

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
U.M.A.E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”



**MORTALIDAD POR GÉNERO Y ESQUEMA DE TRATAMIENTO PARA COVID-19 EN
UN CENTRO DE TERCER NIVEL EN MÉXICO**

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:
MEDICINA INTERNA
PRESENTA:
DR. IVÁN MAXIMILIANO TORRES URBIOLA

ASESORA DE TESIS:
DRA. ANA LILIA PERALTA AMARO

CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Instituto Mexicano del Seguro Social
U.M.A.E. Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "La Raza"

Dra. Olga Lidia Vera Lastra
Titular del curso de especialización en Medicina Interna

Dra. Ana Lilia Peralta Amaro
Médico Adscrito al Servicio de Medicina Interna

Dr. Iván Maximiliano Torres Urbiola
Residente de 4° año de Medicina Interna

Número de Registro Institucional: R-2020-3501-154

ÍNDICE

Resumen.....	4
Introducción.....	6
Material y método.....	10
Resultados.....	12
Discusión.....	17
Conclusión.....	23
Bibliografía.....	24
Anexos.....	29

RESUMEN

Objetivo: Determinar la mortalidad asociada a género y a esquema de tratamiento en pacientes con COVID-19, así como el requerimiento de soporte mecánico ventilatorio y el impacto que tienen las comorbilidades y variables bioquímicas.

Material y método: Se realizó un estudio de cohortes observacional retrospectivo longitudinal, tomando una muestra de 400 pacientes que recibieron atención médica en abril a junio del 2020 en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza. Se utilizó estadística descriptiva, curvas ROC, Chi² y análisis multivariado de antecedentes, características demográficas y bioquímicas además de tratamiento.

Resultados: De los 400 pacientes, fallecieron 239, de los cuales 189 estuvieron con soporte mecánico ventilatorio. Los hombres correspondieron al 59.5% de los pacientes y al 65.69% de las defunciones. Las comorbilidades de mayor prevalencia fueron hipertensión y diabetes. Las variables bioquímicas que se asociaron a mortalidad fueron la linfopenia y DHL elevada. La ceftriaxona alcanzó aumentó 8.56 veces el riesgo de muerte en el caso de no administrarla, con un aumento de la supervivencia en el caso de si administrarla de 0.117 veces.

Conclusión: La edad, el género masculino, los antecedentes de hipertensión, diabetes y obesidad, así como la linfopenia y la DHL elevada, se asocian a mayor mortalidad. Los pacientes que se someten a soporte mecánico ventilatorio tienen un alto riesgo de muerte. Ningún tratamiento ofreció beneficio en disminución de días de hospitalización, progresión de la enfermedad, riesgo de requerir soporte mecánico ventilatorio ni mortalidad.

Palabras clave: COVID-19, mortalidad, genero, tratamiento.

SUMMARY

Objective: To determine the mortality associated with gender and the treatment in patients with COVID-19, as well as the requirement for ventilatory mechanical support and the impact of comorbidities and biochemical variables.

Material and method: A longitudinal retrospective observational cohort study was conducted, taking a sample of 400 patients who received medical care from April to June 2020 at the Hospital de Especialidades Centro Medico Nacional La Raza. Descriptive statistics, ROC curves, Chi² and multivariate analysis of antecedents, demographic and biochemical characteristics, as well as treatment, were used.

Results: Of the 400 patients, 239 died, of which 189 were on ventilatory mechanical support. Men accounted for 59.5% of patients and 65.69% of deaths. The most prevalent comorbidities were hypertension and diabetes. The biochemical variables that were associated with mortality were lymphopenia and elevated DHL. Ceftriaxone reached an 8.56-fold increase in the risk of death in the case of not administering it, with an increase in survival in the case of administering it of 0.117 times.

Conclusion: Age, male gender, history of hypertension, diabetes and obesity, as well as lymphopenia and elevated DHL, are associated with higher mortality. Patients who undergo mechanical ventilatory support are at high risk of death. No treatment offered a benefit in reducing hospitalization days, disease progression, risk of requiring ventilatory mechanical support, or mortality.

Keywords: COVID-19, mortality, gender, treatment.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es la tercera infección por coronavirus durante las últimas dos décadas, después del síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y el síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS).¹

Los primeros casos COVID-19 se informaron desde Wuhan, China a principios de diciembre de 2019, ahora se sabe que es causada por un nuevo beta-coronavirus, denominado coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2). En un lapso de meses, la COVID-19 se ha convertido en una pandemia debido a su transmisibilidad, extendiéndose a través de los continentes con el número de casos y muertes aumentando a diario. Aunque la mayoría de las personas infectadas exhiben una enfermedad leve (81%), el 14% tiene una enfermedad grave y el 5% tiene una enfermedad crítica. Aproximadamente el 10% requerirá ingreso hospitalario, de los cuales aproximadamente el 10% requerirá atención en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), requiriendo de soporte mecánico ventilatorio debido al síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Si bien la mortalidad parece ser más común en personas mayores y con comorbilidades, como enfermedades pulmonares crónicas, enfermedades cardiovasculares y diabetes, los jóvenes sin comorbilidades también parecen estar en riesgo de enfermedades críticas, incluida la insuficiencia multiorgánica y la muerte.²

A inicios del mes de octubre del 2021, el número de personas diagnosticadas con la COVID-19 en todo el mundo superaba los 219,000,000, con 4,550,000 de defunciones (2.07%), continuando en aumento. En México, se reportaban como personas diagnosticadas a 3,680,000, con 279,000 defunciones (7.58%). En comparación, la epidemia de SARS infectó a 8096 personas en 29 países desde noviembre de 2002 hasta julio de 2003, y tuvo una tasa de letalidad de 9.6%, mientras que el brote de MERS infectó a 2494 personas en 27 países desde abril de 2012 a noviembre de 2019, y tuvo una tasa de letalidad de 34.4%.¹

Los síntomas más comunes son inespecíficos: fiebre, tos, fatiga y disnea. El tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta el desarrollo de neumonía es de aproximadamente 5 días, y el tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta la hipoxemia grave y el ingreso en la UCI es de aproximadamente 7 a 12 días. La mayoría de los pacientes tienen opacidades bilaterales en la radiografía de tórax. Los hallazgos comunes de la tomografía (TC) son en patrón de vidrio esmerilado y consolidación. La insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda (a veces con hipercapnia severa) por SDRA es la complicación más común (en el 60-70% de los pacientes ingresados en la UCI), seguida de choque (30%), disfunción miocárdica (20–30%) y lesión renal aguda (10-30%).^{1,3,4}

La mortalidad está asociada con la edad avanzada, comorbilidades (incluyendo hipertensión, diabetes, enfermedades cardiovasculares, enfermedades pulmonares crónicas y cáncer), puntuaciones más altas de gravedad de la enfermedad, peor insuficiencia respiratoria, concentraciones más altas de dímero D, proteína C reactiva (PCR), deshidrogenasa láctica (DHL), creatina-cinasa (CK), lactato, interleucina 6 (IL-6), ferritina, recuentos de linfocitos más bajos, e infecciones secundarias. Aunque los pacientes mayores de 60 años representan más del 80% de las muertes, los pacientes más jóvenes no se libran. El tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta la muerte es de 2 a 8 semanas, mientras que el tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta la recuperación clínica es de 6 a 8 semanas.¹ Mientras que los hombres y las mujeres tienen la casi la misma prevalencia, los hombres con COVID-19 tienen más riesgo de peores resultados y muerte, independientemente de la edad.⁵

