupos entre los que se estratificó en análisis, aunque fuera exploratorio.

Ensayo REMAP-CAP (13)

Lugar de desarrollo: 113 sitios en 6 países (98 en Reino Unido, 7 en Holanda, 3 en Australia, 2 en Nueva Zelandia y uno en el Reino de Arabia Saudita) entre el 19 de abril y el 19 de noviembre de 2020.

Diseño: ensayo de plataforma adaptativa, multifactorial, aleatorizado, internacional, abierto.

Criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años con sospecha clínica o confirmación microbiológica de COVID-19, con enfermedad grave, que fueron admitidos en la UTI o áreas fuera de UTI con igual complejidad y que recibieran soporte inotrópico o respiratorio (VMI o VNI, incluyendo CAFO, con un flujo >30 ml/min y una FiO₂>0,4). Los pacientes debían enrolarse dentro de las 24 horas del inicio del soporte vital.

Criterios de exclusión: presunción de muerte inminente con soporte vital completo o haber participado previamente en REMA-CAP en los últimos 90 días. Ingreso a UTI mayor a 24 hs, pacientes recibiendo algún inmunomodulador previo al cuadro actual, condición o tratamiento basal que genere neutropenia, hipersensibilidad conocida a alguna de las drogas de intervención, intención de indicar corticoides por otra causa que no sea por participación en el trabajo, embarazo, aumento de transaminasas mayor a 5 veces el valor normal, conteo de plaquetas <50000/mm³.

Intervención: tocilizumab 8 mg/kg de peso (dosis máxima: 800 mg EV a pasar en una hora, esta dosis puede repetirse entre 12 y 24 hs después de la infusión inicial a discreción del médico tratante si la mejoría no fue suficiente) o sarilumab (400 mg EV única vez). Diseño estadístico bayesiano.

Punto de valoración primario: número de días libres de soporte respiratorio o cardiovascular hasta el día 21.

Puntos de valoración secundarios: mortalidad o sobrevida hospitalaria, sobrevida a 90 días, días libres de soporte respiratorio, días libres de soporte cardiovascular, tiempo hasta el alta de UTI, tiempo hasta el alta hospitalaria, mejoría de la escala ordinal de la OMS al día 14, progresión a VMI o utilización de ECMO en aquellos no ventilados al inicio de la aleatorización.

Resultados: 895 pacientes. Mediana de edad 61,4 ±12,7 años, 73% sexo masculino y raza blanca. Mediana de IMC 30,5 (26,8 - 34,9), mediana de APACHE 12 (8-19), 84% con infección confirmada. Mediana de tiempo al enrolamiento: 1,2 (0,8-2,8) días de la admisión hospitalaria y 13,6 (6,6 - 19,4) horas desde el ingreso a UTI. 29% tenían CAFO, 42% VNI y 29% VMI. El 19% tenía soporte de vasopresores. Mediana de la PAFI 116,5 (89 - 165) y la mediana de PCR 13,6 mg/dl (79-208). Mediana de dímero D: 910 (879-1916). 93% fueron tratados con corticoides. La mediana de días libres de soporte de órgano fue de 10 días (rango intercuartilo -1 a 16) para el tocilizumab, y de 0 (rango intercuartilo -1 a 15) en el grupo control, cumpliendo el criterio de eficacia. La mortalidad intrahospitalaria para el grupo intervención fue del 27% y del 36% para el grupo control. El efecto del antagonista del receptor de IL-6 y el corticoide fue aditivo y sinérgico. Inhibidores de IL-6 fueron efectivos en todos los objetivos secundarios incluida la sobrevida a 90 días, el tiempo de alta de UTI u hospitalaria y mejoría en la escala de la OMS a los 14 días. No se encontró aumento de la incidencia de efectos adversos significativos en el grupo de intervención.

Limitaciones: variabilidad en el cuidado según las UTI, el tiempo y las poblaciones incluidas, abierto y el faltante de algunos datos de pacientes que permanecían internados al momento de la publicación.

Ensayo RECOVERY (14)

Lugar de desarrollo: 131 centros de Reino Unido.

Diseño: multicéntrico, abierto, aleatorizado (1:1), no estratificado. Análisis por intención de tratar.

Conflicto de intereses: sí.

Criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años, hospitalizados, con hipoxemia (sat. O₂ <92% al aire ambiente o que requieren oxigenoterapia) y evidencia de inflamación sistémica (PCR ≥75 mg/L).

Criterios de exclusión: hipersensibilidad conocida al tocilizumab, evidencia de TBC o evidencia clara de infección activa bacteriana, fúngica, vírica o de otro tipo.

Intervención: tratamiento estándar (SOC) solo vs. SOC más tocilizumab a una dosis de 400 mg -800 mg (según el peso) administrada por vía intravenosa. Podía

administrarse una segunda dosis entre 12 y 24 horas después si el estado del paciente no presentaba mejoría.

Punto de valoración primario: mortalidad por cualquier causa.

Punto de valoración secundario: tiempo hasta el alta, indicación de VMI (incluido ECMO) o muerte, entre los pacientes sin ella al momento de la aleatorización.

