



ARTÍCULO ORIGINAL

Antibioticoterapia empírica asociada a mortalidad en pacientes con sepsis por SARS-CoV-2

Luis Angel Coaguila-Cusicanqui^{1,2a} | Jorge Luis Jhoao Mejia-Parra^{3b} | Jorge Guillermo Morales-Ramos^{2b} | Ariana Lizeth Montenegro-Sialer^{2c} | Yuriko Lizbeth Cavero-Reyes^{4,d} | Franklin R. Aguilar-Gamboa^{5,e} | Mayra Massely Coico-Vega^{3,b}

1. Hospital Regional Lambayeque, Unidad de Cuidados Intensivos, Chiclayo, Perú.
 2. Universidad de San Martín de Porres, Facultad de Medicina Humana, Chiclayo, Perú.
 3. Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo, Lambayeque, Perú.
 4. Universidad de San Martín de Porres, Lima, Perú.
 5. Hospital Regional Lambayeque, Laboratorio de Inmunología y Virología, Chiclayo, Perú.
- a. Médico intensivista.
b. Biólogo, microbiólogo – parasitólogo.
c. Estudiante de Medicina.
d. Estudiante de Post Grado.
e. Biólogo microbiólogo-parasitólogo. Especialista en microbiología clínica.

Correspondencia:

Mayra Massely Coico-Vega
Correo: mayra.cove18@gmail.com

Resumen

Introducción: La sepsis por SARS-CoV-2 ha incrementado el uso de la antibioticoterapia empírica con el fin de reducir la mortalidad, aunque no existe suficiente evidencia de esto. **Objetivo:** Determinar si el uso de antibioticoterapia empírica se asocia con mortalidad a los 28 días en pacientes con sepsis por SARS-CoV-2 en el Servicio de Emergencias y Áreas Críticas del Hospital Regional de Lambayeque, Perú. **Material y Métodos:** El estudio de cohorte prospectivo de 102 pacientes con diagnóstico de sepsis por SARS-CoV-2, donde 52 recibieron antibioticoterapia empírica y 50 no recibieron antibioticoterapia empírica, de febrero a septiembre del 2021. **Resultados:** Se encontraron diferencias significativas con valores elevados de procalcitonina ($p=0,03$) y leucocitos ($p=0,025$), valores bajos de albúmina ($p=0,01$), y puntuaciones elevadas en la escala SOFA ($p=0,022$) en pacientes que recibieron antibioticoterapia empírica. El análisis de supervivencia de Kaplan Meier determinó que la antibioticoterapia empírica por sí sola no es una variable significativa para la mortalidad ($p=0,89$); sin embargo, el análisis de regresión multivariable de COX obtuvo que el uso de antibioticoterapia empírica (HR 1,9 IC 95% 1,02-3,91), PafIO2 (0,99 IC 95% 0,98-1,00), días libres de ventilación mecánica (HR 0,89 IC 95% 0,84-0,94) y la edad (HR 1,03 IC 95% 1,003-1,051) son predictores de mortalidad. **Conclusiones:** Los resultados de este estudio muestran discrepancias y no permiten concluir de manera definitiva si existen diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad entre el grupo que recibió antibioticoterapia y el grupo que no la recibió. Se requieren investigaciones adicionales para obtener conclusiones más sólidas en relación con este aspecto. Sin embargo, las coinfecciones bacterianas fueron poco frecuentes, en pacientes que recibieron antibióticos. Además, la asociación encontrada entre el uso de antimicrobianos y la disminución de los niveles de albúmina, incremento de leucocitos y puntuaciones SOFA requieren un mayor estudio para comprender mejor sus implicaciones clínicas.

Palabras clave: Infecciones por papiloma virus, Características de la población, Conocimiento (Fuente: DeCS-BIREME)

Empirical antibiotic therapy associated with mortality in patients with SARS CoV-2 sepsis

