

Mortalidad por COVID-19 en un hospital de segundo nivel de una zona marginada de Ciudad de México durante los primeros meses de la epidemia

Alanís Naranjo, José Martín¹
 Anguiano Álvarez, Víctor Manuel¹
 Hammeken Larrondo, Eduardo Federico¹

Mortality from COVID-19 in a second level hospital in a marginalized area of Mexico City, during the first months of the epidemic

Fecha de aceptación: julio 2021

Resumen

INTRODUCCIÓN. Las condiciones socioeconómicas bajas se han asociado con mayores tasas de mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19. Iztapalapa es la alcaldía con mayor densidad poblacional y marginación de Ciudad de México. La información sobre la mortalidad por COVID-19 en México proviene de terapias intensivas u hospitales de tercer nivel sin considerar el nivel de ingresos. No existen datos sobre la mortalidad en hospitales con baja disponibilidad de camas de terapia intensiva.

MATERIAL Y MÉTODOS. Estudio de cohorte retrospectivo en pacientes con COVID-19 hospitalizados fuera de la terapia intensiva de un hospital de segundo nivel en Ciudad de México durante el 1 de abril de 2020 al 31 de mayo de 2020. Análisis entre subgrupos con un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

RESULTADOS. Se reclutó a 164 pacientes; 68% eran hombres, 48.7% eran obesos y 59.7% tenían comorbilidades. Entre ellos, el 67% requirió ventilación mecánica y 32.3% soporte vasopresor. En esta población, 52 se recuperaron (31.7%) y 112 murieron (68.3%). Los principales factores de riesgo asociados con mortalidad fueron sexo masculino, edad ≥ 50 años, diabetes, neumonía grave, PORT/PSI ≥ 91 , SMART-COP ≥ 5 , SCAP score ≥ 10 , disnea al ingreso, fiebre durante la hospitalización y la administración de intravenosos. antibióticos (RR 3.45; IC del 95%: 1.69-7.06; $p < 0.001$).

CONCLUSIONES. En este estudio encontramos una mayor mortalidad hospitalaria en comparación con estudios anteriores. La administración de antibióticos intravenosos podría afectar la supervivencia del paciente por el riesgo de desarrollar infecciones adquiridas en el hospital.

Palabras clave: COVID-19, características clínicas, mortalidad intrahospitalaria, Iztapalapa, México.

Abstract

INTRODUCTION. Low socioeconomic conditions have been associated with higher mortality rates in hospitalized patients with COVID-19. Mexico City has become the country's highest death toll. Iztapalapa is the district with the highest population density and marginalization in Mexico City. Most of the information on COVID-19 in-hospital mortality in Mexico comes from intensive care units or tertiary hospitals without considering level of income. Data regarding mortality in care centers with low availability of intensive care beds has not been explored.

MATERIAL AND METHODS. A retrospective cohort study in patients with COVID-19 hospitalized outside the intensive care unit of a secondary care center in Mexico City from April 1st, 2020, to May 31st, 2020. Analysis between subgroups with a p -value < 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS. 164 patients were recruited; the median age was 52.5 years (IQR 44 to 64.5), 68% were males, 48.7% were obese, and 59.7% had comorbidities. Among those, 67% required mechanical ventilation and 32.3% vasopressor support. In this population, 52 recovered (31.7%) and 112 died (68.3%). The main risk factors associated with death were male sex, age ≥ 50 years, diabetes, severe pneumonia, PORT/PSI ≥ 91 , SMART-COP ≥ 5 , SCAP score ≥ 10 , dyspnea on admission, fever during hospitalization ($p < 0.05$) and the administration of intravenous antibiotics (RR 3.45, 95% CI 1.69-7.06, $p < 0.001$).

CONCLUSIONS. In this study we found higher in-hospital mortality compared to previous reports. We suggest that administration of intravenous antibiotics could impact patient survival for the risk of developing hospital-acquired infections.

Keywords: COVID-19, clinical characteristics, in-hospital mortality, Iztapalapa, Mexico.

¹ Departamento de Medicina Interna, Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez, Ciudad de México
 Correspondencia: Dr. José Martín Alanís-Naranjo
 (<https://orcid.org/0000-0001-6631-7228>)
 Dirección electrónica: martin.alanis.n@gmail.com

Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez, Departamento de Medicina Interna.
 Av. Tláhuac 4866, San Lorenzo Tezonco, Alcaldía Iztapalapa, Ciudad de México.

Introducción

La enfermedad del nuevo coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el coronavirus-2 respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), se ha convertido en un problema de salud importante en todo el mundo. A medida que la pandemia se ha extendido, persiste en América Latina y ha ocasionado una demanda sustancial de ingresos hospitalarios y cuidados intensivos. Los informes mundiales muestran una tasa de mortalidad que oscila entre 8 y 21% en pacientes hospitalizados por neumonía por SARS-CoV-2, y hasta entre 16 y 78% en aquellos que requieren ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI).¹

México tiene altas tasas de hipertensión, obesidad y diabetes, los cuales son factores de riesgo de enfermedad grave después de la infección por SARS-CoV-2.² En noviembre de 2020, en una investigación epidemiológica en 323 671 sujetos con COVID-19 en el Instituto Mexicano del Seguro Social, Escobedo de la Peña y colaboradores establecieron que los pacientes con antecedentes de diabetes, obesidad e hipertensión combinados tienen más probabilidades de morir con un OR ajustado 3.28 (IC 95% 2.65-4.05) $p < 0.001$; la hipertensión y la obesidad combinadas aumentan el riesgo de muerte a un OR ajustado 2.36 (IC 95% 1.63-3.43) $p < 0.001$.³ Para el 15 de marzo de 2021 México se había convertido en la nación con el tercer número más alto de muertes relacionadas con el SARS-CoV-2 en todo el mundo, y Ciudad de México era una de las ciudades epicentro de la pandemia con el mayor número de muertes del país.⁴

Un estudio en un centro de atención terciaria en Ciudad de México informó tasas de mortalidad intrahospitalaria de 30.1 y 49.2% en camas de UCI, y señaló que 45% de los pacientes no sobrevivientes que desarrollaron enfermedad crítica no recibieron ventilación mecánica invasiva/cuidados de UCI debido a la falta de disponibilidad de camas en UCI.²