El diagnóstico se basa en ensayos de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) para el SARS-CoV-2. Los pacientes con neumonía pueden tener pruebas falsamente negativas del tracto respiratorio superior.¹ Los resultados falsos negativos se producen principalmente debido al momento inadecuado de la recolección de muestras en relación con el inicio de la enfermedad y la deficiencia en la técnica de muestreo, especialmente de los hisopos nasofaríngeos. La especificidad de la mayoría de las pruebas de RT-PCR es del 100% porque el diseño

del cebador es específico de la secuencia del genoma del SARS-CoV-2. Ocasionalmente resultados falsos positivos pueden ocurrir debido a errores técnicos y contaminación de reactivos.⁶ Puede ser necesario un muestreo repetido cuando las pruebas iniciales son negativas a pesar de las características clínicas sospechosas.¹

En cuanto al tratamiento general del COVID-19, se incluye la oxigenoterapia correspondiente a un SDRA, incluyendo el soporte mecánico ventilatorio en posición prono. Además, cuando se observan datos de hipoperfusión tisular se debe considerar el inicio temprano de apoyo aminérgico, considerando de forma juiciosa la administración de líquidos intravenosos.²

Durante epidemias como la actual pandemia de COVID-19, cuando no hay tratamientos clínicamente probados, la tendencia es usar medicamentos basados en la actividad antiviral in vitro, o en los efectos antiinflamatorios o en estudios de observación limitados. Es posible que posteriormente se demuestre que los medicamentos que se creían efectivos basados en estudios in vitro y estudios de observación para otras enfermedades no sean efectivos en ensayos clínicos.²

Tal situación sucedió en todo el mundo desde el inicio de la pandemia. Entre las terapias que se utilizaron al inicio de la pandemia se incluyen Remdesivir (análogo de nucleótido), Lopinavir-ritonavir (inhibidor de la proteasa), Cloroquina e Hidroxicloroquina (antipalúdico) en combinación con Azitromicina (macrólido), Plasma convaleciente (inmunoterapia), Tocilizumab (anticuerpo monoclonal contra IL-6), Interferón beta-1b (inmunoterapia), Inmunoglobulina intravenosa (inmunoterapia), Favipiravir (inhibidor de la ARN polimerasa dependiente de ARN).¹ De forma adicional, al momento se ha utilizado ceftriaxona a dosis plenas, además de esteroides como metilprednisolona, hidrocortisona y dexametasona además de tromboprolifaxis con heparinas de bajo peso molecular en el manejo de COVID-19 moderado a crítico.

Los ensayos clínicos controlados aleatorizados generados hasta el momento han reportado la eficacia plena hasta el momento de los esteroides, tocilizumab, remdesivir y tromboprofilaxis.^{2,7,8}

El estudio que se presenta a continuación tuvo como objetivo principal el determinar y comparar la tasa de mortalidad asociada a género y a los diferentes esquemas de tratamiento en pacientes adultos con COVID-19. También se determinó como objetivos secundarios el requerimiento de soporte mecánico ventilatorio, el tiempo de estancia hospitalaria y el impacto que tienen las comorbilidades y otras variables bioquímicas en el pronóstico de la enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio de cohortes observacional retrospectivo longitudinal, tomando una muestra de 400 pacientes que recibieron atención médica por COVID-19 en la UMAE Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza, en el Área COVID-19 y en la Unidad de Cuidados Intensivos, en el periodo comprendido del día 11 de abril al 14 de junio del 2020.

Se incluyeron a todos los pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos, con diagnóstico de caso confirmado de COVID-19 mediante RT-PCR para SARS-CoV-2 positiva, así como caso sospechoso de COVID-19 con RT-PCR para SARS-CoV-2 negativa que presentaron características clínicas, bioquímicas y radiológicas, así como evolución compatible con COVID-19. Se excluyeron a los pacientes con prueba de RT-PCR para SARS-CoV-2 negativa, en quienes las características clínicas, bioquímicas y radiológicas, así como la evolución, orientaron a otros diagnósticos diferenciales más probables. Se eliminaron a los pacientes que ingresaron a hospitalización con un padecimiento distinto a la COVID-19 y que durante su estancia cumplieron con la definición operacional de caso sospechoso o caso confirmado, al igual que a pacientes que durante su estancia hospitalaria presentaron condiciones o complicaciones médicas no inherentes a la COVID-19, o que no fueron derivadas de dicha enfermedad o a su tratamiento. También se eliminaron a los pacientes que suspendieron su estancia hospitalaria antes de presentar criterios de egreso hospitalario por mejoría o defunción, es decir, los que egresaron mediante alta voluntaria.

Se recolectaron de forma retrospectiva las variables de estudio en formularios de datos estandarizados (Anexo 1), a partir del expediente clínico y sistemas electrónicos relacionados, tales como Sistema Institucional de Optimización de Camas (SIOC), Expediente Clínico Electrónico (ECE), Sistema de Control Epidemiológico para Laboratorio (SISCEP Web), IZASA Intralab y Sistema HIS. Los datos se descargaron en programa Excel de Microsoft 365 para la realización de la base de datos y posteriormente al programa IBM SPSS Statistics versión 25 para el análisis estadístico,

utilizando la estadística descriptiva que incluyó distribución de frecuencias, porcentajes, medidas de tendencia central, realizando tablas para demostrar los resultados obtenidos. Se realizó además curvas ROC para establecer ROC Cut-Off de las variables bioquímicas asociados a mortalidad. Se obtuvo el valor de χ^2 de Pearson y se realizó el análisis multivariado de los antecedentes, las características demográficas y bioquímicas además de los esquemas de tratamiento utilizados para así determinar la mortalidad por género y esquema de tratamiento para la COVID-19.

RESULTADOS

Se determinaron las características demográficas, bioquímicas y de evolución de la enfermedad, diferenciando entre la totalidad de la muestra, así como en el grupo de pacientes en quienes ocurrió la defunción comparándolas con el grupo de pacientes que se egresó por mejoría (Tabla 1). Aquellos en quienes ocurrió la defunción se trataban de personas de mayor edad, con tiempos de evolución y de estancia intrahospitalaria más cortos, que ingresaron con mayores alteraciones bioquímicas, en comparación con quienes se egresaron por mejoría.