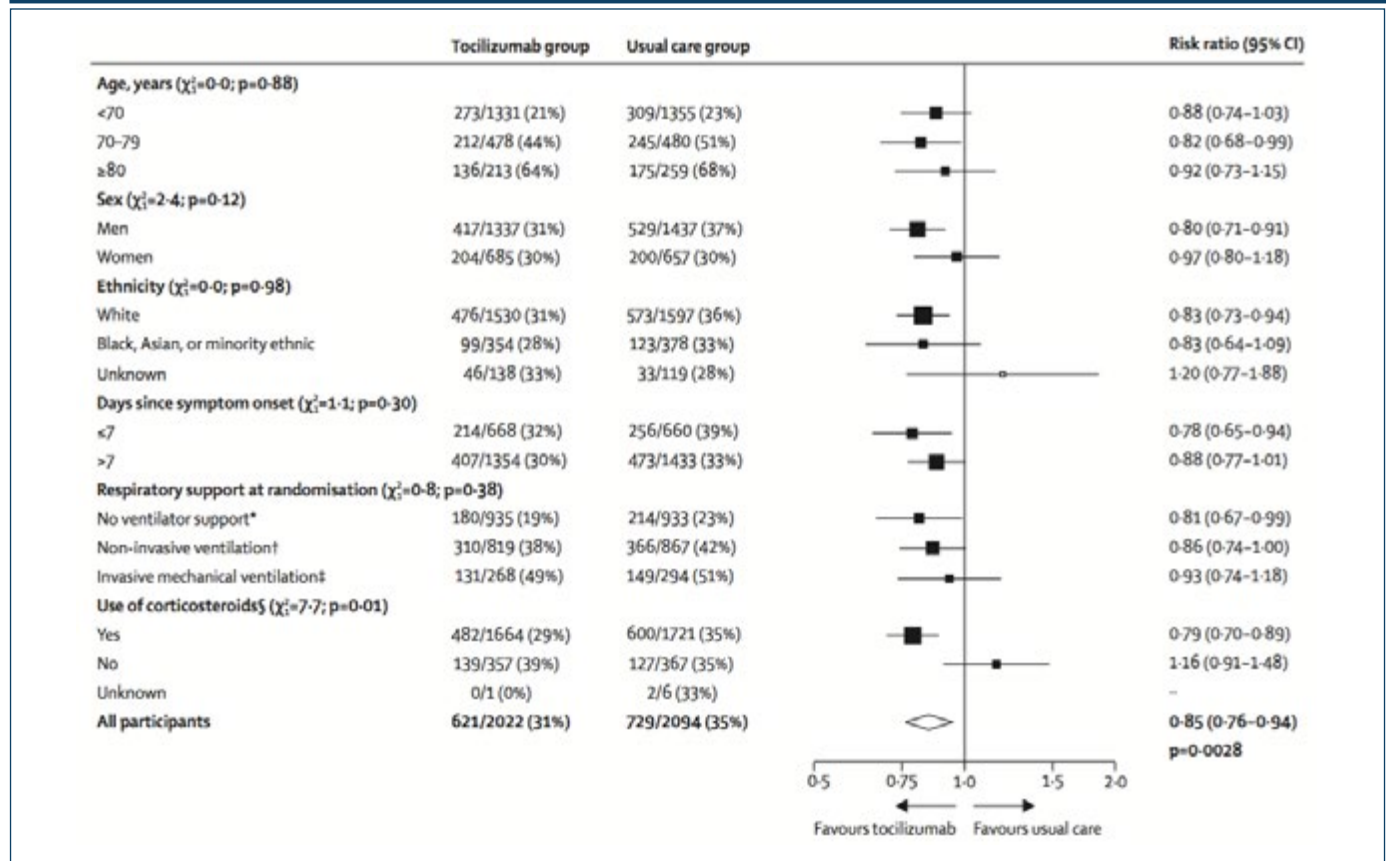
Subsidiarias pre-especificadas: utilización de soporte ventilatorio no invasivo (CAFO, presión positiva continua de vías respiratorias [CPAP] o VNI); tiempo transcurrido hasta la suspensión de la VMI y la utilización de diálisis renal o hemodiálisis.

Seguimiento: 28 días.

Resultados: se incluyeron 4116 adultos, entre ellos 3385 (82%) pacientes que recibían corticoides sistémicos (dicho número se incrementó al 97% cuando se dieron a conocer los beneficios de los corticoides en junio 2020). La media de edad era 63,6 (DS 13,7) años, 66% hombres y la mediana de la PCR era 14,3 (Q1-Q3: 107-204) mg/dl. El 46% (935 pacientes) recibió oxígeno a bajo flujo, 41% (819 pacientes) recibieron CAFO, CPAP u otro tipo de ventilación no invasiva y 13% (268 pacientes) que recibieron VMI o ECMO. 621/2022 (31%) de los pacientes asignados a tocilizumab y 729/2094 (35%) de los pacientes asignados a SOC murieron en el plazo de 28 días (RR 0,85; IC95%: 0,76-0,94; p=0,0028). Se observaron resultados consistentes en todos los subgrupos pre-especificados de pacientes, incluidos los que recibían corticoides sistémicos (Figura 1). Los pacientes asignados a tocilizumab tenían más probabilidad de recibir el alta hospitalaria en un plazo de 28 días (57% frente a 50%; RR 1,22; 1,12-1,33; p<0,0001).

Entre los que no recibían VMI al inicio, los pacientes asignados a tocilizumab tenían menos probabilidades de alcanzar VMI o muerte (35% frente a 42%; RR 0,84; IC del 95%: 0,77-0,92; p<0,0001). No se observó exceso de muertes por otras infecciones con su uso, como tampoco diferencias significativas en la aparición de arritmias. Posibles efectos secundarios graves relacionados con su uso, 1 bacteriemia por *Staphylococcus aureus*, 1 absceso pulmonar y 1 otitis media aguda (todos resueltos con tratamiento habitual).

Limitaciones: no ciego, no se recolectaron datos

Figura 1. Mortalidad por cualquier causa al día 28. Análisis de subgrupos en el ensayo RECOVERY

Tomado de Peter W Horby, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021; 397: 1637-45.

relativos a incidencia de infecciones no fatales u otros efectos adversos, incertidumbre respecto del efecto en mortalidad a mayor plazo.

Ensayo TOCIBRAS (15)

Lugar de desarrollo: 9 centros en Brasil, de mayo a julio de 2020.

Diseño: multicéntrico, abierto, aleatorizado. Análisis por intención de tratar.

Conflicto de intereses: no.

Criterios de inclusión: >18 años de edad, hospitalizados, con neumonía COVID-19 confirmada por PCR, grave o crítica, infiltrados confirmados por radiografía o tomografía de tórax, y con duración de síntomas >3 días. Debían estar requiriendo oxígeno suplementario para mantener una saturación >94% o haber recibido ARM por <24 horas antes del análisis. Además debían cumplir al

menos dos de los siguientes criterios: dímero D >1000 ng/mL, PCR >50 mg/L, ferritina >300 µg/L, o LDH > límite superior normal.

Criterios de exclusión: infección activa no controlada, elevación de transaminasas >5 veces el límite superior normal, insuficiencia renal con tasa de filtrado glomerular <30 mL/min/1,72 m².

Intervención: tratamiento estándar (SOC) solo vs. SOC más tocilizumab a una dosis de 8 mg/kg EV, sin exceder 800 mg.

Punto de valoración primario: estado clínico al día 15, evaluado en la escala ordinal de 7 categorías, posteriormente colapsado en variable binaria (categorías 1 a 5, y categorías 6 y 7). Análisis por ITT.

Seguimiento: 15 días.

Resultados: 129 pacientes incluidos. TMIS hasta la

aleatorización: 10 días. Edad media 57 ± 14 años, 68% masculinos. Hipertensión, diabetes y obesidad fueron las comorbilidades más frecuentes. 7% recibían corticoides al momento del enrolamiento. Más pacientes en el grupo tocilizumab tenían requerimiento de O_2 suplementario al enrolamiento (60% v 44%), mientras que el de VNI o CAFO era mayor en el grupo SOC (23% v 41%). PCR media: 16,0 mg/dL (grupo tocilizumab) vs. 19,3 mg/dL (grupo control), resto de CLB y tratamientos concomitantes homogéneamente balanceados. El ensayo fue prematuramente interrumpido luego del primer análisis interino, de acuerdo a la recomendación de el comité monitor de datos, debido a un exceso en el número de muertes en el grupo tocilizumab.

El uso de tocilizumab no se asoció con una mejoría en la tasa de VMI o muerte al día 15 (28 vs. 20%, $P=0,32$). La mortalidad al día 15 fue del 17% en el grupo tocilizumab/SOC, vs. 3% en el grupo SOC. Luego de ajustar en el análisis de sensibilidad por desbalances en el estado clínico en la línea de base, no indicó tampoco beneficio del tratamiento. La diferencia en la mortalidad pierde significancia estadística al día 28, y en el estado clínico al día 8 o 29 tampoco se observaron diferencias entre las ramas. Los pacientes del grupo tocilizumab tuvieron una menor estadía hospitalaria (media $11,3 \pm 8,0$ vs. $14,7 \pm 8,2$ días).