Abstract

Introduction: Sepsis caused by SARS-CoV-2 has increased the use of empirical antibiotic therapy in order to reduce mortality, although there is insufficient evidence for this. **Objective:** To determine if the use of empirical antibiotic therapy is associated with 28-day mortality in patients with SARS-CoV-2 sepsis in the Emergency and Critical Care Service of the Regional Hospital of Lambayeque, Peru. **Methods:** A prospective cohort study of 102 patients diagnosed with SARS-CoV-2 sepsis, where 52 received empirical antibiotic therapy (EAT) and 50 did not receive empirical antibiotic therapy (NEAT), from February to September 2021. **Results:** Significant differences were found with elevated procalcitonin values ($p=0,03$) and leukocytes ($p=0,025$), low albumin values ($p=0,01$), and high scores on the SOFA scale ($p=0,022$) in patients who received empirical antibiotic therapy. Kaplan-Meier survival analysis determined that empirical antibiotic therapy alone is not a significant variable for mortality ($p=0,89$); however, multivariable Cox regression analysis found that the use of empirical antibiotic therapy (HR 1,9, 95% CI 1,02-3,91), PafIO2 (0,99, 95% CI 0,98-1,00), days free from mechanical ventilation (HR 0,89, 95% CI 0,84-0,94), and age (HR 1,03, 95% CI 1,003-1,051) are predictors of mortality. **Conclusions:** The results of this study show discrepancies and do not allow for a definitive conclusion regarding statistically significant differences in mortality between the group that received antibiotic therapy and the group that did not. Further research is needed to obtain more robust conclusions in this regard. However, bacterial coinfections were infrequent in patients who received antibiotics. Moreover, the association found between the use of antimicrobials and decreased albumin levels, increased leukocyte counts, and higher SOFA scores requires further investigation to better understand their clinical implications.

Key words: empirical antibiotic therapy, secondary infection, SAR-COV-2, sepsis (MeSH-NLM)

INTRODUCCIÓN

El virus SARS-CoV-2, causante de síndrome respiratorio agudo severo, según los datos registrados por la Organización Mundial de la Salud ocasionó 6 957 216 muertes ⁽¹⁾. Esta alta mortalidad fue atribuida a diversos factores asociados como la edad, las comorbilidades, la disfunción multiorgánica; pero un factor importante que algunos investigadores evaluaron fue el uso de antibióticos.

La antibioticoterapia empírica hace referencia a la prescripción de antibióticos antes de realizar algún examen microbiológico, y se basa en criterio médico según la etiología más probable de la infección.

La sepsis es una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a una infección. En áreas críticas es una complicación frecuente en la que se suele emplear antibioticoterapia empírica; sin embargo, se ha descrito que la sepsis también es un evento asociado a la infección por SARS-CoV-2 ⁽²⁾. Ante ello, la antibioticoterapia puede ser inapropiada ya que no tendría ningún efecto directo sobre el virus. No está claro si es que la antibioticoterapia empírica puede tener algún beneficio en la protección frente a posibles infecciones concomitantes o sobreinfecciones bacterianas. En este sentido, una revisión sistemática elaborada por Abu L, *et al.* (2021) informó que, solo el 30,8 % de pacientes con COVID-19 tenían coinfección bacteriana ⁽³⁾. Así mismo, Al S. *et al.* (2021); en su revisión sistemática, informa que la prescripción de antimicrobianos podría aumentar los riesgos inmediatos y a largo plazo de sufrir eventos adversos, la susceptibilidad a infecciones secundarias y el agravamiento de la resistencia a los antimicrobianos ⁽⁴⁾.

La guía Surviving Sepsis Campaign recomienda administrar antibióticos empíricos en pacientes ventilados mecánicamente con COVID-19 e insuficiencia respiratoria ⁽⁵⁾. Por su parte, la revisión sistemática de Pei L, *et al* (2020), encuentra que los antibióticos no afectan significativamente a la mortalidad (OR, 1,13; IC del 95%, 0,67-1,89; P = 0,64; I2 = 0%). (6). Por el contrario, Liu C, *et al.* (2021) determinan que la terapia con antibióticos está asociada al aumento de la mortalidad ⁽⁷⁾.

Como es evidente, existe aún discrepancia sobre este tema. Por este motivo, el presente estudio tuvo como objetivo determinar si el uso de antibioticoterapia empírica (ATE) incrementó la mortalidad en pacientes con sepsis por SARS-CoV-2, así como describir los factores que estuvieron relacionados como la edad, los antecedentes de enfermedades anteriores, la estancia hospitalaria y el uso de ventilación mecánica.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

El presente estudio tuvo un enfoque cuantitativo, de carácter observacional, analítico y longitudinal. Fue desarrollado mediante un diseño de cohorte prospectivo en el Departamento de Emergencia y Áreas Críticas del Hospital Regional Lambayeque, Perú. Su metodología se elaboró en base a las recomendaciones del Statement STROBE para estudios de cohortes ⁽⁸⁾ y del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE) ⁽⁹⁾.