Iztapalapa es la alcaldía de Ciudad de México con la mayor densidad poblacional (representa el 20.5% de la población) y con las condiciones de marginación más notorias en dicha capital.³ Al 15 de marzo de 2021, con una población total de 1 815 551 habitantes, en Iztapalapa se habían reportado 91 112 casos acumulados confirmados de COVID-19, con 66 373 casos recuperados y 5 670 defunciones, una tasa de letalidad de 6.2%. En la segunda semana de marzo de 2021 se habían informado cerca de 2 496 casos activos.⁵ Factores socioeconómicos prevalentes como tasas de pobreza más altas, uso elevado del transporte público, falta de seguro médico, nivel de educación formal deficiente y viviendas superpobladas (además de otros factores que excluyen el distanciamiento social y las medidas preventivas) se asocian con una mayor tasa de mortalidad hospitalaria en pacientes con COVID-19.²

A medida que los principales centros de tercer nivel para el tratamiento de COVID-19 en el área metropolitana de Ciudad de México alcanzaron la saturación de camas, la mayoría de las personas con COVID-19 grave o crítico recibieron atención en unidades con disponibilidad mínima de camas en la UCI. Estudios previos en México han determinado factores de riesgo de mortalidad en contextos poblacionales sin ajustar por ingresos. Este estudio tuvo como objetivo determinar la mortalidad hospitalaria y los factores de riesgo de COVID-19 en un centro de atención secundaria de Ciudad

de México en una región de bajos ingresos. Describimos las características clínicas y los factores de riesgo asociados con la mortalidad de adultos con neumonía confirmada por SARS-CoV-2 que recibieron atención fuera de la UCI durante los primeros meses de la epidemia en México.

Materiales y métodos

Se trata de un estudio de cohorte, retrospectivo, en un hospital de la alcaldía Iztapalapa de Ciudad de México. Éste ha funcionado como hospital pandémico desde marzo de 2020. Durante el periodo de estudio la capacidad de camas de la UCI era de sólo siete, pero la capacidad de las salas del hospital se amplió de 36 a 72 camas (todas equipadas para ventilación mecánica invasiva).

Se seleccionaron pacientes que habían sido diagnosticados con neumonía COVID-19 y que fueron hospitalizados en el Departamento de Medicina Interna del hospital entre el 1 de abril de 2020 y el 31 de mayo de 2020. Los criterios de inclusión fueron: 1) pacientes mayores de 18 años; 2) pacientes con COVID-19 confirmado por reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa en tiempo real (PCR); 3) pacientes tratados únicamente por el equipo médico del Departamento de Medicina Interna y 4) pacientes dados de alta debido a muerte o mejoría clínica. Criterios de exclusión: 1) pacientes embarazadas; 2) pacientes tratados sólo en el Servicio de Urgencias y en la unidad de cuidados intensivos; 3) pacientes derivados de otras unidades médicas con ventilación mecánica y/o soporte vasopresor; y 4) aquellos con datos incompletos.

Cualquier caso sospechoso con dificultad respiratoria (>30 respiraciones/minuto) o saturación de oxígeno inferior a $<90\%$ al aire ambiente fue hospitalizado.

Los datos clínicos, demográficos, radiológicos y de laboratorio de los pacientes con tratamientos y días de hospitalización se extrajeron de los registros médicos y se copiaron en una base de datos.

El resultado primario del estudio fue la mortalidad hospitalaria, definida como la muerte documentada por cualquier causa durante la hospitalización. El resultado secundario fue el uso de ventilación mecánica durante la hospitalización. Además, los pacientes se clasificaron en diferentes subgrupos: vivos frente a fallecidos y pacientes intubados frente a no intubados.

Los análisis estadísticos se calcularon utilizando IBM SPSS Statistics 22. Con respecto a la distribución de datos, los datos continuos se presentan como media y desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico (IQR). Los datos categóricos se exponen con frecuencias y porcentajes. Las variables se compararon entre los grupos mediante la prueba t de Student o la prueba U de Mann-Whitney si eran numéricas o una prueba de ji cuadrado si eran categóricas. Se realizó un análisis de los factores de riesgo de mortalidad hospitalaria entre los grupos. Un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

El estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki. El Comité de Ética Institucional aprobó el protocolo del estudio y renunció al requisito de consentimiento informado por escrito debido al riesgo mínimo para los

participantes. Se protegió la privacidad y la información de identificación personal de los pacientes, y la recopilación de datos no perjudicó a los pacientes.

Resultados

Características demográficas y clínicas

Durante el periodo de estudio se realizó PCR en 265 pacientes consecutivos con sospecha de infección por SARS-CoV-2; 191 enfermos (72.1%) fueron casos confirmados de SARS-CoV-2. De ellos, 164 pacientes (85.8%) cumplieron todos

los criterios del estudio. En esta población, 52 pacientes se recuperaron (31.7%) y 112 (68.3%) fallecieron durante la hospitalización.

Las características demográficas y clínicas de los pacientes se muestran en la cuadro 1a-c. Todos los pacientes eran residentes de Ciudad de México. La mediana de edad fue de 52.5 años (IQR 44 a 64.5), el 68% (n = 112) eran hombres, la mediana de escolaridad fue de nueve años (IQR: 6 a 9), el 48.7% (n = 74) eran obesos, el 29% (n = 44) tenían sobrepeso, la mediana del IMC era de 29.3 kg/m² (IQR 25.5 a 34.7) y el 24.3% (n = 40) tenía antecedentes de tabaquismo. El 59.7% (n = 98) presentaba comorbilidades, la diabetes (37.8%) y la hipertensión (37%) fueron las más frecuentes.

