

Ulises Ángeles-Garay^{1a}, José Arturo Velázquez-García^{2b}, Claudia Hernández-González^{3c}, Yesenia Velázquez-Chávez^{1d}, Nury Gabriela Hernández-Flores^{4e}, Mauricio Portilla-Aguilar^{4f}, Carolina Ávila-Hernández^{4g}, César Cruz-Uscanga^{4h}, Cinthia Vianey Gaona-Aguas⁴ⁱ, Diana Fierro-Reyes^{4j}

Resumen

Introducción: el SARS-CoV-2 fue notificado por la Organización Mundial de la Salud en enero de 2020 como emergencia mundial debido a su intenso contagio y cuadro clínico, que se agrava en personas susceptibles.

Objetivo: describir factores asociados a defunción en pacientes con COVID-19 y neumonía hospitalizados en tercer nivel.

Material y métodos: estudio de casos y controles no pareado. Se obtuvo información general mediante entrevista; del expediente se tomaron datos de hospitalización, imágenes radiológicas, parámetros de laboratorio y tratamientos. Se empleó estadística descriptiva, *t* de student, *U* de Mann-Whitney y chi cuadrada para identificar variables asociadas a defunción, y modelos de regresión logística binaria ajustada para proponer variables de antecedentes del paciente, parámetros clínicos y tratamientos que explicaran la defunción.

Resultados: atendimos 5339 pacientes sospechosos de COVID-19: 3117 positivos (59%), 1029 hospitalizados por neumonía y 513 defunciones (16.46%). Para el análisis, se tomaron 1110, se seleccionaron 399 casos de defunción y 357 controles egresados por mejoría. La edad promedio fue 57.8 años; 59% fueron hombres.

Conclusiones: las variables asociadas a mortalidad fueron: mayores de 40 años, radiografía de tórax > 50% de afectación, intubación, deshidrogenasa láctica > 500, proteína C reactiva > 10 e insuficiencia orgánica; las asociadas a mejoría: estancia en unidad de cuidados intensivos, uso de antibióticos parenterales de amplio espectro, esteroides y anticoagulante enoxiheparina. El sexo, la diabetes y las comorbilidades no mostraron asociación.

Abstract

Background: SARS-CoV-2 virus was notified by the World Health Organization in January 2020 as a global emergency, due to its intense transmission, and clinical picture, that is aggravated in susceptible people.

Objective: To describe the factors associated with death in COVID-19 and pneumonia patients hospitalized in a third-level center.

Material and methods: An undivided case-control study was carried out. It was conducted an interview to obtain general information; from the medical record were collected hospitalization data, radiological images, laboratory parameters, and treatments used. It was used descriptive statistics. Student's *t*, Mann-Whitney *U*, and chi-squared were used to identify variables associated with death, and models of adjusted binary logistic regression to propose which variables of the patient's history, clinical parameters and treatments explained the death.

Results: We treated 5339 patients with suspicion of COVID-19: 3117 positive (59%), 1029 hospitalized due to pneumonia, and 513 deaths (16.46%). For the analysis, 1110 patients were taken, 399 death cases were selected and 357 controls discharged due to improvement. The average age was 57.8 years; 59% were male.

Conclusions: The variables associated with mortality were: patients older than 40 years, chest radiography image > 50% involvement, intubation, lactic dehydrogenase > 500, C-reactive protein > 10, and organ failure; variables associated with improvement were: stay in the intensive care unit, use of broad spectrum parenteral antibiotics, steroids, and use of the anticoagulant enoxyparin. Sex, diabetes, and comorbidities did not show significant association.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza, Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret", División de Epidemiología Hospitalaria. Ciudad de México, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza, Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret", Dirección General. Ciudad de México, México

³Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza, Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret", Servicio de Radiología e Imagenología Clínica

⁴Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General Regional No. 1 "Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro", Servicio de Epidemiología. Ciudad de México, México

ORCID: [0000-0002-4338-7669](https://orcid.org/0000-0002-4338-7669)^a, [0000-0003-1564-8347](https://orcid.org/0000-0003-1564-8347)^b, [0000-0003-4826-7516](https://orcid.org/0000-0003-4826-7516)^c, [0000-0003-2573-5946](https://orcid.org/0000-0003-2573-5946)^d, [0000-0001-7927-3543](https://orcid.org/0000-0001-7927-3543)^e, [0000-0003-1480-8580](https://orcid.org/0000-0003-1480-8580)^f, [0000-0002-5197-9832](https://orcid.org/0000-0002-5197-9832)^g, [0000-0002-1961-5131](https://orcid.org/0000-0002-1961-5131)^h, [0000-0002-4345-7567](https://orcid.org/0000-0002-4345-7567)ⁱ, [0000-0002-9565-6832](https://orcid.org/0000-0002-9565-6832)^j