El protocolo de investigación fue sometido a la revisión y aprobación del Comité Institucional de Ética en Investigación del mencionado hospital (N° 0072021). Los participantes fueron evaluados para determinar su elegibilidad y se les solicitó consentimiento informado por escrito, el cual fue firmado por sus familiares debido a la gravedad del cuadro de insuficiencia respiratoria.

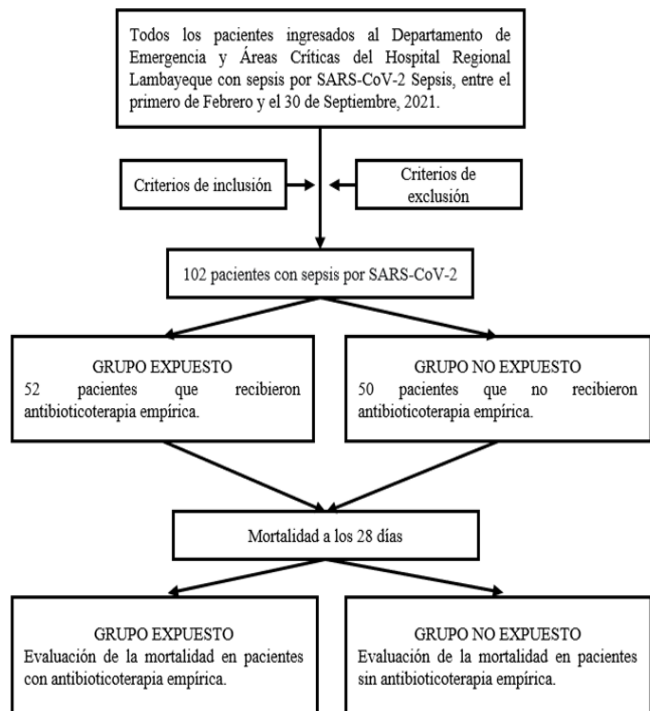
Este estudio se encuentra registrado en la base de datos del Proyecto de Registro de Investigaciones en Salud (PRISA) ⁽¹⁰⁾ del Instituto Nacional de Salud del Perú, que monitorea los estudios en curso a nivel nacional.

Población y muestra

El tamaño muestral fue de 102 pacientes, acorde a los criterios de recursos disponibles y requerimientos de la investigación, superando el mínimo recomendado de 30 casos. La cohorte expuesta incluyó 52 pacientes que recibieron antibioticoterapia empírica (ATE) ante sospecha clínica de infección bacteriana secundaria, además del tratamiento estándar. La cohorte no expuesta fue de 50 pacientes que solo recibieron el tratamiento estándar, sin ATE por no haber sospecha de infección bacteriana. Se realizó seguimiento de la mortalidad a los 28 días en ambos grupos (Figura 1).

Se incluyeron pacientes masculinos y femeninos mayores de 18 años hospitalizados en el Servicio de Emergencias y Áreas Críticas del Hospital Regional Lambayeque; pacientes con diagnóstico de sepsis por SARS-CoV-2, infección bacteriana secundaria, comorbilidades (diabetes, hipertensión, enfermedad renal) y pacientes con ventilación mecánica; se excluyeron a pacientes pediátricos y embarazadas que fueron dados de alta, ya que el punto de corte del estudio fue con pacientes mayores de edad y durante el proceso no se presentaron gestantes.

FIGURA 1: Diagrama de Flujo



Variables del estudio

Las variables principales en el estudio fueron el uso de antibioticoterapia empírica, la mortalidad, el tiempo de estancia hospitalaria y los días libre de ventilación mecánica. Las variables secundarias incluyeron edad, sexo, comorbilidades, infecciones secundarias, procalcitonina (ng/ml), proteína C reactiva (mg/L), leucocitos ($\times 10^9/L$), albúmina (g/dL), lactato (mmol/L), PaO₂/FiO₂ (mmHg), uso de ventilación mecánica, días libres de ventilación mecánica, SOFA, APACHE II, tiempo de estancia hospitalaria y mortalidad. Los exámenes de laboratorio mencionados se tomaron dentro de las primeras 48 horas luego del ingreso de los pacientes al hospital. Los antibióticos que recibieron los pacientes con sepsis por SARS-CoV-2 dentro de las primeras 48 horas de ingreso al Servicio de Emergencias y Áreas Críticas del Hospital Regional Lambayeque por sospecha de infección bacteriana secundaria, orientados por la clínica ya que los resultados microbiológicos no estuvieron disponibles en las primeras 72 horas⁽¹¹⁾.