Cuadro 1a.
Características demográficas y clínicas

Variable	Total (n = 164)	Muerte		p-value	Ventilación mecánica		Valor de p
		NO (n = 52)	sí (n = 112)		NO (n = 54)	sí (n = 110)	
Sexo masculino, n (%)	112/164 (68)	31/52 (59.6)	81/112 (72)	0.1	31/54 (57.4)	81/110 (73.6)	0.036
Edad, mediana (IQR), años	52.5 (45-64.5)	47.5 (38-54)	55 (46.5-65.7)	<0.001	49.5 (42-56.2)	55 (45-65)	0.024
Escolaridad, mediana (IQR), años	9 (6-9)	9 (6-12)	7 (6-9)	0.01	9 (6-12)	7 (6-9)	0.09
IMC, mediana (IQR), kg/m ²	29.3 (25.5-34.7)	28.6 (25.9-34)	30.2 (25.3-36.5)	0.6	28.6 (25.7-33.4)	30.2 (25.3-36.6)	0.6
Normal IMC, n (%)	34/152 (22.3)	12/51 (23.5)	22/101 (22)	0.8	12/53 (22.6)	22/99 (22)	0.9
Sobrepeso, n (%)	44/152 (29)	16/51 (31.3)	28/101 (28)	0.6	17/53 (32.1)	27/99 (28)	0.5
Obesidad, n (%)	74/152 (48.7)	23/51 (45.1)	51/101 (50)	0.5	24/53 (45.3)	50/99 (50.5)	0.5
Obeso clase I, n (%)	37/152 (24.3)	12/51 (23.5)	25/101 (24.7)	0.8	14/53 (26.4)	23/99 (24.7)	0.6
Obeso clase II, n (%)	19/152 (12.5)	6/51 (11.7)	13/101 (12.8)	0.8	3/53 (5.7)	16/99 (12.8)	0.06
Obeso clase III, n (%)	18/152 (11.8)	5/51 (9.8)	13/101 (12.8)	0.5	7/53 (13.2)	11/99 (12.8)	0.7

Cuadro 1b.
Características demográficas y clínicas

Variable	Total (n = 164)	Muerte		p-value	Ventilación mecánica		valor de p
		NO (n = 52)	SI (n = 112)		NO (n = 54)	SI (n = 110)	
Tabaquismo, n (%)	40/164 (24.3)	17/52 (33)	23/112 (20.5)	0.09	17/54 (31.4)	23/110 (20.9)	0.1
Fumador activo, ² n (%)	20/40 (50)	6/17 (35.3)	14/23 (61)	0.1	5/17 (29.4)	15/23 (65.2)	0.025
Índice tabáquico, ³ mediana (IQR), paquetes/año	2.9 (0.7-8.3)	1 (0.3-2.9)	6 (1.4-12)	0.005	1 (0.3-2.9)	6 (1.4-12)	0.002
Historia de alcoholismo, n (%)	37/164 (22.5)	19/52 (36.5)	18/112 (16)	0.004	19/54 (35.2)	18/110 (16.4)	0.007
Contacto con caso confirmado de COVID-19 en los últimos 14 días, n (%)	22/164 (13.4)	10/52 (19.2)	12/112 (10.7)	0.13	9/54 (16.7)	13/110 (11.8)	0.39
Comorbilidades, n (%)	98/164 (59.7)	26/52 (50)	72/112 (64)	0.08	27/54 (50)	71/110 (64.6)	0.07
EPOC, n (%)	6/164 (3.6)	2/52 (3.8)	4/112 (3.6)	0.9	2/54 (3.7)	4/110 (3.6)	0.9
Diabetes, n (%)	62/164 (37.8)	11/52 (21)	51/112 (45.5)	0.003	14/54 (25.9)	48/110 (43.6)	0.02
No-treatment, n (%)	17/62 (27.4)	1/11 (9)	16/51 (31.4)	0.1	1/14 (7.1)	16/48 (33.3)	0.053
¹ Paciente que ha fumado al menos 100 cigarrillos en su vida pero que había dejado de fumar en el momento de la entrevista ² Paciente que actualmente fuma cigarrillos ³ [Número de cigarrillos por día * número de años fumador]/20							

Cuadro 1c.
Características demográficas y clínicas

Variable	Total (n = 164)	Muerte		p-value	Ventilación mecánica		valor de p
		NO (n = 52)	SI (n = 112)		NO (n = 54)	SI (n = 110)	
Hipertensión, n (%)	61/164 (37)	15/52 (28.8)	46/112 (41)	0.13	16/54 (29.6)	45/110 (40.9)	0.1
Uso de ACEI o ARBS, n (%)	34/61 (55.7)	5/15 (33)	29/46 (63)	0.04	7/16 (43.8)	27/45 (60)	0.2
Severidad de la neumonía (ATS)* n (%)	66/164 (40.2)	5/52 (9.6)	61/112 (54.5)	<0.001	9/54 (16.7)	57/110 (51.8)	<0.001
NEWS2, mediana (IQR)	7 (6-8)	7 (5.5-7.5)	8 (6-9)	0.001	7 (6-7.5)	8 (6-9)	0.004
PORT/PSI, mediana (IQR)	83 (60-107.5)	56.5 (46-67)	93 (75-119)	<0.001	60 (46.2-70.7)	91 (71.5-119)	<0.001
SMART-COP, mediana (IQR)	4 (3-5)	3 (2-4)	5 (3.7-6)	<0.001	4 (2-4)	5 (3-6)	<0.001
SCAP, median (IQR)	14 (6-20)	6 (5-11)	19 (11-25)	<0.001	6 (5-11)	19 (11-25)	<0.001
SOFA admisión, mediana (IQR)	2 (2-3)	2 (1-2)	3 (2-3)	<0.001	2 (1-2)	3 (2-3)	<0.001
APACHE II, mediana (IQR)	9 (7-14)	7 (5-9.5)	11 (8-15)	<0.001	8 (5-11)	11 (8-15)	<0.001
CHARLSON, mediana (IQR)	2 (0-3)	1 (0-2)	2 (1-3)	<0.001	1 (0-2)	2 (1-3)	0.03

Comparación de pacientes supervivientes y fallecidos: edad, mediana de 47.5 años [IQR: 38-54] frente a 55 años [IQR: 46.5-65.7], $p < 0.001$, prevalencia de diabetes (21% frente a 45.5%, $p 0.003$), y el índice de tabaquismo (mediana de un paquete/año frente a seis paquetes/año, $p 0.005$) fueron mayores en los pacientes fallecidos. La escolaridad (mediana de nueve años [IQR seis a doce] frente a siete años [IQR seis a nueve], $p 0.01$) fue menor en los pacientes fallecidos.

Al comparar a los pacientes intubados con los no intubados se observó el sexo masculino ($p 0.036$), la edad avanzada ($p 0.024$) y un índice de tabaquismo más alto ($p 0.002$) en los pacientes que necesitaban ventilación mecánica.

No hubo diferencia estadísticamente significativa para muerte en comorbilidades como hipotiroidismo, asma, falla cardíaca crónica, enfermedad vascular periférica, artritis

reumatoide, enfermedad coronaria, hiperplasia prostática benigna, fibrilación atrial, epilepsia, embolismo pulmonar crónico, hipertensión pulmonar, uso de drogas, ni en los pacientes diabéticos con respecto al uso de hipoglucemiantes orales o insulina; hubo mayor mortalidad en aquellos que no recibían tratamiento para el control diabético.