Palabras clave

COVID-19
Tratamiento
Neumonía
Letalidad

Keywords

COVID-19
Treatment
Pneumonia
Mortality

Fecha de recibido: 07/04/2021

Fecha de aceptado: 25/08/2021



Comunicación con:
Ulises Ángeles Garay



Teléfono:
55 5724 5900,
extensión 23210



Correo electrónico:
ulises.angeles@imss.gob.mx

Introducción

La comunicación de un brote de infección respiratoria aguda grave en Wuhan, China, por un coronavirus nuevo la hizo la Organización Mundial de la Salud (OMS) en enero de 2020.¹ Entre el 26 y 27 de diciembre de 2019 ingresaron al hospital Jin Yin-Tan de Wuhan, capital de Hubei, en la República Popular China, tres pacientes con fiebre, tos, dolor torácico e imagen radiológica de neumonía. El paciente de mayor edad murió un mes después y dos egresaron vivos el 16 de febrero de 2020. Muestras de células de lavado broncoalveolar de los pacientes se analizaron en miles de lecturas, y se identificó beta-coronavirus linaje B, diferente en 15% a la muestra de SARS-CoV y en 50% a la de MERS-CoV. Fue nombrado 2019-nCoV subgénero Sarbecovirus, familia Coronaviridae, de la orden de los Nidovirales.² La emergencia requirió medidas sanitarias de la Comisión Nacional de Salud de la República Popular China y organizar un hospital con epidemiólogos y virólogos para atención e investigación epidemiológica de los pacientes; los hospitalizados se aislaron por vía aérea.³

Se investigaron infecciones respiratorias virales y bacterianas en los pacientes; cuentas de leucocitos y linfocitos, hemoglobina, plaquetas, enzimas hepáticas, dímero D, creatinina, procalcitonina, gases sanguíneos. Y fueron tratados con antivirales, antiretrovirales, antibióticos (moxifloxacina, azitromicina y ceftriaxona), gammaglobulinas, esteroides, prebióticos.^{4,5}

Pacientes de mayor edad con antecedente crónico-degenerativo, como hipertensión, diabetes y cardiopatía fueron casos graves, desarrollaron síndrome de dificultad respiratoria y requirieron ventilación mecánica; tuvieron elevación de protrombina y deshidrogenasa láctica, disfunción orgánica renal y cardíaca, y mayor elevación de neutrófilos, dímero D, enzimas hepáticas, troponina, procalcitonina, así como reporte de gases grave.⁶

La difusión de la secuencia genética del virus y casos identificados en Tailandia, Japón, Corea del Sur, Francia, Australia y Estados Unidos estableció la pandemia.^{7,8} El 28 de febrero de 2020, la OMS publicó el "Manejo clínico de la infección respiratoria aguda grave por el nuevo coronavirus" y México identificó su primer caso.^{9,10} Los tratamientos antivirales con arbidol, lopinavir/ritonavir no tuvieron beneficio.^{11,12} La hidroxiclороquina se retiró del tratamiento en junio de 2020, dado que no se encontraron beneficios clínicos con su uso.^{13,14} Medicamentos receptores monoclonales de interleucina-6, como el tocilizumab, fueron usados ante la evolución rápida de la neumonía; sin embargo, tuvieron poco efecto sobre la letalidad.^{15,16}

En México inició la epidemia intensa a finales de abril de ese año. El Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret" del Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) se convirtió en hospital COVID-19. Y con los pacientes COVID-19 (o con aquellos que presentaban neumonía) se realizó el presente estudio para identificar las variables asociadas a defunción en pacientes hospitalizados con estos padecimientos y enfocado en factores del paciente, sus características clínicas y los tratamientos utilizados durante la hospitalización.

Material y métodos

Tras la organización del hospital para atender pacientes mayores de 17 años con COVID-19 en 140 camas generales y 12 más en la unidad de cuidados intensivos (UCI), con aislamiento por vía aérea, se aplicaron los "Lineamientos para la atención de la pandemia COVID-19 emitida por la Dirección de Prestaciones Médicas del IMSS"; la unidad médica fue hospital COVID-19 híbrido. Trabajadores contractuales con riesgo grave (edad avanzada, obesidad, inmunosupresión, diabetes o hipertensión descontrolada u otros padecimientos) fueron confinados a aislamiento en sus domicilios.

Se atendieron pacientes ambulatorios COVID-19 en un consultorio respiratorio. Los casos hospitalizados fueron atendidos por la Unidad de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria (UVEH) y los trabajadores con sospecha de infección por SARS-CoV-2 se atendieron en el Departamento de Prevención y Promoción a la Salud. Profesionales químicos del hospital fueron capacitados para tomar muestras nasofaríngeas que se enviaron al Laboratorio de Investigación Epidemiológica del IMSS, donde se procesaron mediante reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (RT-qPCR SARS-CoV-2). La población para el estudio fueron pacientes o trabajadores sanitarios con RT-qPCR SARS-CoV-2 positiva.