Un 43% de pacientes asignados a tocilizumab y un 34% de pacientes asignados a SOC tuvieron efectos adversos ($P=0,26$). No hubo diferencias detectables en la incidencia de cualquier efecto adverso específico entre los grupos.

Limitaciones: no ciego, desbalances en el uso de azitromicina y soporte ventilatorio, tamaño muestral pequeño que, al colapsar el PV 1rio en una variable binaria, condujo a caída de poder estadístico para detectar diferencias en la evolución entre ramas de tratamiento.

Ensayo CORIMUNO-TOCI-1 (16)

Lugar de desarrollo: 9 centros en Francia.

Diseño: multicéntrico, abierto, aleatorizado, adaptativo. Análisis por intención de tratar.

Conflicto de intereses: no.

Criterios de inclusión: pacientes incluidos en la cohorte CORIMUNO-19 (plataforma dedicada a realizar ensayos

controlados aleatorizados, abiertos, de fármacos inmunomoduladores en pacientes hospitalizados con COVID-19 moderada o grave; debían tener COVID-19 confirmada por PCR y/o infiltrados en tomografía de tórax, con neumonía moderada, grave o crítica). Eran elegibles para el ensayo CORIMUNO-TOCI-1 si no requerían VNI o VMI.

Criterios de exclusión: hipersensibilidad a tocilizumab, embarazo, infección bacteriana documentada, plaquetas $<50000/\mu L$, neutrófilos $<1000/mm^3$.

Intervención: tratamiento estándar (SOC) solo vs. SOC más tocilizumab a una dosis de 8 mg/kg EV, el día 1. La administración de una dosis adicional de 400 mg al día 3 se recomendaba si los requerimientos de O_2 no disminuían a la mitad o más.

Punto de valoración primario: (1) proporción de pacientes fallecidos o que requerían VNI o VMI al día 4 y (2) sobrevivida sin necesidad de VNI o VMI al día 14. Por una enmienda en el protocolo, se incluyó posteriormente a las CAFO dentro del concepto de VNI. Monitoreo y análisis bayesiano. Análisis por intención de tratar.

Seguimiento: 28 días.

Resultados: 131 pacientes incluidos. 47% recibió una segunda dosis. TMIS hasta la aleatorización: 10 días. Edad media 64 (rango intercuartil: 57,1 a 74,3) años, 68% masculinos. Antivirales, corticoides y anticoagulantes profilácticos/terapéuticos se administraron al 11%, 33%, y 94% de los pacientes, respectivamente en el grupo tocilizumab; y al 24%, 61%, y 91% en el grupo SOC, respectivamente. Enfermedad cardíaca crónica y diabetes fueron las comorbilidades más frecuentes. PCR media: 12,0 mg/dL, resto de CLB y tratamientos concomitantes homogéneamente balanceados. El uso de tocilizumab no se asoció a diferencias en el PV 1rio al día 4. Al día 14, la proporción de pacientes con VNI, VMI o muerte en el grupo tocilizumab, se redujo significativamente. Al día 28, la diferencia en mortalidad, desaparece.

Un 44% de pacientes asignados a tocilizumab y un 54% de pacientes asignados a SOC tuvieron efectos adversos reportados al día 28 ($P=0,21$). Efectos adversos serios ocurrieron en el 32 y 43% de los pacientes, respectivamente.

Limitaciones: no ciego, desbalances en el SOC entre

centros participantes, uso de azitromicina y soporte ventilatorio, tamaño muestral pequeño, amplio intervalo de confianza, validez externa a enfermedad crítica no generalizable.

Ensayo RCT-TCZ COVID-19 (17)

Lugar y fecha de desarrollo: 24 centros en Italia, 31 de marzo a 11 de junio de 2020.

Diseño: multicéntrico, abierto, aleatorizado. Análisis por intención de tratar y por protocolo.

Conflicto de intereses: no.

Criterios de inclusión: >18 años de edad, infección por SARS-CoV-2 confirmada, neumonía confirmada por radiología, PaFi entre 200-300 mmHg, temperatura >38 °C en las últimas 48 horas y/o PCR ≥ 10 mg/dL o nivel al menos duplicado respecto del valor a la admisión.

Criterios de exclusión: VNI o VMI, criterios de necesidad de UTI, hipersensibilidad a tocilizumab, condiciones excluyentes de ingreso a UTI (edad avanzada, múltiples comorbilidades, negativa del paciente).

Intervención: tratamiento estándar (SOC) solo vs. SOC más tocilizumab a una dosis de 8 mg/kg EV (máximo 800 mg), dentro de las 8 horas de aleatorización, seguido de una segunda dosis luego de 12 horas.

Punto de valoración primario: empeoramiento clínico al día 14 de aleatorización definido por la ocurrencia de uno de los siguientes (el que ocurriese primero): (1) admisión a UTI con VMI (criterio para institución de VMI: PaFi < 150 mmHg, frecuencia respiratoria >30 x', signos de distrés respiratorio, fallo multiorgánico), (2) muerte por cualquier causa, (3) PaFi < 150 mmHg en dos mediciones apartadas por 4 horas. Análisis por intención de tratar y por protocolo.

Seguimiento: 14 días.

Resultados: 123 pacientes incluidos en el análisis. TMIS hasta la aleatorización: 8 días. Edad media 60 (rango: 53 a 72) años, 61,1% masculinos. Hipertensión, diabetes y obesidad fueron las comorbilidades más frecuentes. PCR media: 8,2 mg/dL, resto de CLB y tratamientos concomitantes homogéneamente balanceados. Se permitía el uso de cualquier terapia en el grupo SOC,

ante empeoramiento clínico (14 pacientes lo recibieron tocilizumab de "rescate"). 28,3% de los pacientes en la rama tocilizumab y 27,0% en la rama SOC mostraron empeoramiento clínico al día 14 (RR, 1,05; IC95%: 0,59-1,86; P=087). En un análisis hecho al día 30, tampoco se observaron diferencias. El estudio se detuvo por futilidad, a posteriori de un análisis interino, luego de enrollar un tercio de lo planeado, en gran medida por un dramático descenso de los casos. El análisis por protocolo confirmó los hallazgos del de intención de tratar.

Efectos adversos serios ocurrieron en 3 pacientes: 2 sepsis (SOC) y un sangrado digestivo alto (tocilizumab). Ninguno de ellos fue considerado por los investigadores como relacionado al tratamiento.

Limitaciones: no ciego, baja tasa de letalidad, tamaño muestral limitado, pérdida de la aleatorización debido a tocilizumab de rescate en el grupo SOC.

Meta-análisis COCHRANE (18)

Criterios de selección: ERC que evaluaran agentes bloqueadores de IL-6 comparados con cuidados estándar (SOC) o contra placebo, en pacientes con COVID-19, independientemente de la severidad de la enfermedad.