Signos y síntomas

La evaluación clínica se resume en la cuadro 2. Los síntomas más frecuentes fueron disnea en el 82.9% ($n = 136$), tos en 75.6% ($n = 124$), fiebre (temperatura mayor a 38 °C, axilar) en 69% ($n = 131$), mialgias en 44% ($n = 72$) y cefalea en 40.2% ($n = 66$). Durante el ingreso los hallazgos más frecuentes en la exploración física fueron hiperemia faríngea en 15.2% ($n = 25$) y cianosis en 8.5% ($n = 14$).

Cuadro 2.
Signos y síntomas

Variable	Total (n = 164)	Defunción		p-valor	Ventilación mecánica		p-valor
		NO (n = 52)	SI (n = 112)		NO (n = 54)	SI (n = 110)	
Rinorrea, n (%)	18/164 (11)	6 (11.5)	12 (10.7)	0.8	8 (14.8)	10 (9.1)	0.2
Cefalea, n (%)	66/164 (40.2)	26 (50)	40 (35.7)	0.08	28 (51.8)	38 (34.5)	0.03
Tos, n (%)	124/164 (75.6)	40 (76.9)	84 (75)	0.7	45 (83.3)	79 (71.8)	0.1
Odinofagia, n (%)	33/164 (20.1)	12 (23)	21 (18.7)	0.5	13 (24)	20 (18.2)	0.3
Expectoración, n (%)	32/164 (19.5)	10 (19.2)	22 (19.6)	0.9	11 (20.4)	21 (19.1)	0.8
Fatiga, n (%)	33/164 (20.1)	15 (28.8)	18 (16)	0.058	12 (22.2)	21 (19.1)	0.6
Disnea, n (%)	136/164 (82.9)	38 (73)	98 (87.5)	0.02	42 (77.8)	94 (85.5)	0.2
Náusea o vómito, n (%)	17/164 (10.3)	7 (13.4)	10 (8.9)	0.3	7 (13)	10 (9.1)	0.4
Diarrea, n (%)	21/164 (12.8)	6 (11.5)	15 (13.4)	0.7	8 (14.8)	13 (11.8)	0.5
Mialgias, n (%)	72/164 (44)	26 (50)	46 (41)	0.2	27 (50)	45 (41)	0.2
Artralgias, n (%)	61/164 (37.2)	23 (52)	38 (34)	0.2	23 (42.6)	38 (34.5)	0.3
Dolor torácico, n (%)	12/164 (7.3)	3 (5.7)	9 (8)	0.6	4 (7.4)	8 (7.2)	0.9
Anosmia, n (%)	4/164 (2.4)	4 (7.6)	0	0.003	4 (7.4)	0	0.004
Convulsiones, n (%)	2/164 (1.2)	0	2 (1.8)	0.3	0	2 (1.8)	0.3
Hiperemia faríngea, n (%)	25/164 (15.2)	8 (13.4)	17 (15.2)	0.9	9 (16.7)	16 (14.5)	0.7
Cianosis, n (%)	14/164 (8.5)	1 (1.9)	13 (11.6)	0.03	1 (1.8)	13 (11.8)	0.03
Fiebre							
En domicilio, n (%)	131/164 (69)	39 (75)	92 (82)	0.2	42 (77.7)	89 (80.9)	0.6
Durante la hospitalización, n (%)	102/164 (62.2)	17 (32.7)	85 (76)	<0.001	17 (31.5)	85 (77.3)	<0.001

Al comparar los grupos de supervivientes frente a los de fallecidos, la disnea (73% en el grupo de supervivientes frente a 83% en el grupo de fallecidos, p 0.02) y la cianosis (1.9% frente a 11.6%, p 0.03) se observaron con mayor frecuencia en los pacientes fallecidos. Comparando los grupos intubados *versus* no intubados, la cianosis (p 0.03) se asoció con la necesidad de ventilación mecánica.

Durante el ingreso sólo el 17.6% ($n = 29$) de los pacientes presentaron fiebre. Durante la hospitalización, el 62.2% ($n = 109$) continuó o desarrolló fiebre. La aparición de ésta en pacientes inicialmente afebriles fue una mediana de dos días después del ingreso (IQR 1-3). Comparando grupos, fiebre durante la hospitalización (32.7% en el grupo de supervivientes frente a 76% en el grupo de fallecidos, $p < 0.001$) y una temperatura más alta durante la hospitalización (mediana 37 °C [IQR: 36.8-38.5] frente a 39 °C [IQR: 38.2-40], $p < 0.001$) se observaron con frecuencia en pacientes fallecidos que necesitaban ventilación mecánica.

Hallazgos radiográficos y de laboratorio

De las características radiográficas, los hallazgos más comunes fueron opacidades en vidrio deslustrado, anomalías intersticiales e infiltrados bilaterales. No se encontraron diferencias en las características radiográficas entre los grupos.

Con respecto a los hallazgos de laboratorio, relación Pao_2/Fio_2 baja (media 213 \pm 107), recuento de leucocitos alto (mediana 11.050 por mm^3 , IQR: 7 900-15 100), recuento alto de neutrófilos (mediana 9 250 por mm^3 , IQR: 6 475-13 025), alta proporción de neutrófilos-linfocitos (mediana 11, IQR: 6.5-19), nivel alto de lactato deshidrogenasa (mediana 406 U/L, IQR: 322-570), dímero D alto (mediana 1 740 ng/ml, IQR: 728-3 380), aumento de glucosa (mediana 123 mg/dl, IQR: 93-198) y proteína C reactiva elevada (mediana 21.4 mg/dl, IQR: 12-32).

Después de comparar a los pacientes sobrevivientes y los fallecidos, el grupo de fallecidos tenía una relación Pao_2/Fio_2 más baja (media 274 frente a 184, $p < 0.001$), mayor recuento de leucocitos (mediana 8 700 por mm^3 frente a 12 000 por mm^3 , $p < 0.001$), aumento del recuento de neutrófilos (mediana 6 900 por mm^3 frente a 10 700 por mm^3 , $p < 0.001$), mayor proporción de neutrófilos-linfocitos (mediana 7.6 frente a 13, $p < 0.001$), aumento de lactato deshidrogenasa (mediana de 322 U/L frente a 482 U/L, $p < 0.001$), aumento dímero D (mediana 845 ng/ml frente

a 2 235 ng/ml, $p < 0.001$), glucosa elevada (mediana 101 mg/dl frente a 138 mg/dl, $p < 0.001$) y proteína C reactiva más alta (mediana 12 mg/dl frente a 26.2 mg/dl, $p < 0.001$) niveles. Los mismos hallazgos con significación estadística ($p < 0.05$) se observaron en pacientes que necesitaron ventilación mecánica.