Tabla 1. Características demográficas, bioquímicas y de evolución de la enfermedad en pacientes con COVID-19.			
Variable	Total	Defunción	Alta
Edad (años) ^a	58 (18 - 93)	63 (19 - 93)	52 (18 - 89)
Evolución (días) ^a	15 (0 - 64)	12 (0 - 64)	19 (6 - 46)
DEIH (días) ^a	7 (0 - 57)	3 (0 - 57)	11 (2 - 36)
DVM (días) ^b	3 (0 - 57)	2 (0 - 57)	19 (11 - 30)
Hemoglobina (g/dl) ^a	14.9 (2.8 - 21.4)	15 (2.8 - 21.4)	14.7 (7 - 18.9)
Leucocitos (c/μL) ^a	10200 (1400 - 42900)	11200 (1400 - 42900)	8300 (2400 - 24700)
Neutrófilos (c/μL) ^a	8617 (1206 - 38095)	9633 (1206 - 38095)	6600 (2068 - 22625)
Linfocitos (c/μL) ^a	864 (55 - 6699)	822 (55 - 6699)	957 (139 - 6495)
INL ^a	9.75 (0.95 - 239)	11.97 (0.95 - 239)	6.81 (1.27 - 50.05)
Eosinófilos (c/μL) ^a	0 (0 - 1713)	0 (0 - 1713)	6.1 (0 - 678)
Plaquetas (c/μL) ^a	231000 (9600 - 695000)	231000 (9600 - 695000)	232000 (91000 - 574000)
Glucosa (mg/dl) ^a	136 (4 - 767)	147 (4 - 767)	118 (24 - 758)
Creatinina (mg/dl) ^a	0.94 (0.13 - 28.15)	1.11 (0.13 - 28.15)	0.8 (0.33 - 10.82)
DHL (U/L) ^a	760.5 (152 - 9887)	916 (152 - 9887)	597 (222.4 - 2377)
Albumina (g/dl) ^c	3.2 (1.4 - 4.7)	3.1 (2 - 4.3)	3.4 (1.4 - 4.7)
PCR (mg/L) ^d	147 (1.24 - 534)	184 (7.73 - 534)	104 (1.24 - 338)
Ferritina (ng/ml) ^e	1138.28 (47.9 - 15435.22)	1500 (47.9 - 15435.22)	842.6 (111.1 - 4264.29)
Fibrinógeno (mg/dl) ^f	620 (241 - 1700)	643 (241 - 1700)	594 (263 - 965)
Procalcitonina (ng/ml) ^g	0.29 (0.01 - 31.26)	0.68 (0.02 - 31.26)	0.13 (0.01 - 7.67)
VSG (mm/h) ^h	36 (6 - 63)	36 (6 - 48)	37.5 (11 - 63)

*Medianas, valores mínimos y máximos.
Número de pacientes con valor reportado: a: 400; b: 204; c: 371; d: 262; e: 127; f: 81; g: 83; h: 171.
Abreviaturas: DEIH: días de estancia intrahospitalaria; DVM: días de ventilación mecánica; INL: índice neutrófilo linfocito; DHL: deshidrogenasa láctica; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular.*

Se determinaron los porcentajes de hombres y mujeres, así como de las comorbilidades que presentaban, el resultado de la RT-PCR para SARS CoV-2 y el porcentaje de pacientes que requirieron de soporte mecánico ventilatorio y que se logró la progresión de la ventilación logrando ser extubados, diferenciando entre la totalidad, así como en el grupo de pacientes en quienes ocurrió la defunción comparándolas con el grupo de pacientes que se egresó por mejoría (Tabla 2). Los hombres presentaron mayor mortalidad. Las comorbilidades de mayor prevalencia fueron la hipertensión arterial sistémica y la diabetes mellitus tipo 2.

Tabla 2. Género, comorbilidades y resultado de RT-PCR en pacientes con COVID-19.						
Variable	Total		Defunción		Alta	
	n = 400	%	n= 239	%	n = 161	%
Hombre	238	59.5	157	65.69	81	50.31
Mujer	162	40.5	82	34.31	80	49.69
HAS	205	51.25	135	56.48	70	43.48
DM	196	49	134	56.07	62	38.51
Obesidad	154	38.5	84	35.15	70	43.48
Cardiovascular	54	13.5	38	15.9	16	9.94
ERC	25	6.25	20	8.37	5	3.1
Respiratoria	23	5.75	15	6.28	8	4.97
Hipotiroidismo	15	3.75	7	2.93	8	4.97
Reumatológico	8	2	4	1.68	4	2.48
Cirrosis	7	1.75	7	2.93	0	0
Oncológico	3	0.75	1	0.42	2	1.24
Trasplante	3	0.75	2	0.87	1	0.62
VIH/SIDA	1	0.25	0	0	1	0.62
RT-PCR +	288	72	170	71.12	118	73.29
RT-PCR -	72	18	31	12.98	41	25.47
Sin RT-PCR	40	10	38	15.9	2	1.24
VM	204	51	189	79.08	15	9.32
Extubación	15	3.75	0	0	15	9.32

Abreviaturas: HAS: hipertensión arterial sistémica; DM: diabetes mellitus, ERC: enfermedad renal crónica; VIH/SIDA: virus de inmunodeficiencia humana / síndrome de inmunodeficiencia adquirida; RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa; VM: ventilación mecánica.

Los pacientes fueron atendidos en dos áreas diferentes: Área COVID-19 (hospitalización) y UCI (Tablas 3 y 4). De los 400 pacientes de la muestra, el 89.75% fue atendido en el Área COVID-19, con una mortalidad del 58.77% y una supervivencia del 41.23%. El 10.25% de los pacientes fueron tratados en la UCI, con una mortalidad del 68.29% y una supervivencia del 31.71%. De los 204 pacientes con soporte mecánico ventilatorio, en el Área COVID-19 se atendieron el 80.39% de los pacientes, alcanzando una mortalidad del 98.17% y una supervivencia del 1.83%, mientras que en la UCI se atendieron el 19.61% de los pacientes con soporte mecánico ventilatorio, con una mortalidad del 70% y una supervivencia del 30%.

Tabla 3. Atención por servicio de pacientes con COVID-19.						
Servicio	Total		Defunción		Alta	
	n = 400	%	n = 239	%	n = 161	%
Área COVID-19	359	89.75	211	58.77	148	41.23
UCI	41	10.25	28	68.29	13	31.71
Total	400	100	239	59.75	161	40.25

Tabla 4. Ventilación mecánica por servicio de pacientes con COVID-19.						
Servicio	Total		Defunción		Alta	
	n = 204	%	n = 189	%	n = 15	%
Área COVID-19	164	80.39	161	98.17	3	1.83
UCI	40	19.61	28	70	12	30
Total	204	100	189	92.65	15	7.35

Se recopilieron los fármacos que fueron utilizados (Tablas 5). Los esquemas fueron variados, utilizando diferentes dosis durante diferente periodos de tiempo, algunos solos y otros en combinación con otros fármacos, según disponibilidad y criterios de elegibilidad para los pacientes. Debido al tamaño de la muestra, se eligieron los fármacos que fueron utilizados en mayor proporción y que pudieran entrar por ende al

análisis multivariado (Tablas 6). Estos grupos de fármacos corresponden a los macrólidos, antimaláricos, cefalosporinas y esteroides a diferentes dosis.