Resultados: 10 ERC y un ensayo de plataforma, multicéntricos. 9 de tocilizumab (6428 participantes) y 2 de sarilumab. Edad promedio: 56-65 años; 66,3% masculinos. La severidad de la enfermedad varió de leve a crítica. La proporción de pacientes con requerimiento de O₂ pero no intubados en la línea de base fue de 56 a 100%. 5 ensayos reportaron la inclusión de pacientes ventilados.

Tocilizumab probablemente produzca pequeño o ningún incremento en la mejoría clínica a los 28 días. Existe alta certeza de que reduce la mortalidad por cualquier causa al día 28 comparado con SOC o placebo (RR 0,89, IC95%=0,82-0,97; I²=0,0%; 8 ERC, 6363 participantes; efecto absoluto: 32 muertes menos por cada 1000 participantes (rango: de 52 a 9 menos). Existe incerteza del efecto a ≥ 60 días (RR 0,86, IC95%=0,53-1,40; I²=0,0%; 2 ERC, 519 participantes). La evidencia es muy incierta respecto del efecto sobre los efectos adversos (RR 1,23, IC95%=0,87-1,72; I²=86,4%; 7 ERC, 1534 participantes), pero es probable que resulte en levemente menor cantidad de eventos adversos serios (RR 0,89, IC95%=0,75-1,06;

$I^2=0,0\%$; 8 ERC, 2312 participantes).

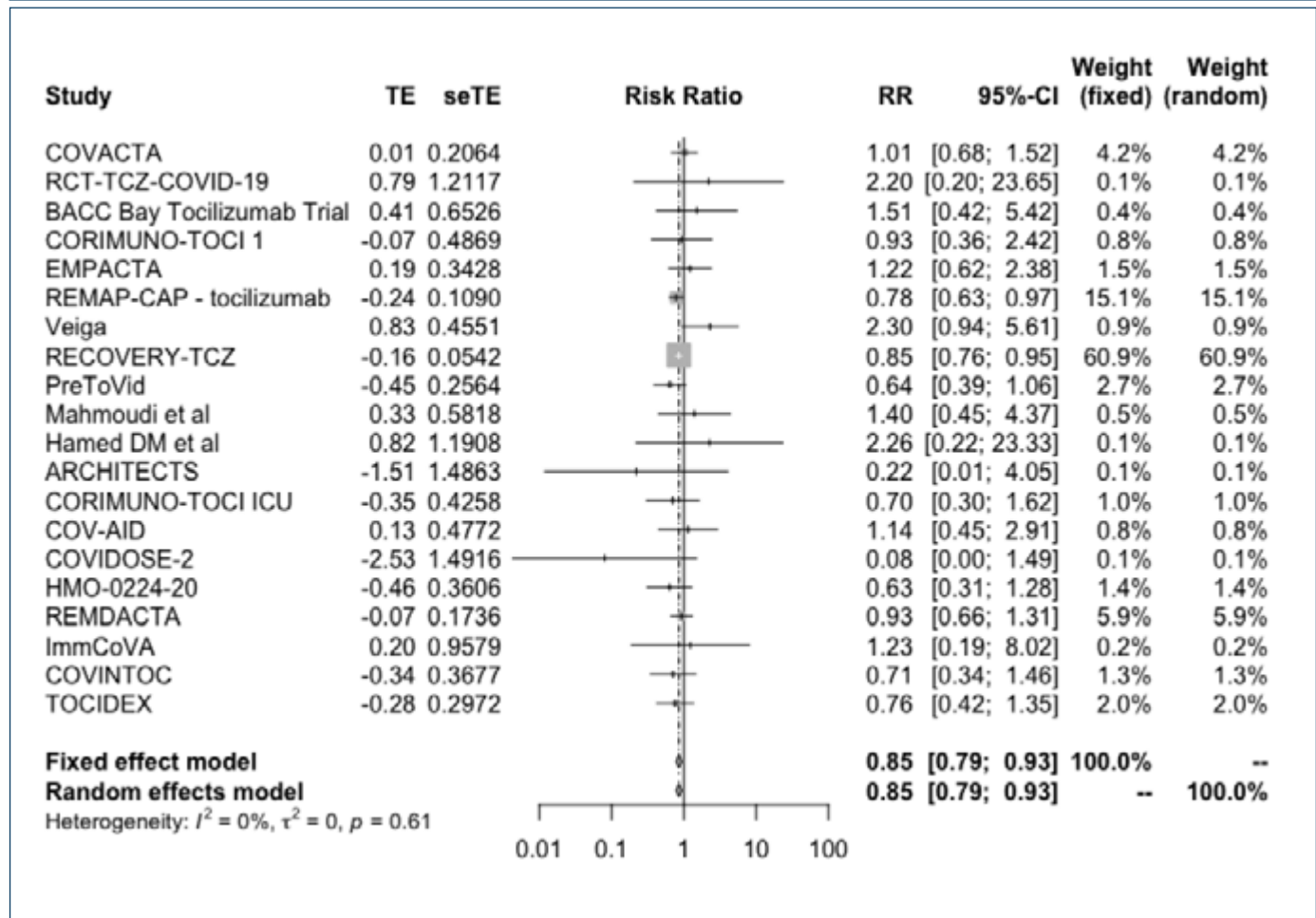
Se precisan metaanálisis con datos individuales de pacientes para identificar los subgrupos de pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse del tratamiento.

Living update PAHO (19)

Resultados: 26 ERC, incluyendo 9029 pacientes en los que se comparó tocilizumab con SOC u otras intervenciones.

