



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

HOSPITAL ÁNGELES LOMAS

“FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES CRÍTICAMENTE ENFERMOS POR COVID 19”

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA SUB-ESPECIALIDAD EN MEDICINA CRÍTICA

PRESENTA:

DRA. JOCELYN SUE ALONSO BELTRÁN

DRA. ARIADNA HERNÁNDEZ LUNA
Director de tesis

DR. ALFREDO SIERRA UNZUETA
Profesor titular de Medicina Crítica

DR. JEAN PAUL VAZQUEZ MATHIEU
Coordinador de las áreas críticas



HUIXQUILUCAN, ESTADO DE MÉXICO A 27 DE OCTUBRE DEL 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

RESUMEN

FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES CRÍTICAMENTE ENFERMOS POR COVID 19

Antecedentes.

Pocos estudios en nuestro país se ha enfocado en los desenlaces de los pacientes críticamente enfermos atendidos en Unidades de Terapia Intensiva.

Objetivo.

Determinar los factores asociados a mortalidad en pacientes críticamente enfermos por COVID 19

Metodología.

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, prospectivo, transversal analítico. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de COVID-19 que ingresaron en la Unidad de Terapia Intensiva de marzo de 2020 y diciembre del 2020.

Se analizaron características demográficas, comorbilidades, inicio de síntomas respiratorios, tratamiento respiratorio y medicamentos utilizados para el tratamiento de COVID 19.

Resultados

Se incluyeron un total de 137 pacientes atendidos en la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) del Hospital Ángeles Lomas. El 70.1% fueron hombres. La tasa de mortalidad por 100 días estancia fue de 1.93 (36 defunciones y 1,865 días estancia UTI)

En el modelo de riesgos proporcionales de COX, la edad fue un factor de riesgo asociado a una mayor incidencia de muerte, mientras que la azitromicina, enoxaparina y traqueostomía se asociaron con un menor riesgo de fallecimiento.

Conclusiones.

La mortalidad en pacientes críticamente enfermos fue de 1.93% y el mayor factor de riesgo asociado a la mortalidad fue la edad.

El uso de azitromicina, enoxaparina y traqueostomía se asociaron con un menor riesgo de muerte.

ÍNDICE

1. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS	4
a. Fisiopatología	
b. Epidemiología	
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	7
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	9
4. JUSTIFICACIÓN	10
5. OBJETIVOS	11
6. HIPÓTESIS	12
a. Hipótesis nula	
7. MATERIAL Y MÉTODOS	13
a. Diseño de estudio.	
b. Criterios de selección.	
8. MUESTREO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA	14
9. VARIABLES	15
a. Variable dependiente principal	
b. Variables independientes	
c. Variables descriptoras	
10. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO	20
a. Captura de la información	
b. Análisis estadístico	
11. ASPECTOS ÉTICOS	22
12. RECURSOS Y CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	23
13. RESULTADOS	24
14. DISCUSIÓN	33
15. CONCLUSIONES	35
16. REFERENCIAS	36
17. ANEXO	38

1. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.

La enfermedad por coronavirus (COVID-19) es un padecimiento infeccioso causado por un virus denominado coronavirus, el cual se propaga fácilmente por saliva, gotas de Flugge o secreciones nasales que se generan durante un estornudo o cuando una persona previamente infectada tose. La enfermedad por COVID-19 se caracteriza por un cuadro clínico heterogéneo en cuanto a signos y síntomas, que afecta no solo al tracto respiratorio, sino que presenta manifestaciones en diversos órganos de la economía corporal.

a. Fisiopatología

El SARS-CoV-2, agente causal de la COVID-19 es un coronavirus que utiliza como proteína de entrada a la enzima convertidora de angiotensina II (ECAII), la cual se expresa principalmente en el epitelio respiratorio, células alveolares pulmonares y células endoteliales del aparato vascular. De esta manera, el foco primario de entrada de la infección lo constituye el tracto respiratorio, donde causa edema, congestión y áreas de consolidación difusa (1).

Otros hallazgos a nivel pulmonar incluyen inflamación de vía respiratoria y zonas alveolares, membranas hialinas, hiperplasia de neumocitos tipo 2, proliferación fibroblástica, neumonía, metaplasia, émbolos en silla de montar, lesión capilar y necrosis (2).

En los cuadros graves de COVID-19, los pacientes presentan síndrome de dificultad respiratoria aguda severa, el cual evoluciona en tres fases diferentes (3):

- En la fase *exudativa* sucede la activación de mediadores proinflamatorios que ocasionan la acumulación de neutrófilos y monocitos y plaquetas así como la formación de micro trombos y formación de membranas hialinas.

- En la fase *proliferativa* se caracteriza por la formación de una matriz provisional generada por fibroblastos, células epiteliales alveolares tipo I y tipo II.
- En la fase *fibrótica* donde se produce fibrosis alveolar y se caracteriza por la necesidad de ventilación mecánica.

Esta respuesta ocasiona daño en las barreras epiteliales y acumulación de líquido proteico en los alveolos.

b. Epidemiología

Hasta el momento, el brote de enfermedad por coronavirus (COVID-19) contabiliza a nivel mundial 39,007,759 casos confirmados y 4,871,841 muertes (4). En nuestro país, la COVID-19 ha ocasionado 3,738,749 casos y 283,193 defunciones confirmadas (5).