Recolección de datos

Epidemiólogos recolectaron en un formulario electrónico datos generales (nombre, sexo, edad, peso y talla), antecedentes crónico-degenerativos (diabetes, hipertensión, obesidad, consumo de alcohol, consumo de tabaco, trasplantes y otros), síntomas y fecha de inicio (fiebre, cefalea, diarrea, dolor faríngeo, dolor torácico, dolor de espalda, tos, dificultad respiratoria), datos relacionados con ingreso al hospital (fecha de ingreso y egreso, tensión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, temperatura, saturación de oxígeno) y si el paciente requirió intubación (durante la visita hospitalaria y del expediente electrónico recopilaron:

días intubado, porcentaje de neumonía en radiografía y tomografía, días de estancia en UCI, valores de ferritina, leucocitos, deshidrogenasa láctica, creatinina en suero, proteína c reactiva; tratamientos utilizados antes del ingreso y durante la estancia hospitalaria: azitromicina, cloroquina, ceftriaxona, otros antibióticos, uso de plasma, tocilizumab, esteroides, anticoagulantes, ivermectina, lopinavir/ritonavir; así como si hubo falla orgánica, los días de estancia, el desenlace por defunción o si hubo mejoría). De las variables mencionadas, se tomó el dato que nos refirió el paciente o el valor encontrado en registros. Se definió caso como aquel paciente con infección por SARS-CoV-2 que desarrollara COVID-19, neumonía y que muriera en el hospital; el control fue el paciente con infección por SARS-CoV-2 que desarrollara COVID-19, neumonía y sobreviviera a la enfermedad.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se usó SPSS (versión 23) para calcular frecuencias, y medidas de tendencia central, medidas de dispersión y pruebas de normalidad. Las variables de escala continua se analizaron con *t* de student o *U* de Mann-Whitney y se dicotomizaron o recategorizaron al incluirlas en un análisis bivariado para obtener razón de momios (RM) con intervalo de confianza del 95% (IC 95%).

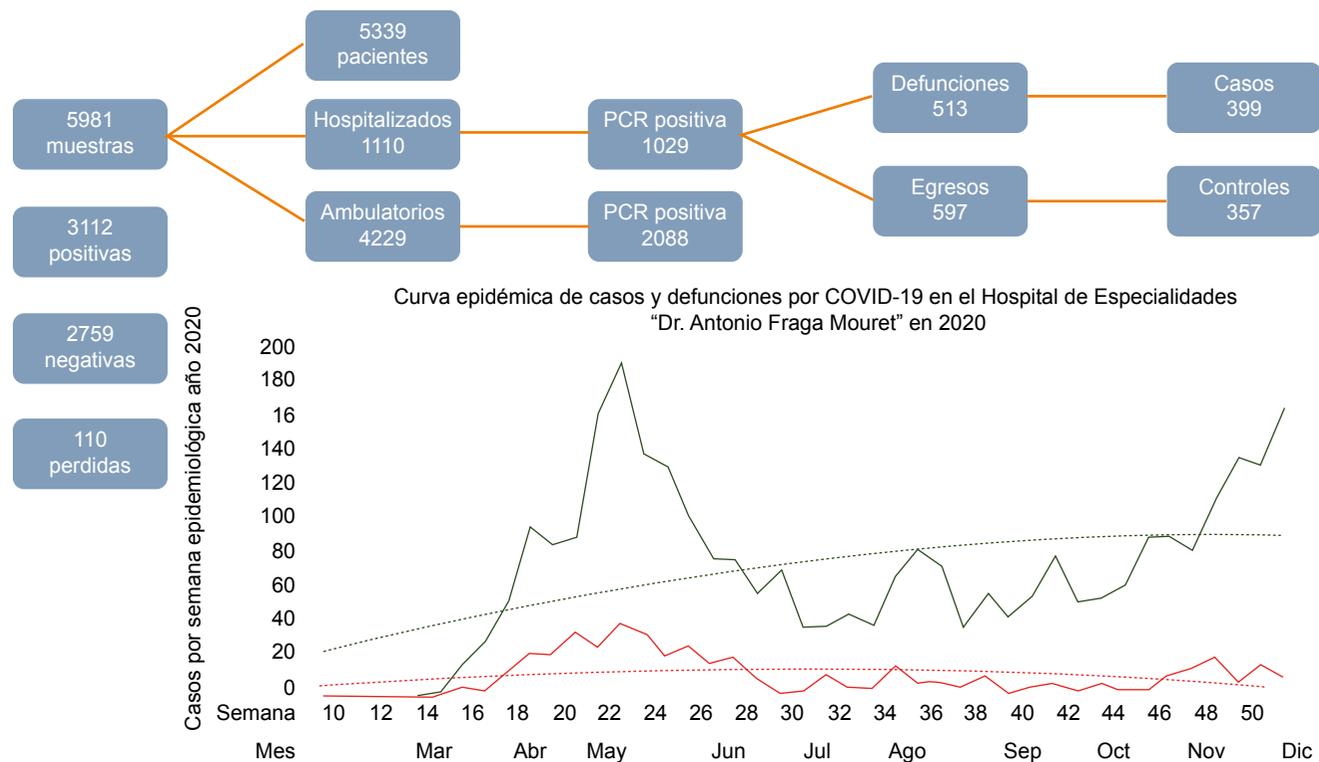
Con las variables asociadas a defunción o sobrevida (caso-control), se hicieron modelos de regresión logística binaria ajustada para explicar si antecedentes, tratamientos, parámetros clínicos o de laboratorio se relacionaban con la muerte del paciente.