Tabla 5. Esquema de tratamiento utilizado en pacientes con COVID-19.						
Esquema	Total		Defunción		Alta	
	n = 400	%	n= 239	%	n = 161	%
Claritromicina	311	77.75	172	71.97	139	86.34
Azitromicina	45	11.25	27	11.3	18	11.18
Antimalárico ^a	87	21.75	50	20.92	37	22.98
Esteroides 1 ^b	3	0.75	1	0.42	2	1.24
Esteroides 2 ^c	38	9.5	24	10.04	14	8.7
Esteroides 3 ^d	24	6	17	7.11	7	4.35
Tocilizumab	11	2.75	8	3.35	3	1.86
Ruxolitinib	5	1.25	3	1.25	2	1.24
Lopinavir / Ritonavir	28	7	16	6.69	12	7.45
Plasma convaleciente	8	2	5	2.09	3	1.86
Ceftriaxona	320	80	173	72.38	147	91.3
Carbapenemicos	42	10.5	30	12.55	12	7.45
Vancomicina	16	4	10	4.18	6	3.73
Otros antibióticos ^e	22	5.5	15	6.28	7	4.35
Ribavirina	4	1	2	0.84	2	1.24
Antifúngicos	6	1.5	4	1.67	2	1.24
Ninguno	40	10	37	15.48	3	1.86

a: Cloroquina o Hidroxicloroquina; b: Esteroides a dosis bajas (Prednisona < 15 mg/día, o equivalente); c: Esteroides a dosis intermedias (Prednisona 15 mg/día a 2 mg/kg/día, o equivalente); d: Esteroides a dosis altas (Prednisona > 2 mg/kg/día, o equivalente); e: Piperacilina / Tazobactam, Levofloxacino, TMP-SMX, Moxifloxacino, Metronidazol, Linezolid.

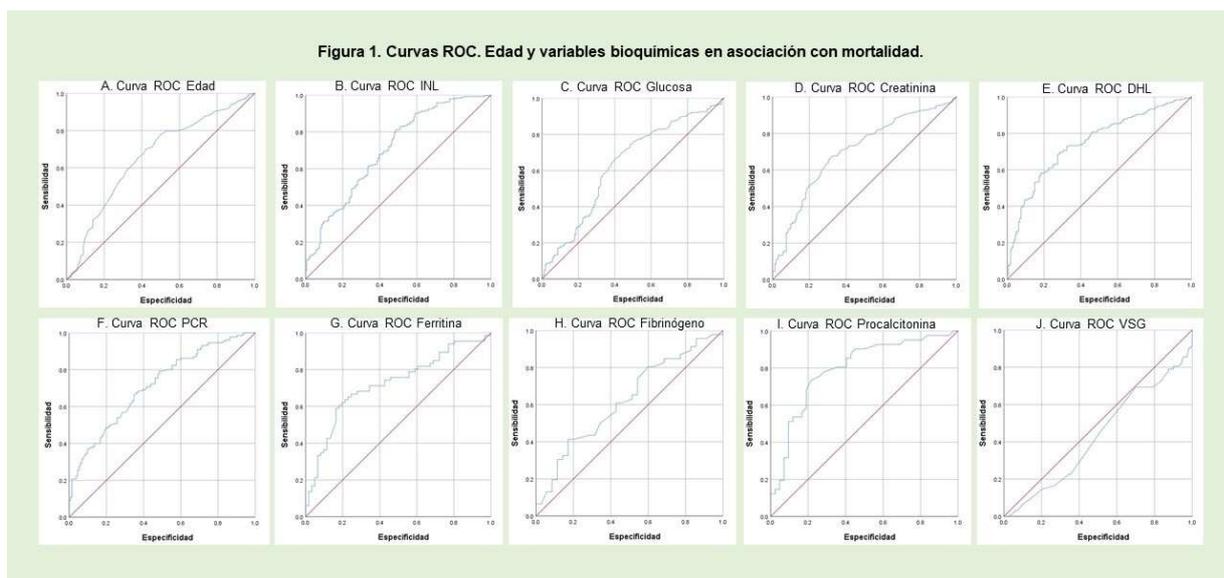
Tabla 6. Esquemas de tratamiento utilizado en pacientes con COVID-19 que fueron incluidos en el análisis multivariado.						
Esquema	Total		Defunción		Alta	
	n = 400	%	n= 239	%	n = 161	%
Claritromicina	311	77.75	172	71.97	139	86.34
Azitromicina	45	11.25	27	11.3	18	11.18
Antimalárico ^a	87	21.75	50	20.92	37	22.98
Esteroides 1 ^b	3	0.75	1	0.42	2	1.24
Esteroides 2 ^c	38	9.5	24	10.04	14	8.7
Esteroides 3 ^d	24	6	17	7.11	7	4.35
Esteroides 4 ^d	65	16.25	42	17.57	23	14.29
Ceftriaxona	320	80	173	72.38	147	91.3
Ninguno	44	11	39	16.32	5	3.11

a: Cloroquina o Hidroxicloroquina; b: Esteroides a dosis bajas (Prednisona < 15 mg/día, o equivalente); c: Esteroides a dosis intermedias (Prednisona 15 mg/día a 2 mg/kg/día, o equivalente); d: Esteroides a dosis altas (Prednisona > 2 mg/kg/día, o equivalente); e: Esteroides a cualquier dosis.

De entre las variables cuantitativas, se tomaron puntos de corte previamente descritos en la literatura (linfopenia, hipoalbuminemia, eosinopenia) que se asocian a un peor pronóstico. Del resto de las variables cuantitativas se realizaron curvas ROC (Figura 1), definiendo entonces los ROC Cut-Off con sus respectivas sensibilidades y especificidades que predicen mortalidad (Tabla 7).

Tabla 7. ROC Cut-Off asociado a mortalidad en pacientes con COVID-19.			
Variable	ROC Cut-Off	Sensibilidad	Especificidad
Edad	≥ 56 años	70%	63%
INL	≥ 8.12	70%	55%
Glucosa	≥ 132 mg/dl	63%	62%
Creatinina	≥ 0.87 mg/dl	70%	63%
DHL	≥ 680 U/L	75%	59%
PCR	≥ 124 mg/L	71%	56%
Ferritina	≥ 915 ng/ml	73%	57%
Fibrinógeno	≥ 590 mg/dl	63%	49%
Procalcitonina	≥ 0.25 ng/ml	80%	65%
VSG	> 38 mm/h	44%	50%

Figura 1. Curvas ROC. Edad y variables bioquímicas en asociación con mortalidad.



Se estableció el valor de χ^2 para la presencia de comorbilidades, esquema de tratamiento que recibieron, así como los valores de cortes y ROC Cut-Off establecidos (Tabla 8), se exponen en la tabla aquellos que resultaron estadísticamente significativos.

Se realizó el análisis mediante regresión logística binaria de las comorbilidades, valores de corte y ROC Cut-Off (Tabla 9). Se alcanzó el valor de $p = < 0.05$ en el caso de 4 variables en el caso del total de la muestra, determinando el número de veces que su presencia en el paciente aumenta el riesgo de muerte durante la hospitalización.