De acuerdo con estas cifras nacionales, el 15.6% de los pacientes con COVID-19 corresponden a casos hospitalizados y de ellos, únicamente el 8% han sido atendidos en Unidades de Cuidados Intensivos.

Teniendo en consideración a nuestro país, existen pocos estudios que hayan abordado los desenlaces adversos y factores asociados en pacientes críticamente enfermos atendidos en Unidades de Terapia Intensiva (UTI).

En un reporte realizado en el mes de abril de 2020, se analizaron 164 pacientes con COVID-19 severo atendidos en 10 UTIs de nuestro país. Su promedio de edad fue de 57.3 años, 69.5% fueron hombres y 6% trabajadores de la salud. Con relación a las comorbilidades 38.4% fueron hipertensos y 32.3% presentaron antecedente de

diabetes. La frecuencia de defunción fue de 51.8%, asociándose este desenlace con la edad y los niveles de proteína C reactiva (6).

Este estudio pretende analizar la incidencia de muerte en pacientes atendidos en una UTI durante un periodo de 10 meses, así como analizar los posibles factores asociados a la muerte.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Dentro del espectro clínico de los pacientes infectados por COVID-19, algunos desarrollan una neumonía vírica con hipoxemia severa e infiltrados pulmonares característicos que pueden evolucionar a síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), la forma más grave de insuficiencia respiratoria aguda. El escenario de la pandemia llevó al límite los recursos de muchas unidades de terapia intensiva en diferentes países a nivel mundial. Los datos retrospectivos procedentes de China, Italia y Estados Unidos describieron las características clínicas de los pacientes críticos, los factores pronósticos para SIRA o muerte, así como las estrategias ventilatorias comúnmente utilizadas. Como se ha reflejado, muchos de estos pacientes presentan una situación clínica extremadamente grave, asociada a menudo a disfunciones orgánicas no respiratorias, o exhibiendo superinfecciones secundarias.

Al 17 de octubre de 2020, a nivel mundial se reportaron 39.2 millones de casos confirmados y 1.1 millones defunciones. La tasa de letalidad global es del 2.8%, similar a la de la gripe española (2- 3%) y mucho más alto que la influenza estacional (0.1%). En México, se han confirmado más 3,962,723 y 283,574 mil defunciones por COVID-19. Se han identificado, como factores de riesgo de mortalidad para COVID-19, el género masculino y la edad mayor de 30 años. La OMS ha alertado que las enfermedades no transmisibles incrementan la gravedad en los casos de COVID-19, siendo las principales la enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial sistémica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la diabetes o el cáncer. La edad parece ser un factor crucial en el resultado de COVID-19. Hasta un 80% de las muertes asociadas con COVID-19 ocurren en adultos ≥ 65 años. Los pacientes de edad avanzada tienen una respuesta inmune probablemente más débil; por lo tanto, son más susceptibles al desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria aguda y la mortalidad. El incremento en la mortalidad en los pacientes del sexo masculino, se atribuye a una mayor tasa de comorbilidades crónicas; otros estudios informan de una mayor expresión de la enzima convertidora de angiotensina (ECA2) en los neumocitos en personas del sexo masculino, a la cual,

los coronavirus tienen mayor afinidad. Las enfermedades crónicas comparten varias características con los trastornos infecciosos, como el estado pro-inflamatorio, y la atenuación de la respuesta inmune. En la diabetes, se produce liberación de mediadores inflamatorios, aumento en la actividad de la hemostasia, deterioro de la respuesta inmune y hay posible daño pancreático directo por el SARS-CoV-2. La obesidad puede jugar un rol importante en la infección por COVID-19, produce desde hiperactivación del sistema del complemento, aumento de la secreción de interleucina-6, inflamación crónica, y un posible efecto local perjudicial dentro del pulmón.

En nuestro país, solamente una pequeña proporción de los casos hospitalizados por COVID-19 son admitidos en Unidades de Cuidados Intensivos y la tasa mortalidad ha sido variable por lo que se realiza el presente estudio para determinar factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes críticamente enfermos secundario a COVID 19

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existen factores factores asociados a mortalidad en pacientes críticamente enfermos por covid 19?

4. JUSTIFICACIÓN.

De acuerdo con cifras nacionales, aproximadamente el 8% de los pacientes hospitalizados por COVID-19 son atendidos en Unidad de Cuidados Intensivos. Esta cifra pone de manifiesto la necesidad de contar con un mayor número de camas para este servicio, así como de la importancia de estudiar los desenlaces hospitalarios en este grupo selecto de pacientes, especialmente en países en vías de desarrollo como el nuestro.

5. OBJETIVOS.

Determinar los factores asociados a mortalidad de pacientes críticamente enfermos por COVID 19

Determinar la tasa de mortalidad de pacientes críticamente enfermos por COVID 19

6. HIPÓTESIS.

Existen factores asociados a mortalidad de pacientes críticamente enfermos por COVID 19

a. HIPOTESIS NULA

No existen factores asociados a mortalidad de pacientes críticamente enfermos por COVID 19

7. MATERIAL Y MÉTODOS.

a. Diseño de estudio.

Se realizó un estudio observacional transversal retrospectivo analítico.

Población

Pacientes con diagnóstico de COVID-19 atendidos en la Unidad de Terapia Intensiva entre marzo de 2020 y diciembre de 2020.

b. Criterios de selección.

Criterios de inclusión.

- Pacientes con diagnóstico de COVID-19
- Edad de 18 años o más
- Pacientes atendidos en la Unidad de Terapia Intensiva entre marzo de 2020 y diciembre de 2020.