Tratamientos y complicaciones

Los tratamientos se describen en la cuadro 4. En general, los pacientes tuvieron una estancia hospitalaria media de siete días (RIC: 4-11). En cuanto al tratamiento, el 98.7% ($n = 162$) recibió oxigenoterapia, 76.2% ($n = 125$) recibió antibióticos orales, 70.7% ($n = 116$) recibió antibióticos por vía intravenosa, 59.8% ($n = 98$) recibió hidroxycloquina y 25% ($n = 41$) recibió esteroides sistémicos. Las complicaciones más frecuentes durante la hospitalización fueron lesión renal aguda (36%, $n = 59$) y síndrome de dificultad respiratoria aguda (34.8%, $n = 57$). El 67% ($n = 110$) de los pacientes requirió ventilación mecánica invasiva y el 32.3% ($n = 53$) necesitó soporte vasopresor.

En cuanto a la mortalidad hospitalaria, menor número de días de estancia hospitalaria (mediana 10 días, RI: 7-16 vs. 5 días, RIC: 3.2-9, $p < 0.001$), mayor uso de antibióticos intravenosos (52% vs. 79.5%, $p < 0.001$), mayor uso de esteroides sistémicos (13.5% vs. 30.4%, p 0.02), mayor incidencia de SDRA (5.8% vs. 48.2%, $p < 0.001$) y prevalencia de LRA (11.5% vs. 47.3%, $p < 0.001$), y uso de soporte vasopresor (3.8% vs. 45.5%, $p < 0.001$) se observó mayor en pacientes fallecidos.

Factores de riesgo de muerte

El análisis de los factores de riesgo de mortalidad hospitalaria se resumen en la tabla 5. La mortalidad fue significativamente mayor en: los pacientes varones (RR 2.1; IC del 95%: 1.02-4.51; p 0.04), con edad > 50 años (RR 2.3; 95% IC 1.49-3.83, $p < 0.001$), con diabetes (RR 3.07, IC 95% 1.28-7.37, p 0.012), neumonía grave al ingreso (RR 14.1, IC 95% 1.66-120.22, p 0.015), puntuación PORT/PSI > 91 (RR 6.5, IC 95% 1.33-32.23, p 0.021), puntuación SMART-COP > 5 (RR 6.79, IC 95% 1.65-27.86, p 0.008), puntuación SCAP > 10 (RR 4.86, IC 95% 1.18-19.92, p 0.028), disnea al ingreso (RR 3.55, IC 95% 1.16-10.85, p 0.026), fiebre durante la hospitalización (RR 6.83, IC 95% 2.43-19.13, $p < 0.001$) y administración de antibióticos intravenosos (RR 3.45; IC del 95%: 1.69 a 7.06; $p < 0.001$).

Cuadro 3.
Hallazgos radiográficos y laboratorio

Hallazgos radiográficos							
Alteraciones en radiografía de tórax	Total (n = 160)	Defunción		p-valor	Ventilación mecánica		p-valor
		NO (n = 51)	sí (n = 109)		NO (n = 53)	sí (n = 107)	
Opacidades en vidrio despulido, n (%)	115 (71.8)	35 (68.6)	80 (73.4)	0.5	36 (67.9)	79 (73.8)	0.4
Derrame pleural unilateral, n (%)	13 (8.1)	4 (7.8)	9 (8.2)	0.9	6 (11.3)	7 (6.5)	0.2
Anormalidades en tomografía de tórax	Total (n = 24)	Defunción		p-valor	Ventilación mecánica		p-valor
		NO (n = 9)	sí (n = 15)		NO (n = 9)	sí (n = 15)	
Opacidades en vidrio despulido, n (%)	21 (87.5)	7 (77.8)	14 (93)	0.2	6 (66.7)	15 (100)	0.01
Infiltrados bilaterales, n (%)	22 (91.7)	9 (100)	13 (86.7)	0.2	9 (100)	13 (86.7)	0.2
Derrame pleural unilateral, n (%)	2 (8.3)	1 (11)	1 (6)	0.7	2 (22)	0	0.057
Hallazgos de laboratorio							
Característica	Total	Defunción		p-valor	Ventilación mecánica		p-valor
		NO	sí		NO	sí	
Índice pao2/Fio2, media (+/-DE)	213 (107.1)	274 (104.5)	184 (96)	<0.001	280 (97.5)	181 (96.5)	<0.001
Leucocitos, mediana (IQR), por mm ³	11 050 (7 900-15 100)	8 700 (6 550-11 575)	12 000 (9 125-16 200)	<0.001	8 850 (6 925-11 400)	12 200 (9 175-15 800)	<0.001
Neutrófilos, mediana (IQR), por mm ³	9 250 (6 475-13 025)	6 900 (4 800-10 100)	10 700 (7 700-14 100)	<0.001	6 900 (5 000-9 950)	10 900 (7 750-14 000)	<0.001
Linfocitos, mediana (IQR), por mm ³	800 (600-1 200)	1 000 (700-1 450)	800 (575-1 000)	0.005	900 (700-1 400)	800 (600-1 087)	0.03
Índice neutrófilo-linfocito, mediana (IQR)	11 (6.5-19)	7.6 (3.8-12.2)	13 (8.4-21)	<0.001	7.8 (3.8-13.2)	13 (8.1-21)	<0.001
Deshidrogenasa láctica, mediana (IQR)-U/L	406 (322-570)	322 (235-392)	482 (376-615)	<0.001	340 (236-402)	479 (359-605)	<0.001
Creatinincinasa, mediana (IQR), U/L	119.5 (52-270)	71 (31-169)	130 (70-275)	0.006	62.5 (31.5-166)	132 (73.5-277.7)	0.005
Creatinina, mediana (IQR), mg/dl	0.8 (0.7-1.4)	0.7 (0.5-0.8)	0.9 (0.7-1.6)	<0.001	0.8 (0.5-0.9)	0.9 (0.7-1.5)	<0.001
Dimero D, mediana (IQR), ng/ml	1 740 (728-3 380)	845 (387-2 190)	2 235 (821-3 527)	<0.001	970 (488-2 230)	2 190 (800-3 542)	0.005
Proteína c-reactiva, mediana (IQR), mg/dl	21.4 (12-32)	12 (5.8-23)	26.2 (16-34.7)	<0.001	13.3 (7.6-26.6)	25.9 (14.8-34)	<0.001
Procalcitonina, mediana (IQR), ng/ml	0.5 (0-2)	0 (0-0.5)	0.5 (0-2)	<0.001	0 (0-0.5)	0.5 (0-2)	<0.001
Glucosa, mediana (IQR), mg/dl	123 (93-198)	101 (87-131)	138 (101-215)	<0.001	102 (90-136.5)	136 (100-215)	0.001
Potasio, mediana (IQR), meq/L	4.1 (3.7-4.5)	3.8 (3.6-4.1)	4.2 (3.8-4.8)	<0.001	3.9 (3.6-4.1)	4.2 (3.7-4.8)	<0.001
Péptido natriurético tipo B, mediana (IQR), pg/ml	49 (11.6-136)	14.2 (2-67.5)	68.6 (23.9-163)	0.008	24.1 (9.8-82.7)	64.4 (21.6-145)	0.1