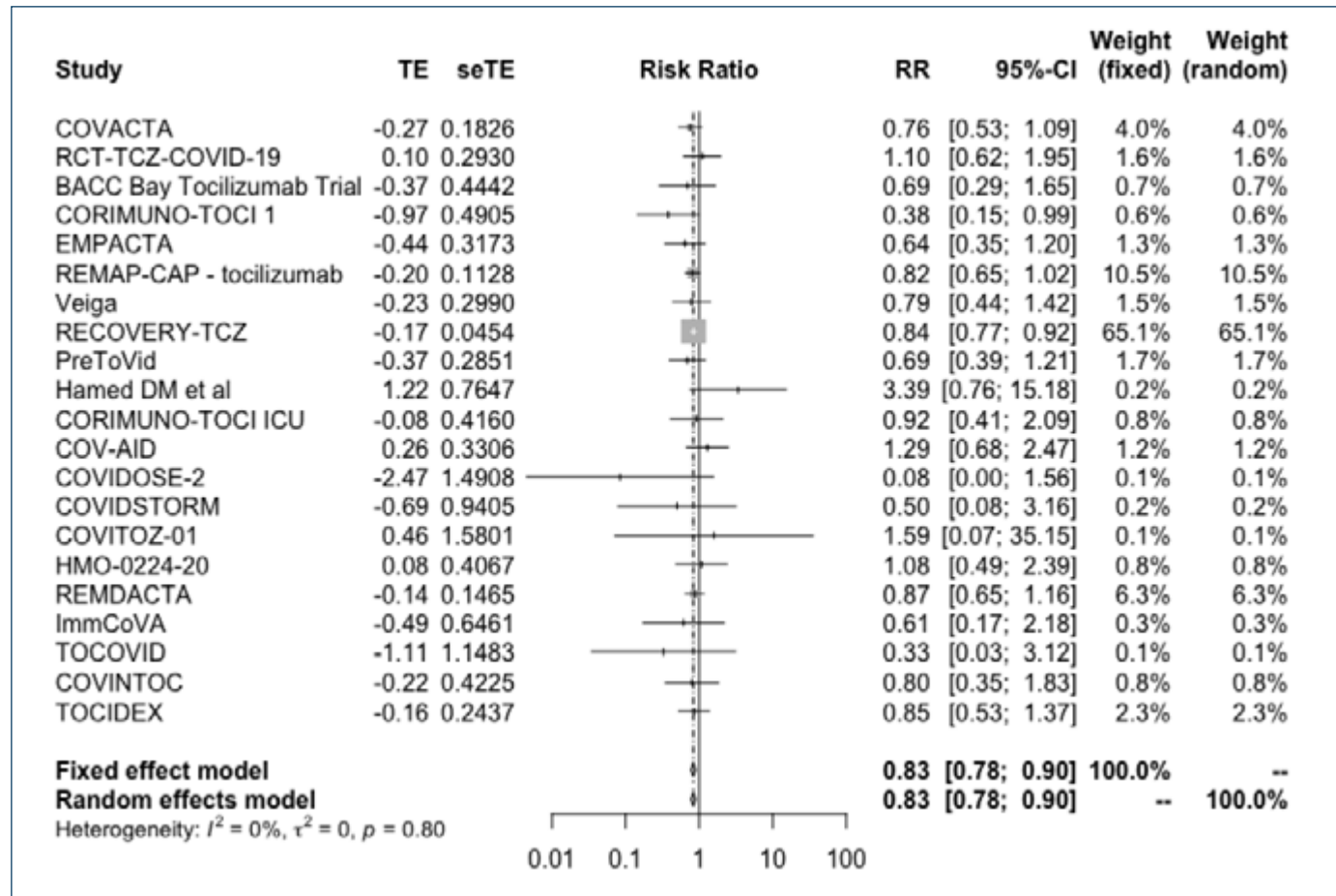
20 de ellos reportaron resultados sobre mortalidad. Todos los ERC incluyeron pacientes graves, y algunos críticos. La proporción de pacientes críticos en aquellos estudios que los incluyeron osciló entre el 16,5% al 47,5%. Tocilizumab probablemente reduce la mortalidad a los 28 días, RR 0,85 (IC95%=0,79-0,93); 24 muertes menos por cada 1000 (IC95%=34 menos a 11 menos) (Figura 2). Reduce los requerimientos de VMI, RR 0.83 (IC95%=0,78-0,90); diferencia: 29 menos requerimientos por cada 1000 (IC95%=38 menos a 17 menos) (Figura 3). Existe baja

Figura 2. Forest plot de resultados en mortalidad para tocilizumab en COVID-19 en datos meta-analizados por PAHO. Modelos de datos fijos y aleatorios



Tomado de Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics Options: Summary of Evidence. Rapid Review, 13 September 2021. PAHO/IMS/EIH/COVID-19/21-027. Disponible en <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719>

Figura 3. Forest plot de resultados en requerimiento de ventilación mecánica invasiva para tocilizumab en COVID-19 en datos meta-analizados por PAHO. Modelos de datos fijos y aleatorios



Tomado de Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics Options: Summary of Evidence. Rapid Review, 13 September 2021. PAHO/IMS/EIH/COVID-19/21-027. Disponible en <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719>.

certeza respecto del impacto sobre la mejoría del tiempo hasta la resolución de los síntomas: podría mejorarlo. Con moderada certeza se puede afirmar que no incrementa significativamente los efectos adversos serios.

Metaregresión Intensive Care Medicine (20)

Criterios de selección: ERC que compararan pacientes que recibieron tocilizumab en COVID-19 con o sin otras cointervenciones, siendo el grupo control definido como aquellos que no recibían el antagonista IL-6.

Resultados: se identificaron 10 ERC usando tocilizumab, 9 de los cuales reportaban datos en el PVP (mortalidad), incluyendo 6493 participantes, con el 52,2% aleatorizados a tocilizumab. 5 estudios enrolaron pacientes con VMI, 7 con VNI y 5 con CAFO; evidenciándose una población mayoritaria de pacientes críticos y con altos

requerimientos de O₂. Los corticoides fueron usados como cointervención en el 72% de los pacientes enrolados.

Tocilizumab no redujo la mortalidad a los 28 días (24,4% vs. 29,0%; OR 0,87 [0,74–1,01]; $p=0.07$; $I^2=10\%$). En el análisis de subgrupos no se vio asociación entre necesidad de UTI al ingreso y menor mortalidad entre los que recibían tocilizumab. En la metaregresión se sugiere una débil relación entre el efecto del tratamiento y el riesgo de mortalidad; al igual que una débil evidencia de beneficio en mortalidad para aquellos con mayores niveles de riesgo. Sin embargo, no se observó evidencia de correlación entre la PCR basal y la evolución. En el análisis de sensibilidad, tocilizumab se asoció a beneficio en mortalidad en el modelo de efectos fijos, en el análisis convencional; mientras que en el modelo de efectos aleatorios (*random effects*) se observó lo mismo en el análisis por RR.

Respecto de los PVS, el tocilizumab se asoció a una reducción en el requerimiento de VMI comparado con SOC en el análisis convencional (8,7% vs. 10,5%; OR 0,70 [0,54–0,89]; $p=0,004$; $I^2=0\%$).