Criterios de exclusión.

- Pacientes que se egresaron las primeras 24 hrs
- Pacientes sospechos con prueba negativa
- Pacientes que fueron trasladados en el transcurso del internamiento a otra unidad.

8. MUESTREO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Dado que este proyecto contempló el análisis de los datos nominales de la totalidad de pacientes con COVID-19, atendidos en la Unidad de Terapia Intensiva durante un año, no requirió de la estimación del tamaño mínimo de muestra.

Se realizó muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

9. VARIABLES

La variable principal del estudio fue la muerte. Mientras que las variables independientes fueron el sexo, la edad, las comorbilidades (hipertensión, obesidad, diabetes, EPOC), el manejo de la vía aérea (ventilación mecánica invasiva y traqueostomía) y los medicamentos utilizados (enoxaparina, dexametasona, azitromicina). Los días de síntomas al ingreso a UTI y los días estancia en UTI fueron consideradas como variables descriptoras.

a. Variable dependiente principal:

Muerte

Definición conceptual: cesación irreversible de todas las funciones del cuerpo humano, manifestado por ausencia espontánea de la respiración y la pérdida total de las funciones cerebrales y cardiovasculares.

Definición operacional: registro de la defunción del paciente atendido en Terapia Intensiva, de acuerdo con el expediente clínico.

Tipo de variable: Cualitativa nominal dicotómica

Indicador: 1=Con muerte 2=Sin muerte

b. Variables independientes

Sexo

Definición conceptual: clasificación biológica de los caracteres sexuales con los que nace un individuo.

Definición operacional: identificación de hombre o mujer, de acuerdo con el expediente clínico del paciente.

Tipo de variable: Cualitativa nominal dicotómica

Indicador: 1=hombre, 2=mujer.

Edad

Definición conceptual: período de tiempo transcurrido desde el nacimiento de una persona hasta la fecha actual.

Definición operacional: edad en años registrada en el expediente del paciente.

Tipo de variable: Cualitativa nominal dicotómica

Indicador: años.

Comorbilidad: Hipertensión

Definición conceptual: síndrome de etiología múltiple caracterizado por la elevación persistente de las cifras de presión arterial a cifras $\geq 140/90$ mm/Hg.

Definición operacional: presencia de hipertensión, de acuerdo con el expediente clínico del paciente.

Tipo de variable: Cualitativa nominal dicotómica

Indicador: 1=sí, 2=no.

Comorbilidad: Obesidad

Definición conceptual: acumulación anormal o excesiva de grasa clasificada con base en el Índice de Masa Corporal (IMC), igual o mayor a 30.

Definición operacional: presencia de obesidad, de acuerdo con el expediente clínico del paciente.

Tipo de variable: Cualitativa nominal dicotómica

Indicador: 1=sí, 2=no.

Comorbilidad: Diabetes

Definición conceptual: enfermedad metabólica caracterizada por hiperglucemia, resultado de defectos en la secreción de insulina, acción de la insulina o ambos.

Definición operacional: presencia de diabetes, de acuerdo con el expediente clínico del paciente.

Tipo de variable: Cualitativa nominal dicotómica

Indicador: 1=sí, 2=no.

Comorbilidad: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

Definición conceptual: enfermedad que provoca una obstrucción irreversible, difusa y crónica del flujo aéreo en el organismo.

Definición operacional: presencia de EPOC, de acuerdo con el expediente clínico del paciente.

Tipo de variable: Cualitativa nominal dicotómica

Indicador: 1=sí, 2=no.

Manejo de la vía aérea: Ventilación Mecánica Invasiva

Definición conceptual: procedimiento que involucra la introducción de un tubo dentro de la tráquea a través de la nariz o la boca con el fin de proveer oxigenación al paciente.

Definición operacional: registro de la intubación de acuerdo con el expediente clínico del paciente.

Tipo de variable: Cualitativa nominal dicotómica

Indicador: 1=sí, 2=no.

Manejo de la vía aérea: Traqueostomía

Definición conceptual: procedimiento quirúrgico que consiste en realizar una abertura artificial dentro de la tráquea con la inserción de un tubo o cánula y facilitar el paso del aire a los pulmones.

Definición operacional: registro de realización de traqueostomía de acuerdo con el expediente clínico del paciente.

Tipo de variable: Cualitativa nominal dicotómica

Indicador: 1=sí, 2=no.

Medicamentos utilizados: Enoxaparina

Definición conceptual: heparina de bajo peso molecular utilizada como medicamento profiláctico de la enfermedad tromboembólica venosa.

Definición operacional: registro de uso de enoxaparina de acuerdo con el expediente clínico del paciente.

Tipo de variable: Cualitativa nominal dicotómica

Indicador: 1=sí, 2=no.

Medicamentos utilizados: Dexametasona

Definición conceptual: corticoesteroide sistémico utilizado como antiinflamatorio en múltiples padecimientos incluyendo la COVID-19

Definición operacional: registro de uso de dexametasona de acuerdo con el expediente clínico del paciente.

Tipo de variable: Cualitativa nominal dicotómica

Indicador: 1=sí, 2=no.

Medicamentos utilizados: Azitromicina

Definición conceptual: antibiótico de amplio espectro que pertenece al grupo de los macrólidos con actividad contra bacterias grampositivas y gramnegativas.

Definición operacional: registro de uso de dexametasona de acuerdo con el expediente clínico del paciente.