Cuadro 4.
Tratamiento

Variable	Total (n = 164)	Defunción		p-valor	Ventilación mecánica		p-valor
		NO (n = 52)	SÍ (n = 112)		NO (n = 54)	SÍ (n = 110)	
Antibióticos orales, ¹ n (%)	125/164 (76.2)	42/52 (80.8)	83/112 (74.1)	0.3	43/54 (79.6)	82/110 (74.5)	0.4
Antibióticos intravenosos, ² n (%)	116/164 (70.7)	27/52 (52)	89/112 (79.5)	<0.001	24/54 (44.4)	92/110 (83.6)	<0.001
Oseltamivir, n (%)	5/164 (3)	3/52 (5.8)	2/112 (1.8)	0.1	3/54 (5.6)	2/110 (1.8)	0.1
Hidroxiclороquina, ³ n (%)	98/164 (59.8)	31/52 (59.6)	67/112 (59.8)	0.9	30/54 (55.6)	68/110 (61.8)	0.4
Ivermectina, ⁴ n (%)	8/164 (4.8)	1/52 (1.9)	7/112 (6.2)	0.2	1/54 (1.85)	7/110 (6.3)	0.2
Tocilizumab, n (%)	3/164 (1.8)	1/52 (1.9)	2/112 (1.8)	0.9	1/54 (1.85)	2/110 (1.8)	0.9
Esteroides sistémico, n (%)	41/164 (25)	7/52 (13.5)	34/112 (30.4)	0.02	9/54 (16.7)	32/110 (29.1)	0.08
Hidrocortisona, n (%)	13/164 (7.9)	2/52 (3.8)	11/112 (9.8)	0.1	3/54 (5.6)	10/110 (9.1)	0.9
Metilprednisolona, n (%)	13/164 (7.9)	1/52 (1.9)	12/112 (10.7)	0.05	1/54 (1.9)	12/110 (10.9)	0.1
Prednisona, n (%)	2/164 (1.2)	2/52 (3.8)	0	0.03	2/54 (3.7)	0	0.006
Dexametasona, n (%)	13/164 (7.9)	2/52 (3.8)	11/112 (9.8)	0.1	3/54 (5.6)	10/110 (9.1)	0.9
Oxigenoterapia, ⁵ n (%)	162/164 (98.7)	51/52 (98)	111/112 (99)	0.5	52/54 (96.3)	110/110 (100)	0.04
¹ Azitromicina 500 mg cada 24 horas durante cinco días ² Ceftriaxona 2 g/día o levofloxacino 750 mg/día ³ Hidroxiclороquina 400 mg vía oral, dos veces al día por dos dosis, después 200 mg cada 12 horas por cinco días ⁴ Ivermectina 0.2 mg/kg/día vía oral por cuatro días ⁵ Uso de oxígeno suplementario por puntas nasales, mascarilla simple, mascarilla reservorio durante la hospitalización							

Cuadro 5.
Factores de riesgo asociados con mortalidad

	RR no ajustado			RR ajustado		
	RR	95% CI	p-valor	RR	95% CI	p-valor
Edad >50 años	2.3	1.49-3.83	<0.001			
Sexo masculino	1.45	0.93-2.27	0.1	Ajustado para edad		
				2.1	1.02-4.51	0.04
Obesidad (IMC ≥30 kg/m²)	1.15	0.73-1.81	0.5	Ajustado para edad y género		
				2.4	0.69-8.29	0.16
Clasificación por IMC				Ajustado para edad y género		
Sobrepeso	0.8	0.55-1.43	0.63	0.8	0.36-1.78	0.58
Obesidad grado III	1.23	0.56-2.69	0.58	1.45	0.46-4.53	0.52
Tabaquismo	0.66	0.42-1.04	0.09	Ajustado para edad y género		
				0.42	0.18-0.94	0.035
Diabetes	2.26	1.26-4.07	0.003	Ajustado para edad, género e IMC		
				3.07	1.28-7.37	0.012
Neumonía grave (ATS 2019)	6	2.5-14.23	<0.001	Ajustado por edad, género, IMC, diabetes, hipertensión, tabaquismo		
				14.1	1.66-120.22	0.015
PORT/PSI ≥91	6.08	2.56-14.41	<0.001	Ajustado por edad, género, IMC, diabetes, hipertensión, tabaquismo		
				6.56	1.33-32.23	0.021
SMART-COP ≥5	6.07	2.56-14.39	<0.001	Ajustado por edad, género, IMC, diabetes, hipertensión, tabaquismo		
				6.79	1.65-27.86	0.008
SCAP ≥10	3.92	2.45-6.29	<0.001	Ajustado por edad, género, IMC, diabetes, hipertensión, tabaquismo		
				4.86	1.18-19.92	0.028
Disnea	1.72	1.11-2.75	0.026	Ajustado para edad, género, IMC, tabaquismo		
				3.55	1.16-10.85	0.026
Cianosis	5.07	0.75-33.96	0.028	Ajustado para edad, género, IMC, tabaquismo		
				18.87	0.57-618.32	0.09
Fiebre en hospitalización	3.33	2.06-5.39	<0.001	Ajustado para edad, género, IMC, tabaquismo		
				6.83	2.43-19.13	<0.001
Uso de antibióticos intravenosos	2.2	1.45-3.43	<0.001	Ajustado para edad		
				3.45	1.69-7.06	<0.001

Discusión

En este estudio, entre los pacientes con neumonía COVID-19 confirmada que se presentaron durante la fase inicial del brote de COVID-19 en un hospital de la región de Iztapalapa de Ciudad de México, la mortalidad intrahospitalaria fue de 68.3%, superior a la encontrada en estudios previos.^{1,7-13}

Los criterios de hospitalización de nuestro centro pueden ser la causa de este hallazgo. Como se mencionó antes, un número considerable de pacientes gravemente enfermos o dependientes de oxígeno fueron hospitalizados. Por lo tanto, nuestra cohorte podría representar pacientes con COVID-19 más graves. En este contexto de falta de disponibilidad de camas de UCI, el 67% de los pacientes hospitalizados en una sala de hospital requirió ventilación mecánica y 32.3% necesitó soporte vasopresor.