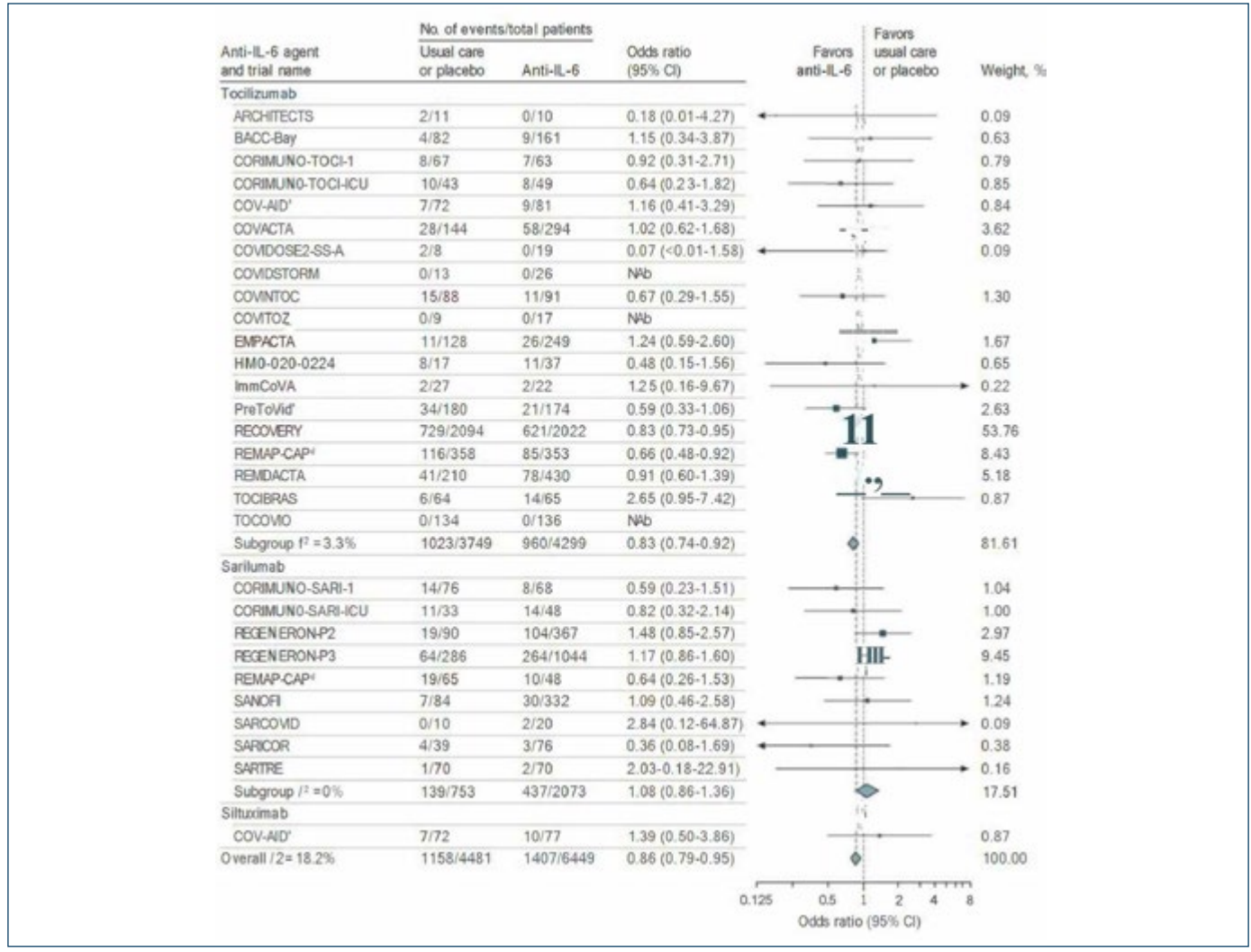
Meta-análisis JAMA (21)

Criterios de selección: los ensayos elegibles asignaron pacientes hospitalizados por COVID-19 en forma aleatorizada a antagonistas de IL-6 vs SOC o placebo. Se excluyeron los ensayos en los que los antagonistas de IL-6 fueran combinados con otros agentes inmunomoduladores o comparadores activos diferentes a los corticoides. Las búsquedas no se restringieron por el estado del ensayo o el idioma.

Punto de valoración primario: mortalidad por todas las causas a los 28 días. Hubo 9 resultados secundarios, siendo los más relevantes, la progresión a VMI, ECMO o muerte y el riesgo de infección secundaria a los 28 días.

Resultados: Se identificaron 27 ensayos aleatorizados, desde octubre de 2020 a enero 2021; incluyendo un total de 10.930 pacientes (mediana de edad, 61 años [rango de medianas, 52-68 años]; 3560 [33%] eran mujeres). A los 28 días, hubo 1407 muertes en 6449 pacientes asignados a antagonistas de IL-6 y 1158 muertes en 4481 pacientes asignados a SOC o placebo (OR 0,86, IC95%= 0,79-0,95, $P=0,003$). Esto corresponde a un riesgo de mortalidad absoluta del 22% para los antagonistas de IL-6 en comparación con un riesgo asumido de mortalidad del 25%

Figura 4. Forest plot de resultados en mortalidad a los 28 días para antagonistas de IL-6 en COVID-19



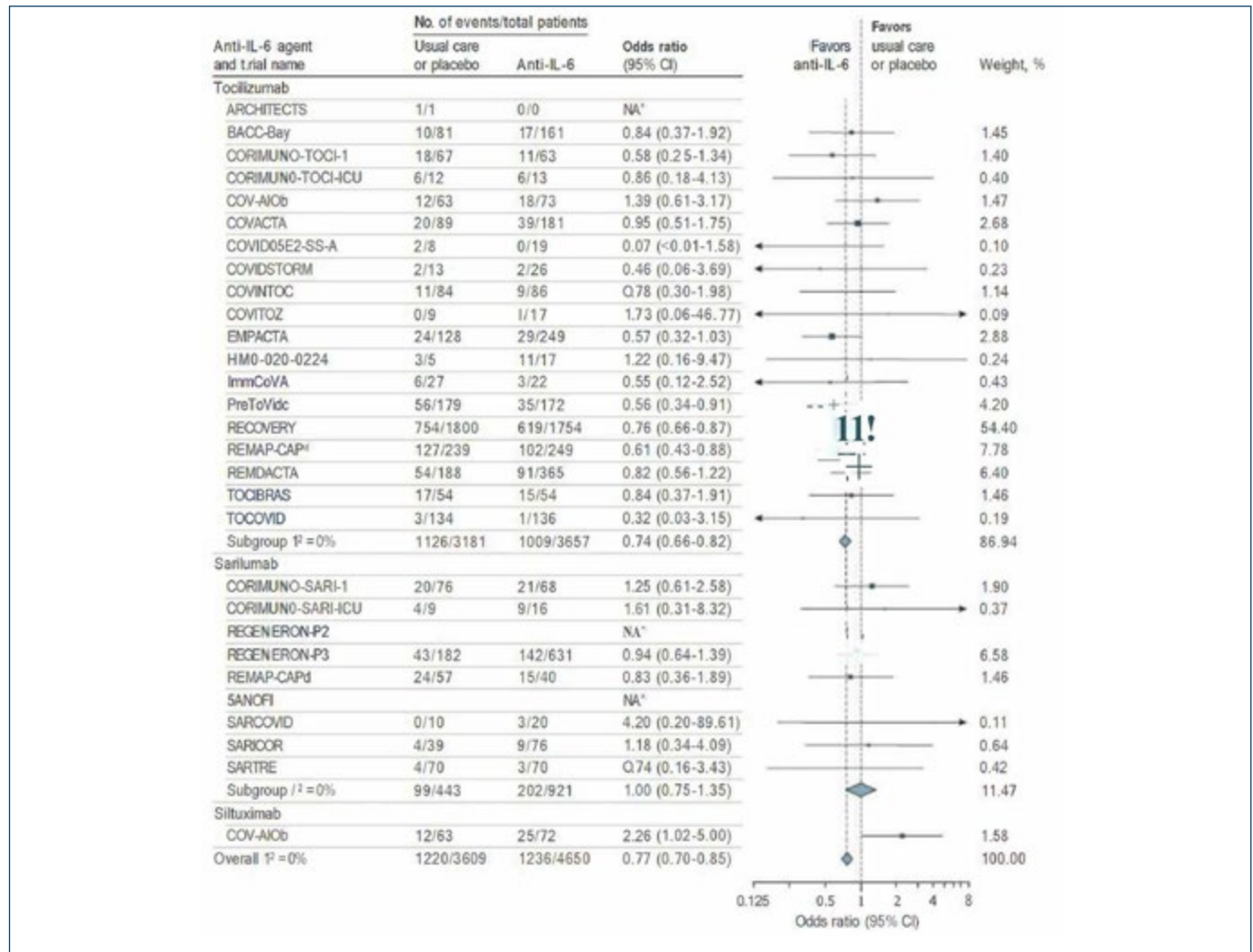
Tomado de WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group; Manu Shankar-Hari M, et al. Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis. JAMA. 2021 Aug 10; 326(6): 499-518.