Tabla 8. χ^2 de Pearson. Género, comorbilidades, esquemas de tratamientos, valores de cortes y ROC Cut-Off.	
Variable	p
Hombre	0.002
Edad ≥ 56	< 0.001
HAS	0.011
DM	0.001
ERC	0.033
Claritromicina	0.001
Ceftriaxona	< 0.001
Ninguno	< 0.001
Linfocitos ≤ 1000 (c/ μ L)	0.009
INL ≥ 8.12	< 0.001
Eosinófilos = 0 (c/ μ L)	0.008
Glucosa ≥ 132 (mg/dl)	< 0.001
Creatinina ≥ 0.87 (mg/dl)	< 0.001
Lesión renal aguda ≥ 1.2	< 0.001
DHL ≥ 680 (U/L)	< 0.001
Albumina ≤ 3.5 (g/dl)	< 0.001
PCR ≥ 124 (mg/L)	< 0.001
Ferritina ≥ 915 (ng/ml)	0.001
Procalcitonina > 0.25 (ng/ml)	< 0.001

a: Cloroquina o Hidroxicloroquina; b: Esteroides a dosis bajas (Prednisona < 15 mg/día, o equivalente); c: Esteroides a dosis intermedias (Prednisona 15 mg/día a 2 mg/kg/día, o equivalente); d: Esteroides a dosis altas (Prednisona > 2 mg/kg/día, o equivalente); e: Esteroides a cualquier dosis.

Tabla 9. Regresión logística binaria. Comorbilidades, Valores de cortes y ROC Cut-Off en pacientes con COVID-19.			
Variable	Todos n = 400 (% correcto 88.8%)		
	p	Riesgo	IC 95%
Hombre	0.01	4.829	1.459 - 15.979
ERC	0.023	14.794	1.443 - 151.677
Linfocitos ≤ 1000	0.03	0.254	0.074 - 0.875
DHL ≥ 680	0.016	3.788	1.284 - 11.177

Se realizó el análisis multivariado de los esquemas de tratamiento utilizados (Tabla 10). Se analizaron tanto en la muestra total, como en el grupo que estuvo con soporte mecánico ventilatorio y aquellos que no estuvieron con soporte mecánico ventilatorio. El único esquema de tratamiento que alcanzó un valor de $p = < 0.05$ fue el caso de la ceftriaxona en la muestra total, aumentando 8.56 veces el riesgo de muerte en el caso de no administrarlo, con intervalos de confianza muy amplios, con un aumento de la supervivencia en el caso de si administrarlo de 0.117 veces, con intervalos de confianza muy estrechos.

Tabla 10. Análisis multivariado. Esquemas de tratamiento en pacientes con COVID-19.					
No administrar el esquema de tratamiento			Administrar el esquema de tratamiento		
Todos n = 400 (% correcto 88.8%)					
Tratamientos	p	Riesgo	IC 95%	Protector	IC 95%
Claritromicina	0.808	1.237	0.222 - 6.880	0.809	0.145 - 4.498
Azitromicina	0.831	1.18	0.259 - 5.388	0.847	0.186 - 3.868
Antimalárico ^a	0.078	3.214	0.877 - 11.777	0.311	0.085 - 1.14
Esteroides 1 ^b	0.659	2.199	0.066 - 72.802	0.455	0.014 - 15.053
Esteroides 2 ^c	0.513	0.61	0.139 - 2.676	1.638	0.374 - 7.182
Esteroides 3 ^d	0.22	0.393	0.088 - 1.747	2.547	0.572 - 11.333
Esteroides 4 ^e					
Ceftriaxona	0.039	8.56	1.12 - 65.443	0.117	0.015 - 0.893
Ninguno	0.886	1.274	0.046 - 35.039	0.785	0.029 - 21.585
VM n = 204 (% correcto 100%)					
Claritromicina	0.979	2.05E+95	0	0	0
Azitromicina	0.961	3.79E+167	0	0	0
Antimalárico ^a	0.965	1.22E+61	0	0	0
Esteroides 1 ^b	0.995	4.86E+108	0	0	0
Esteroides 2 ^c	0.963	0	0	2.21E+58	0
Esteroides 3 ^d	0.967	0	0	2.56E+49	0
Esteroides 4 ^e					
Ceftriaxona	0.96	5.09E+163	0	0	0
Ninguno	0.979	3.35E+168	0	0	0
Sin VM n = 196 (% correcto 92.2%)					
Claritromicina	0.139	0.018	0 - 3.679	55.394	0.272 - 11290.137
Azitromicina	0.057	0.018	0 - 1.128	54.111	0.887 - 3301.504
Antimalárico ^a	0.816	0.685	0.028 - 16.635	1.459	0.060 - 35.420
Esteroides 1 ^b	0.999	1.53E+20	0	0	0
Esteroides 2 ^c	0.316	0.218	0.011 - 4.281	4.58	0.234 - 89.785
Esteroides 3 ^d	0.269	0.253	0.022 - 2.893	3.955	0.346 - 45.261
Esteroides 4 ^e					
Ceftriaxona	0.203	12.218	0.259 - 577.282	0.082	0.002 - 3.867
Ninguno	0.096	0.001	0 - 3.672	1444.328	0.272 - 7659857.992

a: Cloroquina o Hidroxicloroquina; b: Esteroides a dosis bajas (Prednisona < 15 mg/día, o equivalente); c: Esteroides a dosis intermedias (Prednisona 15 mg/día a 2 mg/kg/día, o equivalente); d: Esteroides a dosis altas (Prednisona > 2 mg/kg/día, o equivalente); e: Esteroides a cualquier dosis.

DISCUSIÓN

En nuestra muestra las enfermedades de mayor prevalencia fueron hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus tipo 2 y obesidad, con una mayor mortalidad en hombres y en los grupos etarios de mayor edad. El perfil bioquímico que se asocia a mortalidad se caracteriza por linfopenia y elevación de DHL, principalmente. Se presentó una mortalidad más elevada en los pacientes que fueron atendidos fuera de UCI. El único fármaco que alcanzó significancia estadística fue el caso de la ceftriaxona, siendo un factor protector con intervalos de confianza muy amplios en el caso de administrarla.

En cuanto a los antecedentes de enfermedades crónicas que presentaban los pacientes de nuestra muestra, se encontraban por orden de frecuencia la hipertensión arterial sistémica, la diabetes mellitus tipo 2 y la obesidad, como los 3 principales antecedentes. Estos se presentaron con mayor frecuencia en los pacientes que estuvieron con soporte mecánico ventilatorio y en quienes ocurrió la defunción. Estas comorbilidades son muy semejantes a las reportadas en la literatura.⁹⁻¹⁶ Esto se debe a que estas enfermedades suponen un mayor riesgo a presentar infecciones que requieran de hospitalización al asociarse a un estado de inmunosupresión, siendo común que una persona parezca no solo de una, sino de dos o más de estas enfermedades, siendo además que son las enfermedades más comunes en la población mexicana. Asimismo, estas enfermedades son más prevalentes en los grupos etarios de mayor edad, siendo este el grupo etario que requirió más comúnmente de hospitalización durante la primera ola de COVID-19. Los pacientes que se someten a soporte mecánico ventilatorio tienen un alto riesgo de mortalidad, independientemente de sus comorbilidades.¹⁷