Este estudio muestra el problema de la saturación del sistema de salud y el racionamiento de recursos de la UCI durante la pandemia de COVID-19. Estos resultados fueron similares a los observados durante el aumento inicial de la pandemia en varios países, donde más de 50% de los pacientes críticamente enfermos que requirieron atención en la UCI murieron en las salas de hospitales generales debido a limitaciones de recursos.¹⁴

Esta investigación mostró factores similares asociados con la muerte a los de estudios anteriores. Algunas comorbilidades (como la diabetes mellitus), el sexo masculino, la edad avanzada, el aumento de los marcadores inflamatorios y los valores de laboratorio que indican insuficiencia orgánica se relacionaron con una mayor tasa de mortalidad hospitalaria.^{7-9,11,12}

En nuestro estudio encontramos que el uso rutinario de antibióticos intravenosos se asoció con una mayor tasa de mortalidad hospitalaria y la necesidad de ventilación mecánica. El COVID-19 puede simular una neumonía bacteriana y, por lo tanto, con frecuencia se administran antibióticos para posibles coinfecciones bacterianas.¹⁵ Langford y colaboradores reportaron una prescripción de antibióticos innecesaria más frecuente en pacientes con COVID-19 en los primeros seis meses de la pandemia global, principalmente por sospecha de coinfecciones bacterianas. A pesar de las frecuentes prescripciones de antibióticos, la prevalencia de coinfección bacteriana e infección secundaria en pacientes hospitalizados con COVID-19 fue relativamente baja, 3.5 y 14.3%, respectivamente.¹⁶

Los estudios sobre el impacto de la terapia antibiótica temprana sobre la mortalidad o las complicaciones críticas en pacientes con COVID-19 son limitados. Buetti y colaboradores informaron que los antibióticos administrados de forma temprana no parecen tener un efecto significativo en la mortalidad o retrasar las infecciones adquiridas en el hospital en pacientes críticamente enfermos.¹⁵

En la infección viral respiratoria existe una función inmune innata alterada en el tejido pulmonar debido a la infección viral respiratoria; los macrófagos se ven abrumados por el incremento de la carga de células apoptóticas y limitan su capacidad para fagocitar bacterias como resultado del aumento del crecimiento bacteriano. Además, la respuesta inmune inicial a una infección pulmonar viral modifica el microbioma del tracto respiratorio, lo que, a su vez, puede socavar las defensas inmunitarias contra patógenos

infecciosos. Otros mecanismos de incitación que siguen a enfermedades virales incluyen células epiteliales alteradas que interrumpen el aclaramiento mucociliar y el espesamiento del moco, lo que altera el movimiento de las células inmunitarias. En el contexto específico de la infección por SARS-CoV-2, los alvéolos pulmonares llenos de líquido y pus crean un entorno nutritivo para bacterias como *P. aeruginosa* y *S. aureus*.¹⁷

La neumonía nosocomial y asociada al ventilador relacionada con *P. aeruginosa* multirresistente, *Acinetobacter baumannii* y *K. pneumoniae* es común en nuestro centro. No tuvimos análisis de laboratorio de microbiología durante el periodo de estudio en nuestro hospital, por lo que se desconocían las infecciones bacterianas en estos pacientes. Hasta donde sabemos, ésta es la primera investigación en que la terapia temprana con antibióticos intravenosos se asoció con una mayor mortalidad hospitalaria y una mayor necesidad de ventilación mecánica en pacientes con COVID-19. El uso de antibióticos intravenosos de rutina, generalmente antibióticos de amplio espectro, podría modificar el microbioma del tracto respiratorio. Este microbioma alterado con células inmunitarias deterioradas debido a la infección por SARS-CoV-2 podría desencadenar infecciones pulmonares resistentes a múltiples fármacos, lo que afectaría la supervivencia del paciente.

La insuficiencia respiratoria es la principal causa de mortalidad en pacientes con COVID-19.¹⁸ La lesión miocárdica, la lesión renal o hepática y la disfunción multiorgánica se encuentran entre las otras complicaciones que conducen a la muerte.¹⁹ Hay diversas vías que llevan a la muerte relacionada con el SARS-CoV-2: las que se atribuyen directamente a la infección viral, aquellas en las que la infección contribuyó parcialmente a la causa de la muerte y las que no están relacionadas con ella. En este estudio, la mayoría de las complicaciones se asociaron directamente con el SARS-CoV-2.²⁰

En un gran estudio de cohorte retrospectivo llevado a cabo en Estados Unidos, los factores de riesgo asociados con la mortalidad fueron similares a los identificados en nuestra investigación. Sin embargo, debido a la baja mortalidad hospitalaria y el menor uso de ventilación mecánica reportada, los pacientes con COVID-19 presentan una mayor prevalencia de complicaciones agudas como SDRA, LRA y shock.²¹ En cuanto a México, en un estudio de cohorte prospectivo Olivas Martínez y colaboradores informaron los mismos patrones de factores de riesgo de muerte que nuestra investigación y mostraron cómo la falta de disponibilidad de camas en la UCI aumentaba la mortalidad de los pacientes. La limitación informada en este extenso estudio fue que un porcentaje considerable de los pacientes fueron trasladados a otros hospitales debido a la mejoría clínica, el deterioro clínico y la saturación de áreas de cuidados críticos, por lo que se desconocían algunos resultados clínicos.¹

Con los hallazgos de estudios previos y nuestros resultados, nuestro grupo concluyó con razón que la mortalidad intrahospitalaria se asocia con un patrón de una mayor incidencia de complicaciones agudas, necesidad de cuidados intensivos y una mayor mortalidad en pacientes con COVID con los siguientes factores de riesgo: sexo masculino, edad avanzada, presencia de comorbilidades, valores de laboratorio que indican un aumento de los marcadores inflamatorios/de insuficiencia orgánica y enfermedad grave al ingreso.