Tipo de variable: Cualitativa nominal dicotómica

Indicador: 1=sí, 2=no.

c. Variables descriptoras

Días de síntomas al ingreso a UTI

Definición conceptual: periodo de tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el ingreso de los pacientes a la Unidad de Terapia Intensiva

Definición operacional: días de síntomas al ingreso a UTI de acuerdo con el expediente clínico del paciente.

Tipo de variable: Cuantitativa discreta

Indicador: días

Días estancia en UTI

Definición conceptual: periodo de tiempo transcurrido entre el ingreso y egreso de los pacientes a la Unidad de Terapia Intensiva

Definición operacional: días estancia en UTI de acuerdo con el expediente clínico del paciente.

Tipo de variable: Cuantitativa discreta

Indicador: días

10. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.

Los datos fueron recabados retrospectivamente desde el ingreso a unidad de cuidados intensivos hasta su egreso.

a. Captura de la información

La información fue capturada en una plantilla de Excel diseñada para obtener toda la información para proceder posteriormente a su análisis estadístico.

b. Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de la información. Para las variables cualitativas se utilizaron frecuencias absolutas y porcentajes, mientras que para las variables numéricas se utilizó la mediana y percentiles 25 y 75.

Se calculó la letalidad en pacientes durante su estancia en UTI, así como la incidencia de muerte por 100 días de estancia en UTI.

Se comparó la distribución de la edad, días de síntomas al ingreso a UTI y días estancia en UTI entre los pacientes fallecidos y no fallecidos, se utilizó la prueba U de Mann-Whitney.

Para comparar la incidencia de muerte de acuerdo con las características de los pacientes, se calculó Hazard Ratio (HR) con Intervalos de confianza al 95% (IC95%) y se construyeron curvas de Kaplan Meier con valor de p mediante la prueba log-rank.

Finalmente, para evaluar la asociación entre los factores y la incidencia de muerte por 100 días estancia, se calculó HR ajustado (HRa) con IC95% mediante un

modelo de riesgos proporcionales de Cox. En dicho modelo se incluyeron el sexo, la edad y las variables significativas en el análisis bivariado.

Un valor de $p < 0.05$ y los IC95% que no cruzaron el valor de 1 fueron considerados como estadísticamente significativos.

El análisis se llevó a cabo utilizando el programa Stata versión 14.

11. ASPECTOS ÉTICOS.

Todos los procedimientos de este protocolo se realizaron en concordancia con los estándares éticos de la Ley General de Salud y la Declaración de Helsinki de 1964.

De acuerdo con el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, en su Capítulo I, Título Segundo “De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos”, este estudio se consideró como una “investigación sin riesgo”, dado que los datos provinieron de fuentes secundarias y no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada en las variables de los individuos.

La información generada con motivo de la presente investigación fue almacenada en equipos de cómputo bajo resguardo de los investigadores y con acceso restringido mediante contraseñas y con información personal reemplazada mediante claves numéricas. Todo ello con la finalidad de evitar la identificación del sujeto, asegurar el anonimato y confidencialidad de la información.

Dado que el presente protocolo constituye una investigación sin riesgo basada en el uso de datos anonimizados, no se requirió de carta de consentimiento informado de los participantes.

12. RECURSOS Y CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Para el desarrollo de este proyecto se contó con la participación de un médico adscrito y un médico residente de sub especialidad.

Se requirió de equipo de cómputo y el programa estadístico STATA versión 14.

Para el desarrollo de este proyecto se utilizarán los recursos tecnológicos del servicio de UTI, por lo que no se requirió de financiamiento externo.

El proyecto se desarrolló en un periodo de 10 meses.

Mes 1-10:	Revisión de expedientes.
Mes 6-9:	Integración de la base de datos.
Mes 10:	Análisis estadístico de la información.
Mes 10:	Redacción y discusión de los resultados.

13.RESULTADOS

Características generales de los pacientes (Tabla 1).

Se incluyó un total de 137 pacientes atendidos en la UTI, El 70.1% fueron hombres y 29.9% fueron mujeres. La mayoría tuvieron una edad de 60 años o más (56.9%). La frecuencia de antecedente de hipertensión fue de 46%, mientras que para diabetes y obesidad fue del 24.1%. La mediana de ingreso a UTI fue 9 días de evolución de los síntomas y la mediana de estancia en UTI fue de 11 días.

El 70.1% de los pacientes recibieron ventilación mecánica, 57.7% mascarilla reservorio, 35.6% puntas nasales de alto flujo y 18.2% traqueostomía. El 2.9% recibió ECMO y 2.2% fueron reintubados. Respecto a los medicamentos, el 97.8% recibieron enoxaparina, 96.4% dexametasona, 90.5% metilprednisolona, 79.6% Marick y 73% azitromicina.

La letalidad en los pacientes fue del 26.3% (**Gráfica 1**).

Tabla 1. Características generales de los pacientes.