Resultados

De abril a diciembre de 2020, se atendieron 5339 pacientes con sospecha de infección por SARS-CoV-2. Fueron positivos 3117 (59%), se hospitalizaron por neumonía 1029 pacientes (33% de los positivos) y murieron 513 (16.46%). Para el análisis fueron seleccionados 399 egresos por defunción como casos y 357 egresos por mejoría como controles. La edad promedio de la muestra fue 57.8 años (desviación estándar [DE] 15.93); 59% fueron hombres. De los pacientes no seleccionados, no se pudo conseguir suficiente información por gravedad en 187 y por intubación al ingreso en 86 pacientes (figura 1).

La sintomatología de los pacientes hospitalizados fue fiebre en 68.4%, tos en 67.2%, dificultad respiratoria en 64.2%, dolor de espalda en 37.4%, dolor torácico en 36.9%, dolor faríngeo en 29.9%, diarrea en 15.9% (*p* = NS) y cefalea en 53.4% (51.5 en casos de defunción y 61.8 en controles con mejoría, *p* = 0.01).

Figura 1 Selección de la muestra de casos de COVID-19 hospitalizados en el Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” para el análisis y la evaluación de la atención médica durante el periodo epidémico de la contingencia mundial por SARS-CoV-2



La media de edad en casos de defunción fue de 62.5 (DE 14.9) y en controles sobrevivientes 52.7 (DE 15.4), $p < 0.001$. La frecuencia cardiaca fue de 85.5 (DE 17.4) en casos y de 81.6 (DE 13.9) en controles, $p = 0.001$. La frecuencia respiratoria fue de 21.3 (DE 5.4) y 20.2 (DE 6.2), $p < 0.001$, respectivamente. La temperatura fue de 36.6 (DE 0.6) en casos y 36.6 (DE 0.7) en controles, $p = 0.08$ y la media de saturación de oxígeno de 80.2 (DE 14.5) y 87.3 (DE 9.6), $p < 0.001$, respectivamente. La media de días intubados fue de 7.8 (DE 8.7) en casos y 13.5 (DE 10.4) en controles, $p < 0.001$. La media del porcentaje de afectación de neumonía en radiografías fue de 86.3 (DE 20.2) en casos y 75.6 (DE 27.5) en controles, $p < 0.001$.

La media de parámetros de laboratorio fue en el caso de la ferritina 2842.2 (DE 6468.9) en casos y 1124.2 (DE 1152.7) en controles, $p = 0.006$; leucocitos de 11 348.6 (DE 5375.1) y 9441.5 (DE 4465.3), $p < 0.001$; deshidrogenasa láctica 665.6 (DE 618.7) y de 480.4 (DE 710.7), $p < 0.001$; creatinina de 2.6 (DE 4.8) y 2.4 (DE 5.9), $p < 0.001$; proteína C reactiva 188.3 (DE 136) y 110.9 (DE 99), $p < 0.001$, comparativamente en casos y controles. La media de días de estancia hospitalaria fue de 9.8 (DE 10.9) en casos y 12.5 (DE 10.2), $p = 0.001$ en controles (cuadro I).

En el análisis bivariado, en cuanto a antecedentes personales y antecedentes patológicos en casos la RM de los hombres fue de 1.38 (IC 95% 1.03-1.84); diabetes mellitus, RM 1.48 (IC 95% 1.1-1.99); mayores de 40 años, RM 3.15 (IC 95% 2.01-4.8); sobrepeso, RM 0.66 (IC 95% 0.4-1.04); inmunocompromiso, RM 1.22 (IC 95% 0.47-3.13); enfermedad renal, RM 1.55 (IC 95% 0.89-2.7) (cuadro II).

En cuanto a factores de atención hospitalaria, la intuición presentó una RM de 11.28 (IC 95% 7.9-16.13); estancia en UCI, RM 1.64 (IC 95% 1.1-2.5); uso de ceftriaxona, RM 0.58 (IC 95% 0.4-0.84); uso de prednisona, RM 0.71 (IC 95% 0.25-0.98); uso de anticoagulantes, RM 0.58 (IC 95% 0.39-0.85). Las condiciones clínicas y los parámetros de laboratorio en los casos fueron: radiografía 50% de afectación o más, RM 2.83 (IC 95% 1.93-4.16); leucocitosis ($> 10\ 000$), RM 1.85 (IC 95% 1.38-2.49); deshidrogenasa láctica de 500 o más, RM 3.4 (IC 95% 2.48-4.68); proteína C reactiva > 10 , RM 2.83 (IC 95% 1.79-4.45); creatinina alta, RM 2.27 (IC 95% 1.62-3.2); falla orgánica renal o hepática, RM 2.42 (IC 95% 2.056-2.85); falla orgánica de tres o más órganos, RM 2.83 (IC 95% 2.8-2.52) (cuadro III). El uso de azitromicina, cloroquina, tocilizumab, ivermectina y lopinavir/ritonavir no mostró efecto.