Análisis Estadístico

El análisis estadístico de este estudio se llevó a cabo de acuerdo con "Guidelines for statistical reporting in articles for medical journals: Amplifications and explanations"⁽¹²⁾ y fue supervisado por un estadístico.

Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 28 ya que nos permite formular hipótesis de manera más sencilla. Para evaluación sobre distribución de la normalidad de la muestra se usaron pruebas paramétricas y no paramétricas según fuera conveniente. Para análisis univariado usamos las medidas de tendencia central como media, mediana y porcentajes; en cuanto al análisis bivariado se empleó la prueba T Student para la comparación de medias y chi cuadrado para la comparación de variables cualitativas, además regresión logística binomial. Finalmente, el análisis de supervivencia se estimó mediante

Kaplan Meyer con el estadístico de Log Rank Test, Tablas de mortalidad y Regresión de Cox para análisis multivariado. El nivel de significancia estadística es de $p < 0,05$. El Riesgo Relativo y el Hazard Ratio fueron evaluados con intervalo de confianza del 95%.

RESULTADOS

En la tabla N°1 se muestra análisis uni y bivariado de las características clínicas en pacientes con sepsis por SARS CoV-2 del estudio, que recibieron antibioticoterapia empírica (ATE) y de los que no recibieron antibioticoterapia empírica (NATE).

La edad media de los pacientes (NATE/ATE=53,78/59,58) fue mayor en el grupo que recibió antibioticoterapia empírica ($p=0,02$). Con respecto a las comorbilidades, no hubo diferencia en ambos grupos, en la tabla se describen los porcentajes de las principales comorbilidades de los pacientes del estudio.

En los resultados de cultivos de secreción bronquial realizados a los pacientes, se observó que del grupo que recibió antibioticoterapia empírica 82,7 % no tuvieron infecciones bacterianas secundarias y la bacteria más frecuente aislada en este grupo fue *Acinetobacter baumannii* con un 11,5 %. No encontrándose diferencias significativas en ambos grupos.

Los principales antibióticos usados en la terapia empírica fueron ceftriaxona (26 %), ceftazidima (3,8 %), piperacilina - tazobactam (5,8 %) y meropenem (1,9 %).

Respecto a los reactantes inflamatorios, se evidenció que solo hubo diferencia significativa entre ambos grupos en procalcitonina y leucocitosis ($p=0,03$ y $p=0,025$). Las medias de ambas variables fueron superiores en el grupo que recibieron antibioticoterapia empírica (procalcitonina: grupos NATE/ATE=0,31/1,85 ng/dl y leucocitos NATE/ATE=11,002/14,816 $\times 10^9/L$).

En los promedios de los niveles de albúmina (grupos NATE/ATE=3.23/3.12) se observó que fueron mucho menores en el grupo que recibió antibioticoterapia empírica ($p=0,01$).

En el PaFIO₂ no hubo diferencia significativa ($p=0,36$) entre ambos grupos (grupos NATE/ATE=127/133 mmHg).

Los pacientes conectados a ventilador mecánico pertenecieron en su mayoría al grupo que recibió antibioticoterapia empírica (36,5 %), no hubo diferencia significativa entre ambos grupos.

Los scores de mortalidad y disfunción orgánica analizados fueron score SOFA y APACHE II. El puntaje promedio en score SOFA de los pacientes (NATE/ATE=3,54/4,13) fue mayor en el grupo que recibieron antibioticoterapia empírica ($p=0,02$). El puntaje promedio en el score APACHE II de los pacientes (NATE/ATE=7,26/9,02) fue mayor en el grupo que recibieron antibioticoterapia empírica, no hubo diferencia significativa entre ambos grupos ($p=0,07$).

En el tiempo de estancia hospitalaria se contaron los días desde que los pacientes ingresaron por la emergencia hasta que llegaron a la unidad de cuidados intensivos, esperando el desenlace de mortalidad o el alta del paciente del hospital. El promedio de días (NATE/ATE=13,84/17,90 días) fue mayor en el grupo que recibieron antibioticoterapia empírica ($p=0,04$).