Una limitación importante de este estudio fue el tamaño pequeño de la muestra. La población se limitó a la alcaldía Iztapalapa en Ciudad de México. Extrapolar estos hallazgos a otras áreas de México (con diferentes densidades de población y disponibilidad de camas en UCI) podría ser inexacto.

Un hospital con una capacidad baja de camas de UCI no puede proporcionar un mejor resultado para estos pacientes que tuvieron mayores requisitos de ventilación mecánica o soporte de vasopresores. Este estudio reporta una situación crítica de hacinamiento en el área hospitalaria, evidenciando esta situación durante la pandemia de COVID-19 para informar estrategias en unidades médicas con recursos limitados.

Financiamiento

Este estudio no se benefició de ninguna organización de financiación pública o comercial.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Consideraciones éticas

El Comité de Ética Institucional aprobó el protocolo del estudio (501-010-01-21). Se protegió la privacidad y la información de identificación personal de los pacientes, y la recopilación de datos no perjudicó a los pacientes.

Referencias

1. Olivas-Martínez, A., Cárdenas-Fragoso, J.L., Jiménez, J.V., Lozano-Cruz, O.A., Ortiz-Brizuela, E., Tovar-Méndez, V.H. *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, 16 (2): e0245772.
2. Burki, T., "COVID-19 in Latin America", *Lancet Infect Dis*, 2020, 20 (5): 547-548.
3. Escobedo-de la Peña, J., Rascón-Pacheco, R.A., Ascencio-Montiel, I.J., González-Figueroa, E., Fernández-Gárate, J.E., Medina-Gómez, O.S., Borja-Bustamante, P., Santillán-Oropeza, J.A. y Borja-Aburto, V.H., "Hypertension, diabetes and obesity, major risk factors for death in patients with COVID-19 in Mexico", *Archives of Medical Research*, 2021, 52 (4): 443-449.
4. COVID-19 map faq, Johns Hopkins. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map-faq>. Fecha de consulta: 15 de marzo de 2021.
5. "COVID-19, monitoreo de casos en México por municipios", Universidad Nacional Autónoma de México. Disponible en: <https://www.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/f0f10e692a814fd8aa8afc7f8575f5d2> Accessed March 15th 2021.
6. Reveles Vázquez, F., "Problemas de la democracia local: la gestión de gobierno en la Delegación Iztapalapa de la Ciudad de México", *Polis*, 2017, 13 (1): 143-177.
7. Richardson, S., Hirsch, J.S., Narasimhan, M., Crawford, J.M., McGinn, T., Davidson, K.W. *et al.*, "Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area", *JAMA*, 2020, 26, 323 (20): 2052-2059.
8. Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J. *et al.*, "Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China", *JAMA*, 2020, 323 (11): 1061-1069.
9. Grasselli, G., Greco, M., Zanella, A., Albano, G., Antonelli, M., Bellani, G. *et al.*, "Risk factors associated with mortality among patients with COVID-19 in intensive care units in Lombardy, Italy", *JAMA Intern Med*, 2020, 180 (10): 1345-1355.
10. Zúñiga-Moya, J.C., Norwood, D.A., Romero, Reyes, L.E., Barrueto Saavedra, E., Díaz, R., Fajardo, W.C., Pineda, A. *et al.*, "Epidemiology, outcomes and associated factors of COVID-19 RT-PCR confirmed cases in the San Pedro Sula Metropolitan Area, Honduras", *Clin Infect Dis*, 2020, ciae 1188.
11. Suleyman, G., Fadel, R.A., Malette, K.M., Hammond, C., Abdulla, H., Entz, A. *et al.*, "Clinical characteristics and morbidity associated with coronavirus disease 2019 in a series of patients in Metropolitan Detroit", *JAMA Netw Open*, 2020, 3 (6): e2012270.
12. Soares, R.C.M., Mattos, L.R. y Raposo, L.M., "Risk factors for hospitalization and mortality due to COVID-19 in Espírito Santo State, Brazil", *Am J Trop Med Hyg*, 2020, 103 (3): 1184-1190.
13. Boule, A., Davies, M.A., Hussey, H., Ismail, M., Morden, E., Vundle, Z. *et al.*, "Risk factors for COVID-19 death in a population cohort study from the Western Cape Province, South Africa", *Clin Infect Dis*, 2020, ciaa1198.
14. Quah, P., Li, A. y Phua, J., "Mortality rates of patients with COVID-19 in the intensive care unit: a systematic review of the emerging literature", *Crit Care*, 2020, 24 (1): 285.
15. Buetti, N., Mazzuchelli, T., Lo Priore, E., Balmelli, C., Llamas, M., Pallanza, M. *et al.*, "Early administered antibiotics do not impact mortality in critically ill patients with COVID-19", *J Infect*, 2020, 81 (2): e148-e149.
16. Langford, B.J., So, M., Raybardhan, S., Leung, V., Soucy, J.R., Westwood, D. *et al.*, "Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis", *Clin Microbiol Infect*, 2021, s1198-743x(20)30778-3.
17. Lucien, M.A.B., Canarie, M.F., Kilgore, P.E., Jean-Denis, G., Fénélon, N., Pierre, M. *et al.*, "Antibiotics and antimicrobial resistance in the COVID-19 era: perspective from resource-limited settings", *Int J Infect Dis*, 2021, 104: 250-254.
18. Ruan, Q., Yang, K., Wang, W., Jiang, L. y Song, J., "Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China", *Intensive Care Med*, 2020, 46 (5): 846-848.
19. Yang, F., Shi, S., Zhu, J., Shi, J., Dai, K. y Chen, X., "Analysis of 92 deceased patients with COVID-19", *J Med Virol*, 2020, 92 (11): 2511-2515.
20. Vincent, J.L. y Taccone, F.S., "Understanding pathways to death in patients with COVID-19", *Lancet Respir Med*, 2020, 8 (5): 430-432.
21. Rosenthal, N., Cao, Z., Gundrum, J., Sianis, J. y Safo, S., "Risk factors associated with in-hospital mortality in a US national sample of patients with COVID-19", *JAMA Netw Open*, 2020, 3 (12): e2029058.