Cuadro I Comparación de parámetros clínicos y de laboratorio entre casos y controles con COVID-19 hospitalizados en el Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” durante el 2020

	Casos (defunción)				Controles (mejoría)				p
	n	Media	Mediana	DE	n	Media	Mediana	DE	
Parámetros clínicos									
Edad	399	62.5	64	14.9	357	52.7	54	15.4	< 0.001
Peso*	273	74.4	73	17.0	258	77.7	77	16.6	0.015
Frecuencia cardiaca	393	85.5	80	17.4	357	81.6	80	13.9	0.001
Frecuencia respiratoria*	391	21.3	20	5.4	356	20.2	20	6.2	< 0.001
Temperatura*	395	36.6	37	0.6	357	36.6	36	0.7	0.08
Saturación de oxígeno	393	80.2	85	14.5	356	87.3	90	9.6	< 0.001
Días intubado	261	7.8	5	8.7	51	13.5	12	10.4	< 0.001
Porcentaje de neumonía en radiografía*	381	86.3	100	20.2	343	75.6	75	27.5	< 0.001
Días de estancia en UCI*	71	16.6	13	11.1	37	18.7	18	9.7	0.13
Parámetros de laboratorio									
Ferritina*	95	2842.2	1264	6468.9	117	1124.2	869	1152.7	0.006
Leucocitos	383	11 348.6	10200	5375.1	352	9441.5	8500	4465.3	< 0.001
Deshidrogenasa láctica*	360	665.6	537	618.7	336	480.4	387.5	710.7	< 0.001
Creatinina en suero*	373	2.6	1	4.8	340	2.4	1	5.9	< 0.001
Proteína C reactiva	171	188.3	169	136.0	192	110.9	96	99.0	< 0.001
Días de estancia hospitalaria	399	9.8	7	10.9	357	12.5	10	10.2	0.001

DE: desviación estándar; UCI: unidad de cuidados intensivos

*Se usó *t* de student o *U* de Mann-Whitney

Cuadro II Antecedentes personales y patológicos asociados a defunción en pacientes COVID-19 y neumonía hospitalizados en el Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” durante el 2020

Variables	Defunción		Mejoría		RM	IC 95%	p*
	n	%	n	%			
Antecedentes de los enfermos hospitalizados							
Del sexo masculino (n = 756)	250	62.66	196	54.9	1.38	1.03-1.84	0.03
Diabetes (n = 748)	192	48.9	139	39.2	1.48	1.1-1.99	0.008
Hipertensión (n = 756)	204	51.9	157	44.2	1.36	1.02-1.8	0.36
Mayores de 40 años	376	57.2	272	42.8	3.15	2.01-4.8	< 0.000
Índice de masa corporal (n = 756)							
Sobrepeso	44	11	55	15.4	0.66	0.4-1.04	0.07
Obesidad	151	37.8	133	37.3	0.94	0.7-1.28	0.75
Consumo de alcohol (n = 746)	119	30.3	103	29.2	1.05	0.77-1.44	0.74
Tabaquismo (n = 747)	131	33.3	111	31.4	1.1	0.81-1.49	0.56
Trasplante (médula y riñón) (n = 743)	14	3.6	13	3.7	0.99	0.46-1.13	1
Otras comorbilidades (n = 743)							
Cáncer (hematológico)	25	6.4	24	6.8	1.02	0.57-1.82	1
Cardiopatía	18	4.6	20	5.6	0.88	0.45-1.67	0.74
Inmunocompromiso	10	2.6	8	2.3	1.22	0.47-3.13	0.81
Enfermedad renal	35	9	22	6.2	1.55	0.89-2.7	0.079
2 o más padecimientos	26	6.7	14	3.9	1.81	0.92-3.54	0.1

RM: razón de momios; IC 95%: intervalo de confianza del 95%

*Se utilizó chi cuadrada de Mantel-Haenszel y chi cuadrada de tendencia para obtener RM no ajustadas con IC 95%. Las cifras en negrita son estadísticamente significativas

Cuadro III Factores de la atención hospitalaria y clínicos asociados a defunción en pacientes COVID-19 y neumonía hospitalizados en el Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” durante el 2020

Variables	Defunción		Mejoría		RM	IC 95%	p
	n	%	n	%			
Atención hospitalaria y tratamiento utilizado							
Requirió intubación (n = 751)	266	67	54	15.3	11.28	7.9-16.13	< 0.001
Estancia en UCI (n = 753)	68	17.2	40	11.2	1.64	1.1-2.5	0.03
Ceftriaxona (n = 749)	303	76.7	301	85	0.58	0.4-0.84	0.004
Plasma (n = 744)	24	6.1	17	4.8	1.28	0.68-2.4	0.44
Esteroides							
Dexametasona	132	33.6	97	27.7	1.33	0.97-1.83	0.76
Prednisona	234	59.5	234	66.9	0.71	0.25-0.98	0.036
Metilprednisolona	27	6.9	19	5.4	1.28	0.7-3.35	0.42
Anticoagulante (n = 749)	309	78.4	303	86.3	0.58	0.39-0.85	0.005
Condiciones clínicas y de laboratorio							
Radiografía en la que aparece más del 50% de afectación (n = 756)	352	88.2	259	72.5	2.83	1.93-4.16	< 0.001
Clasificación de neumonía en tomografía (n = 73)							
Alta sospecha de COVID-19	14	37.8	15	41.7	1.49	0.39-5.67	0.4
Muy alta sospecha COVID-19	18	48.6	13	36.1	2.22	0.6-8.34	0.19
Ferritina > H500 M200 (n = 2129)	85	89.5	99	84.6	1.55	0.68-3.53	0.31
Leucocitosis > 10 000 (n = 735)	198	51.7	129	36.6	1.85	1.38-2.49	< 0.001
Deshidrogenasa láctica > 500 (n = 696)	201	55.8	91	27.1	3.4	2.48-4.68	< 0.001
Proteína C reactiva (n = 363)	131	76.6	103	53.6	2.83	1.79-4.45	< 0.001
Creatinina alta (n = 713)	132	35.4	66	19.4	2.27	1.62-3.2	< 0.001
Falla orgánica (n = 743)							
Renal o hepática	45	11.4	8	2.3	2.42	2.056-2.85	< 0.001
De 3 o más órganos	165	41.9	1	0.3	2.83	2.8-2.52	< 0.001