El porcentaje de mortalidad en el grupo que recibió antibioticoterapia empírica fue del 46,2 %.

TABLA 1. Características de los pacientes con sepsis por SARS-CoV-2 que recibieron y que no recibieron antibioticoterapia empírica.

Variables	Antibioticoterapia empírica		p valor
	No (n=50)	Si (n=52)	
Edad, media (DE ^a), años	53,78 (15.31)	59,58 (13,96)	0,02
Sexo, n			
Masculino	32	35	0,36
Femenino	18	17	
Comorbilidades (%)			
Hipertensión	2 (4 %)	8 (15 %)	
Diabetes	8 (16 %)	4 (7,7 %)	
Hipertensión and diabetes	4 (8 %)	5 (9,6 %)	
Obesidad	2 (4 %)	0	
Enfermedad renal crónica	1 (2 %)	1 (1,9 %)	
Otras ^b	4 (8 %)	3 (5,8 %)	
Infecciones bacterianas secundaria (%)			
No	41 (82 %)	43 (82,7 %)	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	5 (10 %)	6 (11,5 %)	
Otras ^c	4 (8 %)	3 (5,8 %)	
Antibioticoterapia empírica (%)			
No	48,1 %	--	
Ceftriaxona	--	26 %	
Ceftazidima	--	3,8 %	
Piperacilina Tazobactam	--	5,8 %	
Meropenem	--	1,9 %	
Procalcitonina, media (DE), ng/mL	0,31 (0,43)	1,85 (5,67)	0,03
Proteína C reactiva, media (DE), mg/L	138,7(81,92)	116,7(66,72)	0,07
Leucocitos, media (DE), (x10 ⁹ /L)	11,002(5037)		0,025
Lactato, media (DE), mmol/L	1,76 (0,92)	1,73 (0,87)	0,44
Albúmina, media (DE), g/dL	3,42 (0,40)	3,17 (-0,47)	0,01
PaO ₂ /FiO ₂ , mean (DE), mmHg	127,4 (65,14)	132,9 (93,08)	0,36
Ventilación mecánica, n (%)	14 (28 %)	19 (36,5 %)	0,18
Ventilación mecánica, media (DE)	16,43 (13,51)	19,15 (14,09)	0,29
Días libres de ventilación mecánica, media (DE)	5,62 (5,6)	6,10 (12,07)	0,45
SOFA, media (DE)	3,54 (1,46)	4,13 (1,82)	0,022
APACHE II, media (DE)	7,26 (2,83)	9,02 (4,55)	0,073
Tiempo de estancia hospitalaria, media (DE), días	13,84 (8,89)	17,90 (13,68)	0,04
Mortalidad (%)	21 (42 %)	24 (46,2 %)	0,33

^aDE=Desviación estándar.

^bOtros: cáncer de ovario, linfoma Hodking, fibrosis pulmonar, Cirrosis hepática.

^cOtros: Klebsiella pneumoniae, Staphylococcus epidermidis, Escherichia coli, Enterococcus faecalis, Stenotrophomonas maltophilia, Enterobacter cloacae complex.

En la Tablas 2 se describen los resultados del análisis bivariado con regresión logística binaria de los pacientes con sepsis por SARS CoV-2 que no usaron antibioticoterapia empírica, muestran que 29 pacientes sobrevivieron y 21 no sobrevivieron. El propósito fue evaluar el efecto independiente de cada variable en la mortalidad de los pacientes que no recibieron antibioticoterapia empírica; se observó que la única variable que se asoció a mortalidad fue el PaO₂/FiO₂ (B= -0,017 Error Estándar=0.007 p=0,013 RR=0,98 IC95% 0,97-0,99), evidenciándose que a menor PaO₂/FiO₂ la mortalidad de los pacientes se incrementa, esta variable fue la única predictora de mortalidad en los pacientes que no usaron antibioticoterapia empírica.

Respecto a las otras variables como son edad (p=0,26), comorbilidades (p=0.56), infecciones bacterianas secundarias (p=0,24), leucocitosis (p=0,26), procalcitonina (p=0,85), lactato (p=0,13), albúmina (p=0,36), ventilación mecánica y el tiempo de estancia hospitalaria no tuvieron asociación a la mortalidad en los pacientes que no usaron antibioticoterapia empírica.