La edad es un factor de riesgo muy importante para hospitalización y muerte. En nuestra muestra, la mediana de edad para hospitalización fue de 58 años, para defunción la mediana de edad fue de 63 años, y el ROC Cut-Off fue de 56 años (Sensibilidad 70%, Especificidad 63%). En la literatura se reporta como estadísticamente significativo para hospitalización y mortalidad a edades que oscilan

entre 60 y 70 años.^{11,13,18} En el caso de pacientes con soporte mecánico ventilatorio, se reporta una tasa de mortalidad más elevada en los grupos etarios de mayor edad.¹⁷

En cuanto a las diferencias por género, en nuestra muestra los hombres correspondieron al 59.5% de los pacientes y al 65.69% de las defunciones. En la literatura se reporta con mayor frecuencia la hospitalización en hombres,^{10,12,13} igualmente en el caso de la población mexicana.^{9,16} Los hombres con la COVID-19 son más sintomáticos y presentan una mayor gravedad de la enfermedad, mayores tasas de complicaciones y, en última instancia, una mayor mortalidad,¹⁹ siendo este riesgo independiente a la edad.⁵ Esto se debe a que los hombres muestran respuestas inmunes comparativamente más débiles a las infecciones, con un sistema inmunitario adaptativo menos eficaz debido a diferencias hormonales y cromosómicas, con una respuesta inmunitaria menos enérgica conforme aumenta la edad, no dejando de lado que factores sociales y culturales pueden influir. El riesgo de mortalidad es el mismo en hombres y mujeres con soporte mecánico ventilatorio.¹⁷

En cuanto a las características bioquímicas, en nuestra muestra se encontraron como significativamente estadísticos en su asociación con mortalidad la linfopenia y la DHL elevada, principalmente, además de la eosinopenia, la elevación del índice neutrófilo linfocito, la PCR, la ferritina y la procalcitonina, la hipoalbuminemia, el descontrol hiperglucémico, la lesión renal aguda. Esto es muy semejante a lo reportado en la literatura, en la que además, se reportan como estadísticamente significativos la elevación del dímero D, la CK-MB, la ALT, la AST, la BT, la urea, la troponina I hipersensible,^{12,13,20} igualmente en población mexicana,¹⁶ los cuales son laboratorios que no se reportaron en nuestra muestra, debido a razones de diferente índole, incluida la disponibilidad del laboratorio de la unidad. Estas alteraciones conforman el perfil bioquímico que se asocia a mal pronóstico de la enfermedad, debido a que se asocian a una mayor respuesta inflamatoria sistémica y a mayor daño pulmonar, aunado a coagulopatía, que culmina en progresión de la enfermedad y muerte, lo anterior aunado al contexto del descontrol de las comorbilidades preexistentes. Nuevamente, los

pacientes que se someten a soporte mecánico ventilatorio tienen un alto riesgo de mortalidad, independientemente de sus características bioquímicas.¹⁷

En cuanto a la atención de pacientes por servicio, en el caso de nuestra muestra el 89.75% fue atendido en el Área COVID-19, con una mortalidad general del 58.77%; el 10.25% fue tratado en la UCI, con una mortalidad general del 68.29%. El 51% de los pacientes estuvo con soporte mecánico ventilatorio, de los cuales el 80.39% fue atendido en el Área COVID-19 con una mortalidad del 98.17%; mientras que en la UCI se atendieron el 19.61%, con una mortalidad del 70%. En la literatura se describen diferentes experiencias nacionales e internacionales. En otros centros hospitalarios en México, se han reportado tasas de mortalidad hospitalaria que van del 9.18%¹⁰ al 30.1%,¹⁶ alcanzando hasta 49.2% en el caso de pacientes tratados en la UCI.¹⁶ En algunas series de México, solo el 15% de sus pacientes estuvo con soporte mecánico ventilatorio, de los cuales el 70.8% recibió atención fuera de la UCI, con una mortalidad del 84.5% fuera de la UCI y del 72.5% dentro de la UCI.²¹ Se han hecho comparaciones entre instituciones públicas y privadas²¹ y entre diferentes institutos públicos,¹⁰ reportando mayores tasas de mortalidad en instituciones públicas, sobre todo en donde hay menores recursos humanos, de infraestructura y medicamentos, que atienden por mucho un mayor volumen de pacientes y que en general, estos tienen mayor número de comorbilidades. Esto no es muy diferente en el ámbito internacional, por ejemplo, en China se han reportado tasas de mortalidad en la UCI que van desde el aproximadamente el 5%^{13,22} al 97%,¹² en Italia 27%,¹⁰ en Estados Unidos del 30% al 52%,²² semejante a otros países donde el requerimiento del soporte mecánico ventilatorio ha alcanzado el 45% de los pacientes y aproximadamente el 50% de este tipo de pacientes ha fallecido,²³ incluso en países con mayor desarrollo, más del 50% de los pacientes con soporte mecánico ventilatorio murieron fuera de la UCI como ocurrió en Nueva York o en Wuhan al inicio de la epidemia.¹⁶ Esta situación varía mucho dependiendo del momento en el que se tomen las muestras de pacientes, siendo mayores tasas de mortalidad al inicio de la epidemia y en los puntos más críticos de cada una de las olas de la epidemia, al igual del tipo de centro hospitalario en el que se encuentren y la disponibilidad de las camas de la UCI. Lo anterior responde en

términos generales a la cantidad de recursos humanos formados para la atención de un paciente crítico, de infraestructura y medicamentos con los que se cuenta para la atención de los pacientes. Estos números arrojan luz sobre el desafortunado pero urgente problema de la saturación del sistema de salud y el racionamiento de recursos durante la epidemia, tanto en México como en el resto del mundo, donde también se han reportado la escasez de personal y el desabasto de medicamentos. Haciendo énfasis en que los recursos de infraestructura no son suficientes, ya que tan solo en México, durante los últimos meses, el número de “camas con ventiladores” ha aumentado más de seis veces,¹⁷ sin embargo, eso no significa que los hospitales cuenten con el personal debidamente capacitado en el cuidado del paciente crítico y que se ha requerido de manera urgente.

Algunos fármacos que fueron utilizados en nuestra muestra pero que al final no fueron incluidos en el análisis multivariado debido al limitado número de pacientes en los que se utilizaron, se analizan a continuación. En cuanto a los antimaláricos (cloroquina e hidroxicloroquina), en la literatura se reporta que la hidroxicloroquina no disminuye los días de hospitalización, la progresión de la enfermedad, el riesgo de requerir soporte mecánico ventilatorio ni la mortalidad en pacientes críticos o no críticos hospitalizados por la COVID-19.^{24,25,26} El lopinavir / ritonavir no demostró ningún beneficio en la COVID-19.^{27,28} El uso de plasma convaleciente tampoco demostró ningún beneficio en los ensayos clínicos controlados aleatorizados,^{29,30} en pacientes críticos o no críticos.³¹ Estos tratamientos fueron recomendados al inicio de la epidemia en diferentes lineamientos institucionales nacionales e internacionales, y actualmente se han retirado de los esquemas del tratamiento al haberse ya reportado su ineficacia en la COVID-19. El tocilizumab mejora la supervivencia y otros resultados clínicos independientemente de la cantidad del soporte ventilatorio y es adicional a los beneficios de los esteroides sistémicos.³² Los fármacos que si incluimos en nuestro análisis multivariados, también se analizan a continuación. Se encuentran en primer lugar los macrólidos (azitromicina y claritromicina, como su análogo),³³ los cuales no disminuyeron los días de hospitalización, la progresión de la enfermedad, el riesgo de requerir soporte mecánico ventilatorio ni la mortalidad al utilizarlos.³⁴ La combinación de hidroxicloroquina y