RM: razón de momios; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; UCI: unidad de cuidados intensivos

Se utilizó chi cuadrada de Mantel-Haenszel y chi cuadrada de tendencia para obtener RM no ajustadas con IC 95%. Las cifras en negrita son estadísticamente significativas

En el análisis multivariado las variables asociadas a la defunción fueron ser hombre con una RM 1.16 (IC 95% 0.55-2.17, *p* no significativa [NS]); tener diabetes, con RM 1.14 (IC 95% 0.49-2.22, NS); padecer enfermedad renal, con RM 1.72 (IC 95% 0.21-14.35, NS); ser mayor de 40 años, con una RM 3.84 (IC 95% 0.96-15.32), *p* = 0.06. Los factores de atención hospitalaria fueron intubación, con una RM 24.9 (IC 95% 8.9-69.52), *p* < 0.001; estancia en UCI, con una RM 0.13 (IC 95% 0.04-0.4) *p* < 0.001; uso de antibióticos parenterales de amplio espectro (ceftriaxona), con una RM 0.82 (IC 95% 0.51-0.81), *p* < 0.074; uso de anticoagulantes (enoxiheparina), con una RM 0.28 (IC 95% 0.09-0.9), *p* = 0.033; uso de esteroides (prednisona o dexametasona), con una RM 0.24 (IC 95% 0.02-0.89) *p* = 0.04.

En cuanto a parámetros clínicos, los asociados fueron: radiografía que presentara daño del 50% de afectación o más, con una RM 4.01 (IC 95% 1.12-13.5), *p* = 0.027; leucocitosis > 10 000, con una RM de 1.86 (IC 95% 0.83-4.2, NS); deshidrogenasa láctica > 500 UI, con una RM 4.6 (IC 95% 2.02-10.53), *p* < 0.001; proteína C reactiva > 10 UI, con una RM 3.12 (IC 95% 1.26-7.7), *p* = 0.014; falla orgánica, con una RM 6.18 (IC 95% 2.77-13.74), *p* < 0.001 (cuadro IV).

Discusión

De los factores asociados a defunción en pacientes con COVID-19 descritos por Chen *et al.*, en los primeros repor-

tes fue la insuficiencia respiratoria en 17% de su muestra, con más frecuencia en los pacientes longevos;⁵ nuestro estudio mostró diferencia significativa de 10 años más en el grupo de casos. La edad entre defunciones y egresos por mejoría fue distinta en sus medidas de tendencia central (media 62.5 frente a 52.7 para edad). Sobre la obesidad y la diabetes como predictores de muerte, en un artículo que incluyó 300 000 registros de infectados por SARS-CoV-2, Escobedo de la Peña *et al.*, concluyeron que juntas, la obesidad (con RM de 1.85), la diabetes (RM 1.09) y la hipertensión (con RM 1.96) incrementan tres veces el riesgo de muerte.¹⁷ En nuestro modelo multivariado la diabetes tuvo RM de 1.14, pero la obesidad y la hipertensión no resultaron explicativas. En la clínica observamos que la hiperglucemia no controlada y la obesidad por sedentarismo histórico complican la COVID-19, pero no pudimos demostrarlo con la metodología usada.

En cuanto a los datos clínicos al ingreso, obtuvimos que la saturación de oxígeno en casos fue de 80.2 y en controles de 77.3 con diferencia probada. Síntomas como fiebre, tos, cefalea y dolor torácico no se asociaron a defunción, y la distribución de síntomas en nuestra muestra fue poco diferente a la de otros estudios.⁴ Sin embargo, los pacientes intubados tuvieron una letalidad 20 veces más alta que los que usaron oxígeno suplementario, igual que en el reporte de Wu *et al.*; ellos mismos encontraron también que la neutrofilia, la falla orgánica y la deshidrogenasa láctica altas se asociaban a letalidad. En nuestro modelo tanto leuco-

Cuadro IV Modelo multivariado de factores asociados a defunción o mejoría en pacientes con COVID-19 grave y neumonía hospitalizados en el Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” durante el 2020