Característica	Total
Número de pacientes	137
Sexo	
Femenino	41 (29.9%)
Masculino	96 (70.1%)
Grupo de edad	
20 a 59 años	59 (43.1%)
60 o más años	78 (56.9%)
Antecedentes médicos	
Hipertensión	63 (46%)
Obesidad	33 (24.1%)
Diabetes	33 (24.1%)
EPOC	6 (4.4%)
Cualquier patología previa	88 (64.2%)
Días de síntomas al ingreso a UTI	9 (7,14)
Manejo de la vía aérea	
Terapia respiratoria	123 (89.8%)
Ventilación Mecánica Invasiva	96 (70.1%)
Prono	63 (46%)
Puntas nasales de alto flujo	49 (35.8%)
Mascarilla reservorio	79 (57.7%)
Traqueostomía	25 (18.2%)
Oxigenación con membrana extracorpórea	4 (2.9%)
Reintubación	3 (2.2%)
Medicamentos	
Enoxaparina	134 (97.8%)
Dexametasona	132 (96.4%)
Metilprednisolona	124 (90.5%)
Marick	109 (79.6%)
Azitromicina	100 (73%)
Hidroxiclороquina	54 (39.4%)
Antivirales	48 (35%)
Agentes biológicos	43 (31.4%)
Plasma	1 (0.7%)
Estancia en UTI	
Días estancia en UTI	11 (5,22)
Defunción al egreso	36 (26.3%)

Los datos se presentan como número (%) o mediana (percentiles 27, 75)

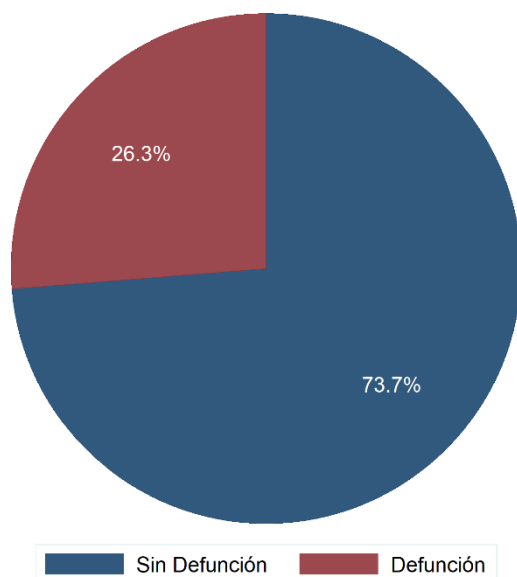


Gráfico 1. Letalidad de los pacientes ingresados en UTI.

Características asociadas a la muerte (Tabla 2).

Los pacientes fallecidos tuvieron una mayor mediana de edad respecto a los no fallecidos (72 vs 58 años, $p < 0.001$). Las medianas de días de síntomas al ingreso a UTI y de estancia en UTI fueron similares entre los grupos de comparación (**Gráfico 2**).

La incidencia de muerte en UTI fue de 1.93 por 100 días estancia. Al comparar esta incidencia de acuerdo con las características de los pacientes, se encontraron las siguientes diferencias estadísticamente significativas:

- Los pacientes de 60 años y más tuvieron una incidencia de muerte mayor que los de 20 a 59 años (2.61 vs 0.93, HR 2.80, IC95% 1.20-7.57) (**Gráfico 3B**).
- Se observó una menor incidencia de muerte en los pacientes que recibieron enoxaparina (1,79 vs 15.0, HR 0.12, IC95% 0.04-0.61) en comparación con quienes no la recibieron (**Gráfico 3D**).

- La incidencia también fue menor en los pacientes que recibieron azitromicina (1.45 vs. 3.30, HR 0.79, IC95% 0.30-2.61) (**Gráfica 3E**).
- Interesantemente, la incidencia de muerte fue menor en los pacientes con traqueostomía (0.60 vs. 2.68, HR 0.22, IC9 % 0.06-0.63) (**Gráfica 3C**).
- La incidencia de muerte fue similar entre hombres y mujeres (**Gráfica 3A**).

Tabla 2. Incidencia de muerte de acuerdo con las características de los pacientes.

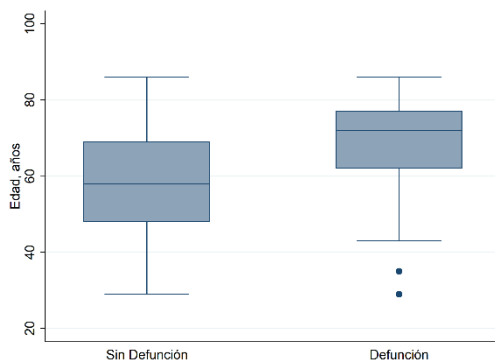
Característica	Casos	Defunciones	Días		Incidencia de Muerte*	Hazard Ratio (IC 95%)
			UTI	Letalidad		
Número de pacientes	137	36	1,865	26.3%	1.93	--
Sexo						
Femenino	41	11	528	26.8%	2.08	Ref. 0.90 (0.43-2.02)
Masculino	96	25	1,337	26.0%	1.87	
Grupo de edad						
20 a 59 años	59	7	752	11.9%	0.93	Ref. 2.80 (1.20-7.57)
60 o más años	78	29	1,113	37.2%	2.61	
Antecedentes médicos						
Hipertensión						
Sin Hipertensión	74	13	929	17.6%	1.40	Ref. 1.76 (0.85-3.77)
Con Hipertensión	63	23	936	36.5%	2.46	
Obesidad						
Sin Obesidad	104	27	1,262	26.0%	2.14	Ref. 0.70 (0.29-1.53)
Con Obesidad	33	9	603	27.3%	1.49	
Diabetes						
Sin Diabetes	104	26	1,376	25.0%	1.89	Ref. 1.08 (0.47-2.32)
Con Diabetes	33	10	489	30.3%	2.04	
EPOC						
Sin EPOC	131	34	1,763	26.0%	1.93	Ref. 1.02 (0.12-3.97)
Con EPOC	6	2	102	33.3%	1.96	
Cualquier patología previa						
Sin Cualquier patología previa	49	9	557	18.4%	1.62	Ref. 1.28 (0.58-3.09)
Con Cualquier patología previa	88	27	1,308	30.7%	2.06	
Manejo de la vía aérea						
Terapia respiratoria						
No	14	2	106	14.3%	1.89	Ref. 1.02 (0.26-8.80)
Si	123	34	1,759	27.6%	1.93	
Ventilación Mecánica Invasiva						
No	41	4	297	9.8%	1.35	Ref. 1.52 (0.54-5.90)
Si	96	32	1,568	33.3%	2.04	
Prono						
No	74	19	810	25.7%	2.35	Ref. 0.69 (0.34-1.40)
Si	63	17	1,055	27.0%	1.61	
Puntas nasales de alto flujo						