TABLA 2. Análisis de regresión logística binaria de pacientes con sepsis por SARS-CoV-2 que no recibieron antibioticoterapia empírica.

Variable	Sobrevivientes (29)	No Sobrevivientes (21)	p valor
Edad, media (DE ^a), años	51,62(15,25)	56,76 (15,26)	0,26
Comorbilidades (%)			0,56
No comorbilidades	17 (58,6 %)	12(57,1 %)	
Hipertensión	1(3,4 %)	1(4,8 %)	
Diabetes	6(20,7 %)	2(9,5 %)	
Hipertensión y diabetes	1(3,4 %)	3(14,3 %)	
Obesidad	2 (6,9 %)	0	
Enfermedad renal crónica	1(3,4 %)	0	
Otras	1(3,4 %)	3(14,3 %)	
Infecciones bacterianas secundarias (%)			0,24
No	23 (79,3 %)	18 (85,7 %)	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3 (10,3 %)	1(4,8 %)	
Leucocitos, media (DE), (x10 ⁹ /L)	9 235 (4 245)	13 444 (5 115)	0,26
Procalcitonina, media (DE), ng/ml	0,30(0,53)	0,33(0,24)	0,85
Lactato, media (DE), mmol/L	1,58 (0,98)	2,01(0,78)	0,13
Albúmina, media (DE), g/dL	3,47(0,38)	3.36(0,44)	0,36
PaO ₂ /FiO ₂ , media (DE), mmHg	149(65,69)	98(52,69)	0,01 ^b
Ventilación mecánica, n=13 (%)	9/13(69 %)	4/13(31 %)	0,28
Días libres de ventilación mecánica, media (DE)	7,25(6,63)	3(2)	0,30

^aDE=Desviación Estándar.

^bRR=0,98 IC95% 0,97-0,99

La Tabla 3 muestra los resultados del análisis bivariado con regresión logística binaria de los pacientes con sepsis por SARS CoV-2 que usaron antibioticoterapia empírica, de los cuales 28 pacientes sobrevivieron y 24 no sobrevivieron. Evaluando el efecto independiente de cada variable en la mortalidad de los pacientes que recibieron antibioticoterapia empírica, sólo las variables de PaO2/FiO2 y tiempo de estancia hospitalaria se asociaron a mortalidad.

En el PaO2/FiO2 (B= -0,14 Error Estándar=0,006 p=0,012 RR=0,98 IC 95% 0,97-0,99) se pudo observar que a menor PaO2/FiO2 mayor mortalidad.

En los pacientes que usaron antibioticoterapia empírica, el tiempo de hospitalización fue menor en los que no sobrevivieron (media de 11 días), comprobando una relación inversa entre el tiempo de estancia hospitalaria y la mortalidad (B= -0,14 p=0,00 RR:0,87 IC95% 0,81-0,93), indicando que a menor tiempo de hospitalización mayor mortalidad con probabilidad del 39 % (R2 de Nagelkerke=0,39).

Las otras variables como edad (p=0,58), comorbilidades (p=0,12), infecciones bacterianas secundarias (p=0,33), leucocitosis (p=0,89), procalcitonina (p=0,25), lactato (p=0,45), albúmina (p=0,42) y la ventilación mecánica no estuvieron asociadas a mortalidad en los pacientes que usaron antibioticoterapia empírica.

La Tabla 4 se muestra el análisis de regresión de COX, se observan que las variables predictoras de mortalidad son: antibioticoterapia empírica, PaO2/FiO2, días libres de ventilación mecánica y edad. (p=0,00).

El uso de antibioticoterapia empírica tuvo un factor de riesgo de mortalidad (p= 0,043 HR: 1,9 IC 95% 1,023-3,907). Respecto al PaO2/FiO2 (media=130 mmHg) se observó que por cada 1mmHg que disminuya, la mortalidad incrementa en un 1 % (B= -0,06 SE 0,03 p=0,035 HR 0,99 IC 95% 0,98-1,00). Referente a los días libres de ventilación mecánica (media=10,5 días) por cada día que aumenten, la mortalidad reduce en un 11 % (B= -0,12 SE 0,03 p=0,00 HR 0,89 C 95% 0,84-0,94). En cuanto a edad (media=56,7 años) por cada año que aumente, la mortalidad incrementa un 3 % (B= 0,03 SE 0,03 p=0,03 HR 1,03 CI 95% 1,003 -1,051).