Variables	RM	IC 95%	<i>p</i>
Factores del paciente			
Del sexo masculino	1.16	0.55-2.17	0.63
Diabetes	1.14	0.49-2.22	0.71
Enfermedad renal	1.72	0.21-14.35	0.6
Mayores de 40 años	3.84	0.96-15.32	0.06
Atención hospitalaria			
Requirió intubación	24.9	8.9-69.52	< 0.001
Estancia en UCI	0.13	0.04-0.4	< 0.001
Uso de ceftriaxona	0.82	0.51-1.81	0.074
Uso de anticoagulante	0.28	0.09-0.9	0.033
Uso de dexametasona o prednisona	0.24	0.02-0.89	0.04
Condiciones clínicas			
Radiografía que presentara más del 50% de afectación	4.01	1.12-13.5	0.027
Leucocitosis (> 10 000)	1.86	0.83-4.2	0.13
Deshidrogenasa láctica (> 500 UI)	4.6	2.02-10.53	< 0.001
Proteína C reactiva > 10 UI	3.12	1.26-7.7	0.014
Falla orgánica	6.18	2.77-13.74	< 0.001

RM: razón de momios; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; UCI: unidad de cuidados intensivos

Modelo de regresión logística binaria ajustado por las variables índice de masa corporal, hipertensión arterial, uso de azitromicina, ivermectina, plasma y tocilizumab

citosis como falla orgánica y deshidrogenasa láctica elevadas incrementaron el riesgo de muerte. Se reportó que los valores de ferritina > 2000 aumentaron de 2 a 6 veces la probabilidad de morir, lo que no observamos en nuestro análisis (cuadro III).^{6,18} Encontramos también que una imagen radiológica con afectación > 50% de campos pulmonares por neumonía incrementó 2.4 veces la probabilidad de morir. Pero la atención en UCI redujo significativamente el riesgo de muerte a 0.23.

En tratamientos usados, Gautret *et al.* mencionan que la hidroxiquina y la azitromicina redujeron la carga viral. Nosotros consideramos que la azitromicina no reduce la carga viral, sino que está encaminada a eliminar microbios residentes del parénquima pulmonar y a evitar el desarrollo de neumonía; no observamos beneficio ni riesgo al usarlos en nuestro grupo de pacientes.^{19,20}

Sobre tratamientos hospitalarios usados para COVID-19 y neumonía, con hidroxiquina, azitromicina, plasma, tocilizumab e ivermectina no obtuvimos efecto significativo en el desenlace de letalidad o en la mejoría de nuestros pacientes.²¹ La ivermectina obtuvo un efecto no significativo de riesgo para defunción en quienes usaron el insecticida-antihelmíntico. Pero se ha documentado efecto antiviral *in vitro*, con dosis que en humanos podría ser tóxica.^{22,23}

Algunos artículos atribuyen al receptor monoclonal de interleucina-6, el tocilizumab, la reducción de la necesidad de oxígeno suplementario.^{24,25} En nuestro estudio no tuvo efecto benéfico contra la muerte de los pacientes que atendimos. Tampoco observamos un beneficio en la tasa de letalidad con uso de plasma obtenido de convalecientes de COVID-19.²⁶ Su efectividad se evaluó en pocos estudios y no prosperó, no obstante su expectativa promisorio.²⁷ En la muestra estudiada por nuestro grupo de trabajo, 41 pacientes, la mayoría graves, usaron tocilizumab y se obtuvo una RM de 1.02 NS; suponemos que el beneficio podría observarse si el medicamento es ministrado en etapas tempranas de COVID-19 a pacientes con factores pronósticos de complicación, y no a pacientes graves.

Antivirales como lopinavir/ritonavir, en estudios *in vitro* o informes retrospectivos de pocos casos, ponen en incertidumbre su efecto positivo.²⁸ En nuestro estudio no mostró beneficio. Los antimicrobianos de amplio espectro parenterales sí tuvieron efecto protector significativo (ceftriaxona, con una RM 0.82, $p = 0.074$) con reducción de 20% de la letalidad en pacientes con neumonía. Mostramos el resultado para ceftriaxona porque lo usamos con más frecuencia, pero existen antibióticos que podrían ser eficaces y accesibles también. Los esteroides mostraron efecto si se usaban ante disminución súbita de la saturación de oxígeno (RM 0.24), no en pacientes que lo usaron al inicio de la enfermedad, pero no pudimos diferenciar en el estudio el momento adecuado para su uso. Los anticoagulantes (enoxiheparina) tuvieron un efecto protector importante en el análisis multivariado (RM 0.28, $p = 0.033$), al parecer por su efecto de tromboprolifaxis en neumonías graves y en todo proceso inflamatorio agudo.²⁹

Conclusiones

Las variables asociadas a letalidad fueron: pacientes mayores de 40 años, posiblemente por tener más receptores virales en neumocitos; intubación por la gravedad del paciente; deshidrogenasa láctica > 500; proteína C reactiva > 10, y la falla orgánica por la progresión de la enfermedad. Las variables asociadas a mejoría fueron: estancia en UCI por la participación de expertos en la atención médica; uso de antibióticos parenterales de amplio espectro; uso de esteroides, y uso de anticoagulante enoxiheparina. El sexo, la diabetes y las comorbilidades, aunque se asociaron en el modelo bivariado, perdieron su efecto en el modelo multivariado.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y, Wang W, Song Z et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020;579:265-9. doi: 10.1038/s41586-020-2008-3
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China. 2019 *N Engl J Med*. 2020;382:727-33. doi: 10.1056/NEJMoa2001017
3. Huang Ch, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
4. Xu X, Wu X, Jiang X, Xu K, Ying L, Ma Ch et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ*. 2020;368:m606 doi: 10.1136/bmj.m606
5. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395:507-13. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
6. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel

- Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, JAMA. 2020; 323(11):1061-9. doi: 10.1001/jama.2020.1585
7. Zhao S, Linc Q, Rand J, Musae S, Yangf G, Wangh W et al. Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak. *Int J Infect Dis.* 2020; 92: 214-7. doi: 10.1016/j.ijid.2020.01.050
 8. Li Q, Med M, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *N Engl J Med.* 2000 382; 1199-207. doi: 10.1056/NEJMoa2001316
 9. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. WHO; 13 March 2020. Disponible en <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf>
 10. Kim E, Chin B, Kang Ch, Kim N, Kang Y, Choi J et al. Clinical Course and Outcomes of Patients with severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 infection: a Preliminary report of the first 28 patients from the Korean Cohort study of Covid-19. *J Korean Med Sci.* 2020;35(13):e142 doi: 10.3346/jkms.2020.35.e142
 11. Zhua Z, Luc Z, Xud T, Chene C, Yangc G, Zhaf T et al. Arbidol monotherapy is superior to lopinavir/ritonavir in treating COVID-19. *J Infect.* 2020;81(1):e21-e23. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.060
 12. Kim J, Kim E, Kwon H, Jung Ch, Kim K, Choe J et al. Lopinavir-ritonavir versus hydroxychloroquine for viral clearance and clinical improvement in patients with mild to moderate coronavirus disease 2019. *Korean J Intern Med.* 2020;224:1-11 doi: 10.3904/kjim.2020.224
 13. Boulware D, Pullen M, Bangdiwala A, Pastick K, Lofgren S, Okafor E et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 383(6):517-25. doi: 10.1056/NEJMoa2016638
 14. Rosenberg E, Dufort E, Udo T, Wilberschied L, Kumar J, Tesoriero J et al. Association of Treatment with Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA.* 2020; 323(24):2493-502. doi: 10.1001/jama.2020.8630
 15. Mady A, Aletreby W, Abdulrahman B, Lhmdi M, Alfateh M, Alqahtani M et al. Tocilizumab in the treatment of rapidly evolving COVID-19 pneumonia and multifaceted critical illness: A retrospective case series. *Ann Med Surg.* 2020;60:417-24. doi: 10.1016/j.amsu.2020.10.061
 16. Toniattia P, Piva S, Catta M, Garrafa E, Regola E, Castelli F, et al. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy. *Autoimmun Rev.* 2020;19(7):102568. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102568
 17. Escobedo-de la Peña J, Rascón-Pacheco A, Ascencio-Montiel I, González-Figueroa E, Fernández-Gárate J, Medina-Gómez O et al. Hypertension, Diabetes and Obesity, Major Risk Factors for Death in Patients With COVID-19 in Mexico. *Arch Med Res.* 2021;52(4):443-9. doi: 10.1016/j.arcmed.2020.12.002
 18. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):934-43. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994
 19. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L., Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: Results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;56:105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
 20. Colson P, Rolain JM, Lagier JC, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55:105932. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105932
 21. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30:269-71. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0
 22. Bray M, Rayner C, Noël F, Jans D, Wagstaff K. Ivermectin and COVID-19: A report in Antiviral Research, widespread interest, an FDA warning, two letters to the editor and the authors' responses. *Antivir Res.* 2020:178. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104805
 23. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff K. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antivir Res.* 2020;178:104787. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104787
 24. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci.* 2020;117:10970-5. doi: 10.1073/pnas.2005615117
 25. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J Med Virol.* 2020;92: 814-8. doi: 10.1002/jmv.25801
 26. Bloch E, Shoham S, Casadeval A, Sachais BS, Shaz B, Winters J, et al. Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. *J Clin Invest.* 2020; 130:2757-65. doi: 10.1172/JCI138745
 27. Zhang B, Liu S, Tan T, Huang W, Dong Y, Chen L et al. Treatment with convalescent plasma for critically ill patients with SARS-CoV-2 infection. *Chest.* 2020;158:e9-13. doi: 10.1016/j.chest.2020.03.039
 28. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;382(19):1787-99. doi: 10.1056/NEJMoa2001282
 29. Chinese Clinical Guidance for COVID-19 Pneumonia Diagnosis and Treatment (7th edition). Updated: March 16, 2020. Disponible en <http://kjfy.meeting.so/msite/news/show/cn/3337.html>
-
- Cómo citar este artículo:** Ángeles-Garay U, Velázquez-García JA, Hernández-González C, Velázquez-Chávez Y, Hernández-Flores NG, Portilla-Aguilar M *et al.* Factores asociados a defunción en pacientes hospitalizados por COVID-19. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2021;59(5):423-30.