No	88	23	1,157	26.1%	1.99	Ref.	(0.43-1.90)
Si	49	13	708	26.5%	1.84	1.90)	
Mascarilla reservorio							
No	58	19	818	32.8%	2.32	Ref.	(0.34-1.42)
Si	79	17	1,047	21.5%	1.62	1.42)	
Traqueostomía							
No	112	32	1,194	28.6%	2.68	Ref.	(0.06-0.63)
Si	25	4	671	16.0%	0.60	0.63)	
Oxigenación con membrana extracorpórea							
No	133	34	1,786	25.6%	1.90	Ref.	(0.15-5.19)
Si	4	2	79	50.0%	2.53	5.19)	
Reintubación							
No	134	35	1,783	26.1%	1.96	Ref.	(0.02-3.70)
Si	3	1	82	33.3%	1.22	3.70)	
Medicamentos							
Enoxaparina							
No	3	3	20	100.0%	15.00	Ref.	(0.04-0.61)
Si	134	33	1,845	24.6%	1.79	0.61)	
Dexametasona							
No	5	2	40	40.0%	5.00	Ref.	(0.10-3.20)
Si	132	34	1,825	25.8%	1.86	3.20)	
Metilprednisolona							
No	13	4	120	30.8%	3.33	Ref.	(0.20-2.14)
Si	124	32	1,745	25.8%	1.83	2.14)	
Marick							
No	28	5	211	17.9%	2.37	Ref.	(0.30-2.61)
Si	109	31	1,654	28.4%	1.87	2.61)	
Azitromicina							
No	37	16	485	43.2%	3.30	Ref.	(0.22-0.91)
Si	100	20	1,380	20.0%	1.45	0.91)	
Hidroxicloroquina							
No	83	26	1,206	31.3%	2.16	Ref.	(0.30-1.51)
Si	54	10	659	18.5%	1.52	1.51)	
Antivirales							
No	89	18	1,192	20.2%	1.51	Ref.	

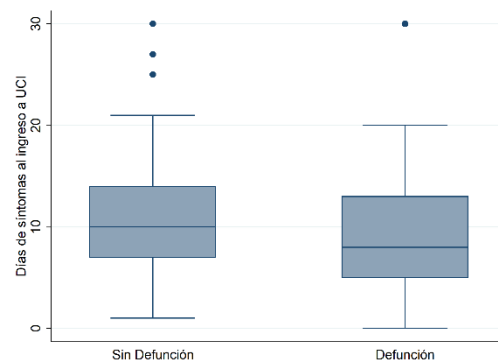
Si	48	18	673	37.5%	2.67	1.77	(0.87-
Agentes biológicos						3.61)	
No	94	25	1,173	26.6%	2.13	Ref.	
						0.75	(0.33-
Si	43	11	692	25.6%	1.59	1.57)	
Plasma							
No	136	36	1,857	26.5%	1.94	Ref.	
						0.00	(0.00-
Si	1	0	8	0.0%	0.00	25.05)	

Los datos se presentan como número (%). IC95% intervalos de confianza al 95%. * Incidencia de muerte por 100 días UTI

A)



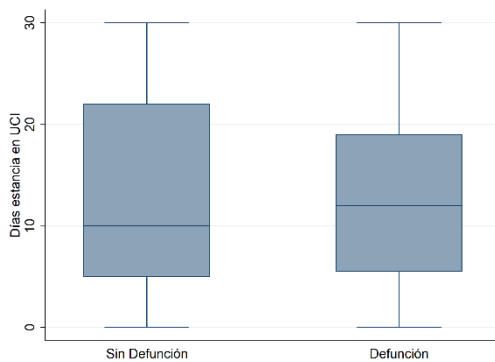
B)



$p < 0.001^*$

$p = 0.067$

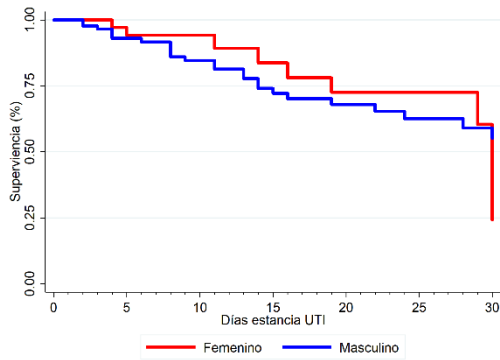
C)



$p = 0.890$

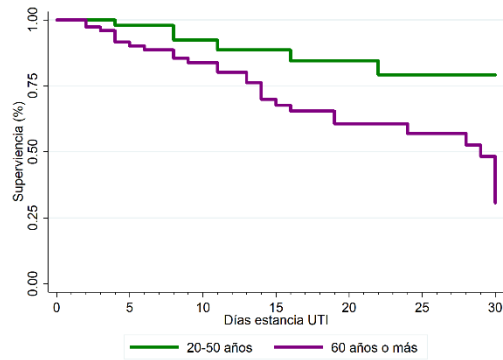
Gráfica 2. Características de acuerdo con la presencia de defunción. A) Edad, B) Días de síntomas al ingreso a UTI, C) Días estancia UTI.