Tabla 4. Modelo multivariado de regresión de Cox para estimar la mortalidad en pacientes con sepsis por SARS-CoV-2.

Variable	HR ^a (IC 95%)	P value
Antibioticoterapia empírica	1,9 (IC 95% 1,023-3,907)	0,043
Pao2/Fio2, mmHg	0,99 (IC 95% 0,98-0,99)	0,035
Días libres de ventilación mecánica	0,89 (IC 95% 0,84-0,94)	0,000
Edad	1,03 (IC 95% 1,003-1,051)	0,029

^aHR=Hazard Ratio.

Tabla 3. Análisis de regresión logística binaria de pacientes con sepsis por SARS-CoV-2 que recibieron antibioticoterapia empírica.

Variable	Sobrevivientes (28)	No Sobrevivientes (24)	p valor
Edad, media (DE ^a), años	56,46 (12,26)	63,21(15,17)	0,58
Comorbilidades (%)			0,12
No comorbilidades	14(50 %)	17(70,8 %)	
Hipertensión	4(14,3 %)	4(16,7 %)	
Diabetes	3(10,7 %)	1(4,2 %)	
Hipertensión y diabetes	4(14,3 %)	1(4,2 %)	
Enfermedad renal crónica	1(3,6 %)	0	
Otros	2(7,1 %)	1(4,2 %)	
Infecciones secundarias (%)			
No	22(84,3 %)	19(79,2 %)	0,33
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2(7,7 %)	2(8,3 %)	
Leucocitos, media (DE), (x10 ⁹ /L)	15 026(16 801)	14 571(4 812)	0,89
Procalcitonina, media (DE), ng/ml	3,02(7,51)	0,47(1,21)	0,25
Lactato, media (DE), mmol/L	1 646(0,97)	1.83(0,73)	0,45
Albúmina, media (DE), g/dL	3,23(0,47)	3,12(0,49)	0,42
PaO2/FiO2, media (DE), mmHg	166(109,49)	94(46,6)	0,01 ^b
Ventilación mecánica, n=20 (%)	10/20(50 %)	10/20(50 %)	0,28
Días libres de ventilación mecánica (DE)	10(16,51)	2,2(1,14)	0,10
Tiempo de estancia hospitalaria, media (SD), días	23,82(15,23)	11(7,08)	0,00 ^c

^aDE=Desviación estándar.

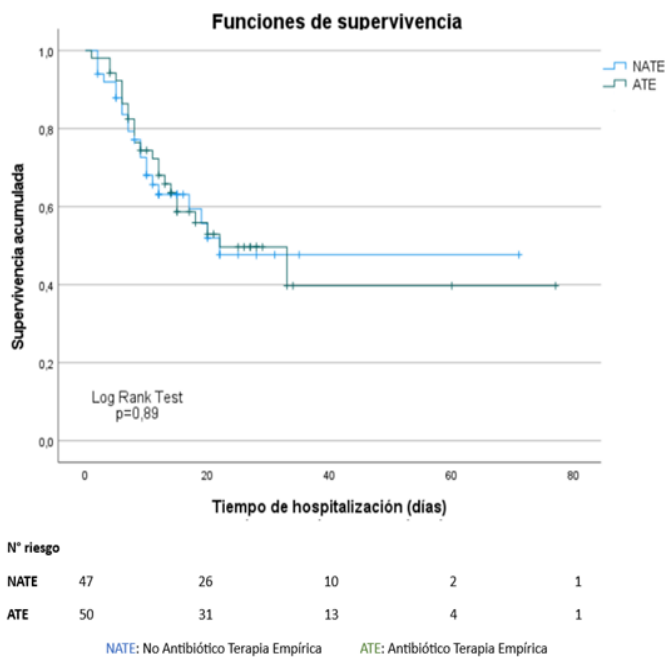
^bRR=0,98 IC95% 0,97 -0,99

^cRR=0,86 IC95% 0,79-0,94

El análisis multivariable con regresión de Cox muestra la supervivencia con el modelo de predictores de mortalidad propuestos: Uso de antibioticoterapia empírica, PaO2/Fio2, días libres de ventilador mecánico y edad, donde se evidencia que existe una mayor sobrevida en el grupo que recibió antibioticoterapia empírica (p<0,01).