azitromicina tampoco ofreció ningún beneficio,³⁵ e incluso se le asoció a mayor mortalidad. En cuanto a los esteroides, en la actualidad se encuentra recomendado el uso de dexametasona 6 mg vía oral o vía intravenosa cada 24 horas durante 10 días, ya que ha demostrado su beneficio en la reducción de la mortalidad en pacientes que requieren de oxígeno suplementario o incluso soporte mecánico ventilatorio durante los ensayos clínicos controlados aleatorizados.³⁶ Como alternativas prednisolona 40 mg vía oral cada 24 horas o hidrocortisona 80 mg cada 12 horas. No hay beneficio demostrado en pacientes sin requerimiento de oxígeno suplementario.³⁷ Tanto los esteroides, como el tocilizumab, ambos fármacos que fueron utilizados en nuestra muestra se encuentran actualmente recomendados en lineamientos nacionales e internacionales para el tratamiento de la COVID-19, al igual que el remdesivir (fármaco con el que no contamos en nuestro medio).^{2,7,8} En el caso de los esteroides, en nuestra muestra fueron utilizados diferentes medicamentos, a diferentes dosis y durante diferentes periodos de tiempo, por lo que se decidió incluir a todos los esquemas utilizados en tres diferentes esquemas: esteroide a dosis bajas (prednisona < 15 mg/día, o equivalente), esteroide a dosis intermedias (prednisona 15 mg/día a 2 mg/kg/día, o equivalente) y esteroide a dosis altas (prednisona > 2 mg/kg/día, o equivalente), incluyéndolos por separado y en combinación (esteroide a cualquier dosis) al análisis multivariado, sin observarse con significancia estadística en la reducción de la mortalidad. En nuestra muestra, el único esquema de tratamiento que alcanzó significancia estadística fue el caso de la ceftriaxona en la muestra total, aumentando 8.56 veces el riesgo de muerte en el caso de no administrarlo, con intervalos de confianza muy amplios, con un aumento de la supervivencia en el caso de si administrarlo de 0.117 veces, con intervalos de confianza muy estrechos. De esto se puede interpretar que su beneficio teórico es el de disminuir la mortalidad asociada a sobreinfecciones bacterianas, más allá de tener alguna acción contra el SARS-CoV-2, con una mejoría en la supervivencia general muy baja tras haberla administrarlo al 80% de la muestra total, por lo que debiera utilizarse exclusivamente en los casos en los que se sospeche fuertemente y/o se corrobore una coinfección bacteriana. En cuanto a esta situación, en la literatura se reporta en diferentes series que la coinfección bacteriana alcanza tan solo un 3.5% de los pacientes (IC 95%, 0.4% a 6.7%), la infección bacteriana secundaria 14.3% (IC 95%,

9.6% a 18.9%), siendo más común en los pacientes críticamente enfermos. Sin embargo, hasta el 70 al 87.7% de los pacientes han recibido una terapia que incluía antibióticos de amplio espectro e incluso antifúngicos de forma empírica.^{38,39} Por lo anterior, debe insistirse en el uso oportuno, pertinente y adecuado de los antimicrobianos, exclusivamente cuando se tiene la alta sospecha y continuarse únicamente tras su confirmación a través de los estudios bioquímicos y microbiológicos, y no utilizarlos de forma generalizada en la COVID-19.

CONCLUSIÓN

La edad, el género masculino, los antecedentes de hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus tipo 2 y obesidad, así como la linfopenia y la elevación de la DHL, se asocian a mayor mortalidad. Los pacientes que se someten a soporte mecánico ventilatorio tienen un alto riesgo de mortalidad, independientemente de sus características demográficas, sus comorbilidades o sus características bioquímicas. Ninguno de los esquemas de tratamiento utilizados ofrece beneficios en cuanto a la disminución de los días de hospitalización, la progresión de la enfermedad, el riesgo de requerir soporte mecánico ventilatorio ni la mortalidad en pacientes con la COVID-19.

BIBLIOGRAFÍA

1. Phua J, Weng L, Ling L, et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *Lancet Respir Med*. 2020 May;8(5):506-17. DOI: 10.1016 / S2213-2600 (20) 30161-2
2. Bhimraj A, Morgan RL, Hirsch SA, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 [On line]. IDSA. 2021 Oct [cited 2021 Oct 07]. Available from: <https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/practice-guidelines/covid-19/treatment/idsa-covid-19-gl-tx-and-mgmt-v5.3.1.pdf>
3. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 May 15. DOI: 10.1056/NEJMcp2009575
4. Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Apr 24. DOI: 10.1056/NEJMcp2009249
5. Jin JM, Bai P, He W, et al. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Front Public Health*. 2020 Apr 29;8(152.):1-6. DOI: 10.3389/fpubh.2020.00152
6. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020 May; 323(22):E1-3. DOI:10.1001/jama.2020.8259.
7. Gobierno de México. Guía clínica para el tratamiento de la COVID-19 en México. Consenso Interinstitucional [Internet]. 2021 Ago. [Consulta 2021 Oct 07]. Disponible en: https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2021/08/GuiaTx_COVID19ConsensoInterinstitucional_2021.08.03.pdf
8. Gobierno de México, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Algoritmos interinos para la atención del COVID-19 [Internet]. 2021 Jun. [Consulta 2021 Oct 07]. Disponible en: http://educacionensalud.imss.gob.mx/es/system/files/Algoritmos_interinos_COVID19_CTEC.pdf
9. Carrillo VMF, Salinas EG, García PC, et al. Early estimation of the risk factors for hospitalization and mortality by COVID-19 in Mexico. *PLoS One*. 2020 Sep 11;15(9):1-11. DOI: 10.1371/journal.pone.0238905.

10. Grasselli G, Greco M, Zanella A, et al. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med.* 2020 Jul 15;180(10): E1-11. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.3539.
11. Atkins JL, Masoli JAH, Delgado J, et al. Preexisting Comorbidities Predicting COVID-19 and Mortality in the UK Biobank Community Cohort. *Journals of Gerontology: Medical Sciences.* 2020 Jul; 75 (11): 2224–30. DOI:10.1093/gerona/glaa183
12. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1054-62. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
13. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020 Feb; 323 (11): 1061-9. DOI:10.1001/jama.2020.1585.
14. Martínez MC, Ramos PC, Basurto L, et al. COVID-19 in a country with a very high prevalence of diabetes: The impact of admission hyperglycaemia on mortality. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2021 Jun 14;4(3):1-9. DOI: 10.1002/edm2.279.
15. Ruíz-Quiñonez JA, Guzmán-Priego CG, Nolasco-Rosales GA, et al. Features of patients that died for COVID-19 in a hospital in the south of Mexico: A observational cohort study. *PLoS One.* 2021 Feb 19;16(2):1-11. DOI: 10.1371/journal.pone.0245394.
16. Olivas MA, Cárdenas FJL, Jiménez JV, et al. In-hospital mortality from severe COVID-19 in a tertiary care center in Mexico City; causes of death, risk factors and the impact of hospital saturation. *PLoS One.* 2021 Feb 3;16(2):1-17. DOI: 10.1371/journal.pone.0245772.
17. Farzan N, Vahabi S, Hashemi MSS, et al. Evaluating characteristics associated with the mortality among invasive ventilation COVID-19 patients. *Ann Med Surg (Lond).* 2021 Sep; 69: 1-5. DOI: 10.1016/j.amsu.2021.102832.
18. Xue G, Gan X, Wu Z, et al. Novel serological biomarkers for inflammation in predicting disease severity in patients with COVID-19. *Int Immunopharmacol.* 2020 Oct;89(Pt A):1-9. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107065.