A)



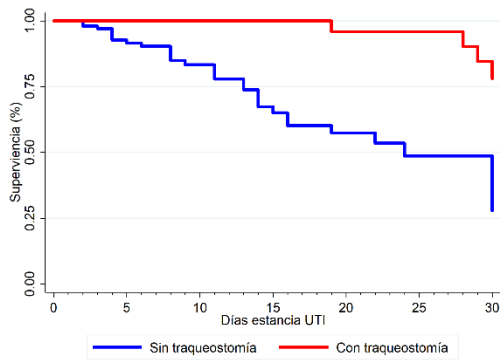
p= 0.922

B)



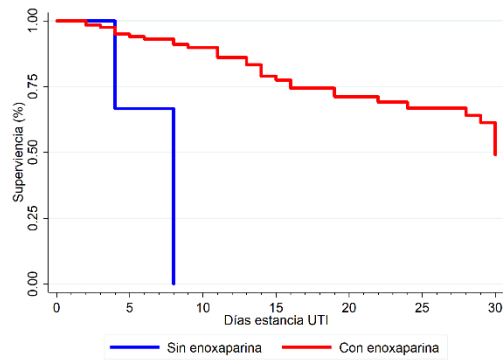
p= 0.004*

C)



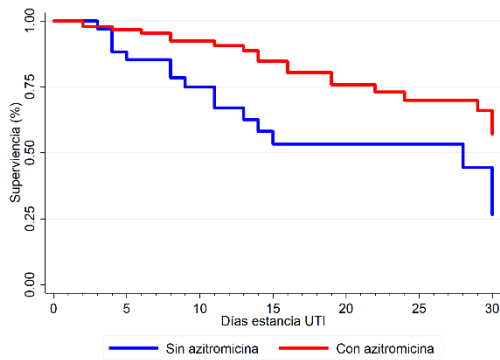
p< 0.001*

D)



p< 0.001*

E)



p=0.005*

Gráfica 3. Curvas de Kaplan-Meier de acuerdo con las características de los pacientes. A) Sexo, B) Edad, C) Traqueostomía, D) Enoxaparina, E) Azitromicina.

Factores asociados al fallecimiento en UTI. Resultados del análisis multivariado (Tabla 3)

Para evaluar la asociación entre los factores y la incidencia de muerte por 100 días estancia, se desarrolló un modelo de riesgos proporcionales de Cox. En dicho modelo se incluyeron las variables, edad y las variables significativas en el análisis bivariado (azitromicina, enoxaparina y traqueostomía).

Como se observó en el paso de análisis previo, la edad fue un factor de riesgo asociado a una mayor incidencia de defunción, mientras que la azitromicina, enoxaparina y traqueostomía se asociaron con un menor riesgo de fallecimiento.

Tabla 3. Factores de riesgo asociados al fallecimiento en UTI

Característica	Hazard Ratio ajustado (IC95%)
Sexo masculino	1.00 (0.47-2.13)
Edad, años	1.03 (1.00-1.06)
Azitromicina	0.52 (0.26-1.02)
Enoxaparina	0.16 (0.04-0.60)
Traqueostomía	0.21 (0.07-0.62)

Resultados del modelo de riesgos proporcionales de COX

IC95% intervalos de confianza al 95%

14. DISCUSIÓN

Hasta el momento, el brote de enfermedad por coronavirus (COVID-19) contabiliza a nivel mundial 39,007,759 casos confirmados y 4,871,841 muertes (4). En nuestro país, el COVID-19 ha ocasionado 3,738,749 casos y 283,193 defunciones confirmadas (5). De acuerdo con estas cifras nacionales, el 15.6% de los pacientes con COVID-19 corresponden a casos hospitalizados y de ellos, únicamente el 8% han sido atendidos en Unidades de Cuidados Intensivos.

En nuestro estudio, realizado en 137 pacientes atendidos en la UTI en un periodo de 10 meses, la incidencia de muerte fue de 1.93 defunciones por 100 días estancia UTI, habiendo una letalidad del 26.3%. La edad fue un factor de riesgo asociado a una mayor incidencia de muerte, mientras que la azitromicina, enoxaparina y traqueostomía se asociaron con un menor riesgo de fallecimiento.

El hallazgo de la letalidad en UTI de nuestro estudio es similar a lo reportado a nivel mundial. En un estudio de 19,256 pacientes atendidos en UTIs de Inglaterra, la letalidad fue de 26.4% (7); mientras que en 156 pacientes atendidos en una UTI en Londres, la letalidad fue del 29% (8). Fuera de ese país, en una serie de 260 pacientes atendidos en Suecia la letalidad fue del 30.3% (9) mientras que en un reporte de 323 pacientes en Dinamarca, la letalidad fue de 37% (10).