para los que recibieron SOC o placebo. Estratificando por antagonista de IL-6, para tocilizumab: OR 0,83, IC95%=0,74-0,92, P <0,001 y para sarilumab: OR 1,08, IC95%=0,86-1,36, p=0,52 (Figura 4). Entre los que recibieron CT, para el PVP, se reportó para el subgrupo tocilizumab vs. SOC o placebo: OR 0,77, IC95%=0,68-0,87; y para sarilumab: 0,92, IC95%= 0,61-1,38. Para la asociación con la progresión a VMI o muerte, en comparación SOC o placebo, fue para todos los antagonistas de IL-6: OR 0,77, IC95%= 0,70-0,85; para tocilizumab: 0,74, IC95%=0,66-0,82; y para sarilumab: OR 1,00, IC95%=0,74-1,34 (Figura 5). El riesgo absoluto

correspondiente a progresión a VMI, ECMO o muerte para todos los antagonistas de IL-6 fue del 28% comparado con un riesgo asumido del 33% para SOC o placebo. Se produjeron infecciones secundarias a los 28 días en el 21,9% de los pacientes tratados con antagonistas de IL-6 frente al 17,6% de los pacientes tratados con la atención estándar o placebo (OR que representa el ensayo tamaños de muestra, 0,99; IC del 95%, 0,85-1,16).

Entre las limitaciones pueden señalarse que algunos de los ensayos incluidos están en curso, hubo datos limitados

Figura 5. Forest plot de resultados en progresión a ventilación mecánica invasiva, ECMO o muerte a los 28 días para antagonistas de IL-6 en COVID-19



Tomado de WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group; Manu Shankar-Hari M, et al. Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis. JAMA. 2021 Aug 10; 326(6): 499-518.

para algunas comparaciones, posibles diferencias en el efecto del tratamiento por las diferencias en el riesgo inicial de muerte y que los ensayos más grandes se realizaron principalmente en entornos de alto nivel de ingresos.

DISCUSIÓN

La mayor posibilidad de beneficio parece estar circunscripta a pacientes con enfermedad grave-crítica, que reciben corticoides, con marcadores de inflamación

elevados (PCR >10 mg/dL) y enfermedad rápidamente progresiva (sugerencia de definición: pacientes recientemente hospitalizados —menos de 72 horas—, con demandas rápidamente crecientes de O₂ y que requieren VNI o CAFO >0,4 FiO₂/30 L/min de flujo de O₂). La gran mayoría de los pacientes incluidos reportaban un tiempo de inicio de los síntomas de entre 4-9 días (considerando los promedios informados en los ensayos), y hasta 14 días considerando el límite superior en el rango de tiempo de inicio de los síntomas reportado en los pacientes incluidos en el ensayo RECOVERY (14) (el de mayores

Tabla 2. Condiciones de uso y criterio de exclusión extraídas de los ensayos clínicos en la población beneficiada por el tratamiento con tocilizumab en COVID-19

<input type="checkbox"/>	Pacientes con enfermedad grave (FR ≥30/min, Sat. O ₂ ≤93% al AA, o PaF _i ≤300); o crítica (fallo respiratorio, shock, u otro fallo orgánico que requiera UTI, dentro de las 24 horas del inicio del soporte vital).
<input type="checkbox"/>	Recibiendo dexamentasona ≥ 6 mg/día
<input type="checkbox"/>	PCR >10 mg/dL (<u>excluyente</u>)
<input type="checkbox"/>	Enfermedad rápidamente progresiva, definida como: pacientes recientemente hospitalizados -menos de 72 horas-, con demandas rápidamente crecientes de O ₂ y requieren VNI o CAFO (>0.4 FiO ₂ /30 L/min de flujo de O ₂).
<input type="checkbox"/>	Tiempo de inicio de los síntomas de <u>entre 4-9 días</u> (considerando los promedios informados en los ensayos, y hasta <u>14 días</u> considerando el límite superior en el rango del tiempo de inicio de los síntomas reportado en los pacientes incluidos en el ensayo RECOVERY —el de mayores dimensiones hasta la fecha).
<input type="checkbox"/>	Consentimiento informado
Criterios de exclusión	
<input type="checkbox"/>	Pacientes con sospecha o confirmación de infección bacteriana, fúngica, micobacteriana o viral (diferente a SARS-CoV-2).
<input type="checkbox"/>	Hipersensibilidad conocida a tocilizumab
<input type="checkbox"/>	GOT/GPT >5 veces el límite superior normal.
<input type="checkbox"/>	Plaquetas <50.000/μl.
<input type="checkbox"/>	<u>ARM</u> > 24 horas
<input type="checkbox"/>	Pronóstico ominoso a corto plazo
<input type="checkbox"/>	Neutrófilos menor a 500/mm ³

dimensiones hasta la fecha). Se excluyeron pacientes con sospecha o confirmación de infección bacteriana, fúngica, micobacteriana o viral (diferente a SARS-CoV-2), hipersensibilidad conocida a tocilizumab, transaminasas >5 veces el límite superior normal, plaquetas <50.000/μl (Tabla 2).

Existe alto grado de certeza respecto del impacto del tocilizumab en evitar la progresión a ventilación mecánica, con una pequeña magnitud del efecto (entre 20 y 50 intubaciones menos por cada 1000 pacientes tratados, en un período de 28 días. NNT= 20-50) (18-21).

Existe alto grado de certeza respecto del impacto del tocilizumab en la mortalidad, con una pequeña magnitud del efecto (entre 16-32 muertes menos por cada 1000 pacientes tratados, en un período de 28 días. NNT= 31-62) (18-21).

El costo aproximado de una dosis es de U\$S 1000-1500.

Se carece de información de alta evidencia respecto de la eficacia y la seguridad más allá de los 28 días de observación, en general. En el contexto de los ensayos, resultó una intervención generalmente bien tolerada y segura (Tabla 3). La información disponible a la fecha

sugiere que el beneficio en mortalidad se pierde a los 60 días de observación) (18).