19. Bienvenu LA, Noonan J, Wang X, et al. Higher mortality of COVID-19 in males: sex differences in immune response and cardiovascular comorbidities. *Cardiovascular Research*. 2020 Jul; 116: 2197–206. DOI:10.1093/cvr/cvaa284.
20. Yan L, Zhang HT, Goncalves J, et al. An interpretable mortality prediction model for COVID-19 patients. *Nature Machine Intelligence*. 2020 May; 2: 283-8. DOI: 10.1038/s42256-020-0180-7.
21. Namendys-Silva SA. Case fatality ratio of COVID-19 patients requiring invasive mechanical ventilation in Mexico: an analysis of nationwide data. *Crit Care*. 2021 Feb 16;25(1):1-3. DOI: 10.1186/s13054-021-03485-w. 4-021-03485-w.
22. Matta S, Chopra KK, Arora VK, et al. Morbidity and mortality trends of Covid 19 in top 10 countries. *Indian J Tuberc*. 2020 Dec;67(4S): S167-72. DOI: 10.1016/j.ijtb.2020.09.031.
23. Jie LZ, Subramaniam A, Ponnappa RM, et al. Case Fatality Rates for Patients with COVID-19 Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Jan; 203 (1): 54-66. DOI: 10.1164/rccm.202006-2405OC.
24. Beltran Gonzalez JL, González Gámez M, Mendoza Enciso EA, et al. Efficacy and safety of Ivermectin and Hydroxychloroquine in patients with severe COVID-19. A randomized controlled trial. *medRxiv*. 2021 Feb:2-22. DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.02.18.21252037>.
25. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Mafham M, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Oct 08; 383(21):1-11. DOI: 10.1056/NEJMoa2022926.
26. Fiolet T, Guihur A, Rebeaud ME, et al. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2020 Aug; 27: 19-27. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.08.022.
27. RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir–ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2020 Oct; 396: 1345–52. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32013-4.
28. Maciorowski D, Idrissi SZE, Gupta Y, et al. A Review of the Preclinical and Clinical Efficacy of Remdesivir, Hydroxychloroquine, and Lopinavir-Ritonavir Treatments

- against COVID-19. *SLAS Discovery*. 2020 Aug; 25 (10): 1108–22. DOI: 10.1177/2472555220958385.
29. Li L, Zhang W, Hu Y, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19 A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Jun; 324(5): 460-70. DOI: 10.1001 / jama.2020.10044.
 30. Simonovich VA, Pratz B, Scibona P, et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020 Nov; 384 (7):1-11. DOI: 10.1056/NEJMoa2031304.
 31. Pau AK, Aberg J, Baker J, et al. Convalescent Plasma for the Treatment of COVID-19: Perspectives of the National Institutes of Health COVID-19 Treatment Guidelines Panel. *Annals of Internal Medicine*. 2020 Sep; *Ann Intern Med*. 2021 Jan;174(1):1-5. DOI: 10.7326/M20-6448.
 32. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021 May; 397: 1637–45. DOI:10.1016/S0140-6736(21)00676-0.
 33. Gedikli MA, Tuzun B, Aktas A, et al. Are clarithromycin, azithromycin and their analogues effective in the treatment of COVID19? *Bratisl Med J*. 2021. 122 (2); 101-10. DOI: 10.4149/BLL_2021_015.
 34. Furtado RHM, Berwanger O, Fonseca HA, et al. Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial. *Lancet*. 2020 Sep; 396: 959–67. DOI:10.1016/S0140-6736(20)31862-6.
 35. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in NewYork State. *JAMA*. 2020 May; 323 (24): E1-10. DOI: 10.1001 / jama.2020.8630.
 36. RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Feb; 384: 693-704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436.

37. Mattos SP, Santanna FN, Leme SP et al. Pros and cons of corticosteroid therapy for COVID-19 patients. *Respir Physiol Neurobiol.* 2020 Sep; 280: 1-3. DOI: 10.1016/j.resp.2020.103492.
38. Rothe K, Feihl S, Schneider J, et al. Rates of bacterial co-infections and antimicrobial use in COVID-19 patients: a retrospective cohort study in light of antibiotic stewardship. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020 Nov 02;40(4):1-11. DOI: 10.1007/s10096-020-04063-8.
39. Langford BJ, So M, Raybardhan S, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection.* 2020 Jul; 26: 1622-9. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.07.016.

ANEXOS

Anexo 1: Hoja de recolección de datos.

Hoja de recolección de datos			
Ficha de identificación			
Nombre:		Genero:	
NSS:	Edad:	IMC:	
Comorbilidades:			
HAS () DM () Obesidad () Cardiovascular () ERC () Respiratoria () Hipotiroidismo () Reumatológico () Cirrosis () Oncológico () Trasplante () VIH () Especificar:			
Laboratorios a su ingreso:			
Hb:	Leucocitos:	Neutrofilos:	Linfocitos:
INL:	Eosinofilos:	Plaquetas:	Glucosa:
Creatinina:	DHL:	Albumina:	PCR:
Ferritina:	Fibrinógeno:	Procalcitonina:	VSG:
COVID-19:			
Fecha de inicio de los síntomas:		Fecha de ingreso hospitalario:	
Resultado de la prueba RT-PCR para SARS-CoV2: Positivo () Negativo ()			
Severidad de la enfermedad al momento del ingreso: Leve () Grave () Critica ()			
Requirió de asistencia mecánica ventilatoria: Sí () No () Días:			
Fecha de intubación:		Fecha de extubación:	
Esquema de tratamiento:			
Claritromicina () Azitromicina () Antimalárico () Esteroide a dosis bajas ()			
Esteroides a dosis intermedias () Esteroides a dosis altas () Tocilizumab ()			
Ruxolitinib () Lopinavir / Ritonavir () Plasma convaleciente () Ceftriaxona ()			
Carbapenemicos () Vancomicina () Otros antibióticos () Ribavirina () Antifúngicos ()			
Especificar:			
Fecha de egreso:		Motivo: Mejoría () Defunción ()	
Tiempo de estancia hospitalaria:			
Días de evolución:		Días de ventilación mecánica:	
Servicio donde fue atendido: Área COVID-19 () UCI ()			