Por otra parte, la letalidad reportada en este estudio fue menor a la observada en los primeros casos atendidos en Hubei quienes presentaron una mortalidad del 50% (11), así como en 164 pacientes atendidos en 10 UTIs de México donde la letalidad fue del 51.8% (6).

La edad es sin duda el factor de riesgo que más consistentemente se ha asociado con un peor pronóstico para los desenlaces adversos por COVID-19. Este hallazgo fue reportado también en UTI por todos los estudios previamente mencionados.

Entre las limitaciones del estudio, se encuentra el tamaño de muestra relativamente pequeño, la obtención de la información a partir de los expedientes clínicos de los pacientes y la falta de medición de otras variables que posiblemente podrían explicar la mortalidad, como los valores de laboratorio, gasometría, ocurrencia de infecciones y escalas de severidad al ingreso. Sin embargo entre las fortalezas del estudio se encuentra el análisis de ciertos factores que en nuestro conocimiento no habían sido previamente explorados, tales como distintos medicamentos y maniobras de ventilación, así como el tipo de análisis incluyendo curvas de supervivencia y modelos de riesgos proporcionales de COX, incluyendo el tiempo de estancia en días como denominador.

Estudios con mayor cantidad de pacientes son requeridos a fin de elucidar con mayor claridad la incidencia de muerte y sus factores asociados en pacientes con COVID-19 atendidos en UTI, especialmente en nuestro país.

15. CONCLUSIONES

La mortalidad en paciente críticamente enfermos fue de 1.93% y el mayor factor de riesgo asociado a la mortalidad fue la edad.

El uso de azitromicina, enoxaparina y traqueostomía se asociaron con un menor riesgo de muerte.

16. REFERENCIAS

1. Joly BS, Siguret V, Veyradier A. Understanding pathophysiology of hemostasis disorders in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med.* 2020;46(8):1603-6.
2. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(2):120-8.
3. Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med.* 2017;377(6):562-72.
4. Organization Mundial de la Salud. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard 2021 [14/10/2021]. Available from: <https://covid19.who.int/>.
5. Secretaria de Salud México. Informe Técnico Diario COVID-19 México 2021 [Available from: <https://www.gob.mx/salud/documentos/coronavirus-covid-19-comunicado-tecnico-diario-238449>]
6. Namendys-Silva SA, Alvarado-Avila PE, Dominguez-Cherit G, Rivero-Sigarroa E, Sanchez-Hurtado LA, Gutierrez-Villasenor A, et al. Outcomes of patients with COVID-19 in the intensive care unit in Mexico: A multicenter observational study. *Heart Lung.* 2021;50(1):28-32.
7. Dennis JM, Mateen BA, Sonabend R, Thomas NJ, Patel KA, Hattersley AT, et al. Type 2 Diabetes and COVID-19-Related Mortality in the Critical Care Setting: A National Cohort Study in England, March-July 2020. *Diabetes Care.* 2021;44(1):50-7.
8. Thomson RJ, Hunter J, Dutton J, Schneider J, Khosravi M, Casement A, et al. Clinical characteristics and outcomes of critically ill patients with COVID-19 admitted to an intensive care unit in London: A prospective observational cohort study. *PLoS One.* 2020;15(12):e0243710.
9. Larsson E, Brattstrom O, Agvald-Ohman C, Grip J, Campoccia Jalde F, Stralin K, et al. Characteristics and outcomes of patients with COVID-19 admitted to ICU in a tertiary hospital in Stockholm, Sweden. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2021;65(1):76-81.

10. Haase N, Plovsing R, Christensen S, Poulsen LM, Brochner AC, Rasmussen BS, et al. Characteristics, interventions, and longer term outcomes of COVID-19 ICU patients in Denmark-A nationwide, observational study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2021;65(1):68-75.
11. Lu J, Zhang Y, Cheng G, He J, Wu F, Hu H, et al. [Clinical characteristics and outcomes of adult critically ill patients with COVID-19 in Honghu, Hubei Province]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2020;40(6):778-85.

17. ANEXO

**COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
CONBIOÉTICA-15-CEI-002-20160708**
Vialidad de la Barranca s/n, Col. Valle de las Palmas
Huixquilucan, Edo. de México, C.P. 52763
Tel. 555246 5000 ext. 4365



25 de octubre de 2021

Dra. Ariadna Hernández Luna
Investigador del Proyecto HAL 388/2021
Hospital Ángeles Lomas
P R E S E N T E

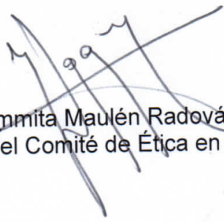
Distinguida Dra. Hernández Luna:

A efecto del cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas, el Comité de Ética en Investigación de Operadora de Hospitales Ángeles S.A. de C.V. (Sucursal Lomas), luego de haber examinado el plan, diseño y consideraciones científicas y éticas de la investigación básica y clínica HAL 388/2021 titulada: **“FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES CRITICAMENTE ENFERMOS POR COVID 19”** hago de su conocimiento, que ha sido autorizada y aprobada su realización.

Deseamos éxito en la realización del proyecto y le pedimos mantenernos informados de su avance, así como al finalizarlo enviarnos el informe de resultados. También deberá usted informarnos y enviarnos publicaciones que emanen del mencionado proyecto, o de presentación de resultados en Congresos Científicos.

Reciba nuestra felicitación y le saludamos muy

Atentamente



Dra. Irene Emma Maulén Radován
Presidente del Comité de Ética en Investigación

C.c.p. Expediente Investigación HAL 388/2021