Desde un criterioso análisis desde los diferentes escenarios en nuestro país respecto de la disponibilidad y equidad en la distribución de recursos, y considerando

privilegiar otras estrategias con mayor impacto en la morbi-mortalidad (relación enfermero-médico-kinesiólogo/paciente, optimización de la analgesia, nutrición y movilización temprana, higiene de manos, etc.), parece haber un rol para el tocilizumab en vías de disminuir la proporción de pacientes que requerirán ventilación

Tabla 3. Rango porcentual de la incidencia de eventos adversos reportada para las ramas tocilizumab y cuidados estándar/ placebo, en los estudios revisados

Eventos adversos	TOCILIZUMAB (%)	CONTROL (%)	COMENTARIO
Elevación GOT/GPT/BIL	2-10	3- 5	No se reportaron diferencias en ningún ensayo individual respecto de la tasa de ocurrencia de ninguno de ellos, excepto en BACC, donde se vio diferencia estadísticamente significativa en la ocurrencia de neutropenia, en contra de tocilizumab y en la de infecciones serias en contra de la rama de cuidados estándar.
Anemia	2- 4	5- 6	
Neumotórax	0	2	
Neutropenia	1 - 13	0 - 1	
Sangrado	1- 4	1 -3	
HIP	0	2	
PCR	6	2	
Plaquetopenia	6	0	
Linfopenia	0	2	
FA	0- 1	1- 2	
Hipoacusia	1	0	
TEV	0 – 1	4	
IRA	2	3	
Neutropenia	6	0	
Infecciones severas	0- 21	3- 26	
IAM	1	1	
ACV	1	0	

GOT: aspartato aminotransferasa. GPT: alanino aminotransferasa. BIL: bilirrubinas. FA: fibrilación auricular. HIP: hemorragia intraparenquimatosa. PCR: paro cardiorespiratorio. TEV: tromboembolismo venoso. IRA: insuficiencia renal aguda. IAM: infarto de miocardio. ACV: accidente cerebrovascular.

mecánica. Esto puede ayudar a reducir la carga sobre los servicios de cuidados críticos, reducir los costos directos e indirectos en salud y asegurar la disponibilidad de ventiladores para los pacientes más críticos.

Hasta tanto se disponga de mayor calidad de información a largo plazo, se sugiere, de administrar tocilizumab, hacerlo con consentimiento informado.

Bibliografía

1. RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384: 693–704. 7
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020; 323 (13): 1239-1242.
3. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395(10223): 497-506.
4. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395(10223): 507- 513.
5. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; 382(18): 1708-1720.
6. Manfredi A, Cassone G, Furini F, et al. Tocilizumab therapy in rheumatoid arthritis with interstitial lung disease: a multicenter retrospective study. *Intern Med J*. 2020; 50(9): 1085-1090.
7. Schirmer M, Muratore F, Salvarani C. Tocilizumab for the treatment of giant cell arteritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018; 14(5): 339-349.
8. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, et al. Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis. *N Engl J Med*. 2017; 377(4): 317-328.
9. Le RQ, Li L, Yuan W, et al. FDA approval summary: tocilizumab for treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced severe or life-threatening cytokine release syndrome. *Oncologist*. 2018; 23(8): 943-947.
10. John H. Stone, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383:2333-2344.
11. Ivan O. Rosas, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med* 2021; 384:1503-1516.
12. Carlos Salama, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med* 2021; 384:20-30.
13. The REMAP-CAP Investigators. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384:1491-502.
14. Peter W Horby, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021; 397: 1637–45
15. Viviane C Veiga, et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. *BMJ* 2021;372:n84.
16. Hermine O, Mariette X, Tharaux P, et al. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2021;181(1):32–40.
17. Salvarani C, Dolci G, Massari M, et al. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2021;181(1):24–31.
18. Ghosn L, et al. Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 3. Art. No.: CD013881.
19. Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics Options: Summary of Evidence. Rapid Review, 22 February 2022. PAHO/IMS/EIH/ COVID-19/21-027. Disponible en <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719>
20. Chandos Snow T, et al. Tocilizumab in COVID-19: a meta-analysis, trial sequential analysis, and meta-regression of randomized-controlled trials. *Intensive Care Med*. 2021 Jun;47(6):641-652.
21. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group; Manu Shankar-Hari M, et al. Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*. 2021 Aug 10; 326(6): 499-518.

Therapeutic efficacy of tocilizumab in COVID-19

Up until now, other than corticosteroids, no other pharmacological treatment has shown a decrease in mortality rate in patients with severe-critical COVID-19. In order to discuss its place in therapy, a review and critical reading of the most significant published studies on the use of tocilizumab was carried out.

Search was done in the main bibliographic databases, prioritizing the inclusion of systematic reviews and randomized controlled clinical trials (RCTs); that analyzed the effect of tocilizumab on COVID-19 at different endpoints.

5 RCTs and 4 meta-analysis were considered in the evaluation, all of them including patients with confirmed COVID-19 and predominantly severe-critical illness. The primary endpoint was 28-day all-cause mortality and, as a secondary outcome of relevance, progression to invasive mechanical ventilation. The safety of the intervention was also analyzed, mainly the occurrence of secondary infections.

From our analysis it appears that the greatest possibility of benefit seems to be limited to patients with severe-critical illness, who receive corticosteroids, with high markers of inflammation values (CRP > 10 mg/dL) and rapidly progressive disease. There is high certainty regarding the impact of tocilizumab in preventing progression to IMV, with a small effect size and moderate certainty regarding its impact on mortality. Moreover, it was a well-tolerated and safe medication.

Keywords: tocilizumab, COVID-19, treatment



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Muchas gracias

El equipo editorial de Actualizaciones en SIDA e Infectología agradece enormemente a los 37 revisores que han dedicado su tiempo y experiencia al cuidadoso proceso editorial de la revista durante los últimos doce meses. En ese lapso se recibieron y evaluaron 25 trabajos, de los cuales 15 fueron aprobados, 5 rechazados y 5 continuaban en proceso de evaluación al finalizar el año 2021.

Los editores desean expresar su sincero agradecimiento a los siguientes revisores por su generosa contribución en la evaluación de trabajos durante 2021.

Afeltra, Javier	Dignani, Cecilia	Lucas, Mar	Sued, Omar
Arrigo, Diego	Fariña, Javier	Martini, Sergio	Teijero, Ricardo
Atorri, Silvia	Freuler, Cristina	Mauas, Romina	Weller, Silvana
Balasini, Carina	Fridman, Vanesa	Moyano, Mónica	Zylberman, Marcelo
Benetucci, Jorge	Gonzalez, Liliana	Nemirovsky, Corina	
Cahn, Florencia	Guzzi, Leda	Mykietiuk, Analía	
Cecchini, Diego	Larrosa, Luciana	Quirós, Rodolfo	
Contarelli, Jorge	Lauffer, Natalia	Rollet, Raquel	
Córdova, Ezequiel	Levalle, Jorge	Spadaccini, Luciana	
Cunto, Eleonora	Lloveras, Susana	Rüttiman, Ricardo	
de Vedia, Lautaro	Lopardo, Gustavo	Stryjewaki, Martín	