Sin embargo, al analizar el efecto independiente del uso de antibioticoterapia con el análisis de supervivencia Kaplan Meier, figura 2 se observa que el grupo que recibió antibioticoterapia empírica tuvo un tiempo de supervivencia de 39,3 días (IC 95% 27,8-50,8) y el grupo que no recibió antibioticoterapia empírica tuvo un tiempo de supervivencia de 39,4 días (IC 95% 29,47-49,34), no existiendo diferencias entre ambos grupos (Log Rank Test $p=0,89$).

FIGURA 2: Supervivencia con regresión de Cox de pacientes con sepsis por SARS-CoV-2.



DISCUSIÓN

En el estudio se observó que no hay diferencias significativas en la mortalidad entre ambos grupos, correspondiendo (21/50) a quienes no recibieron antibióticos y (24/52) a quienes recibieron antibióticos. De igual manera los resultados del estudio de Buetti et al. (2021) informaron que la mortalidad fue similar entre el grupo de pacientes con COVID-19 que no recibieron antibióticos (24 %) frente al grupo de pacientes que sí lo recibieron (26 %) (13). Zhou et al. (2020) tampoco encontraron diferencias significativas en la mortalidad entre pacientes que recibieron antibióticos y pacientes que no recibieron antibióticos ($p = 0,15$) (14). A pesar de ello, se debe considerar qué variables confusoras no controladas como la atención prehospitalaria, comorbilidades, edad avanzada, entre otros, pueden afectar la proporción de estos resultados.

Nuestro estudio muestra que tan solo el 17,3 % de los pacientes que recibieron antibioticoterapia tuvieron una infección bacteriana secundaria, de los cuales 11,5 % fueron causadas por *Acinetobacter baumannii complex*. Asimismo, la revisión sistemática de Langford B, et al. (2021), mostró que los datos agrupados de todos los estudios que informaron sobre

infecciones bacterianas tuvieron una prevalencia de sólo el 8,6 % en 31 estudios (15). Vaughn, et al. (2021), en su estudio de cohorte informaron que las infecciones bacterianas de inicio en la comunidad ocurrieron en el 4,9 % (47/965) de los pacientes que recibieron antibioticoterapia empírica temprana (16).

Estos hallazgos ponen en entredicho la necesidad sistemática del uso de antibioticoterapia empírica en casos de pacientes con COVID-19 en áreas críticas. Algunas razones que sustentan este hecho es que en la mayoría de los casos la sospecha clínica se basa en datos inespecíficos como fiebre o leucocitosis, los cuales no confirman por sí solos una infección bacteriana, aunado a que los cultivos microbiológicos tardan días en confirmar un agente, mientras que la antibioticoterapia se inicia de forma temprana. Por otro lado, el daño pulmonar causado por el virus puede generar síntomas similares a una bacteriemia, llevando a sobrediagnosticar infecciones. Además, existe tendencia a medicar demasiado en los cuadros severos, prescribiendo antibióticos de manera rutinaria, aunque no existan claros signos de coinfección. El uso indiscriminado de antibióticos aumenta el riesgo de resistencias y efectos adversos, sin un claro beneficio cuando la coinfección es poco frecuente (17).

De forma similar a los hallazgos del presente estudio, Alharty et al. (2021) reportó que los patógenos aislados más comunes fueron: *Acinetobacter baumannii* y *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. (18) No es sorprendente que estos gérmenes sean los más comunes, dado que tanto *A. baumannii* y *S. aureus* son patógenos multirresistentes frecuentemente asociados a la microbiota de unidades de cuidados intensivos en el nosocomio donde se realizó el estudio (19). Al desarrollarse infecciones secundarias en pacientes críticos ventilados por largos períodos, los microorganismos nosocomiales adquiridos en unidades de cuidados intensivos tienden a ser los agentes etiológicos más encontrados.

La indicación de antibioticoterapia empírica estuvo motivada por el incremento de edad, aumento de los niveles de procalcitonina, incremento de los leucocitos, disminución de albúmina y el incremento del SOFA, mostrando diferencia significativa entre los grupos. Corroborando lo mencionado, el estudio de Martin AJ, et al. (2021) obtuvo que la procalcitonina tenía mayores niveles en los pacientes que recibieron antibióticos ($p < 0,01$) (20). Beovic B, et al. (2020) realizó una encuesta internacional denominada "Antibiotic prescribing practices in patients with covid-19", donde los marcadores de laboratorio importantes para iniciar antibioticoterapia empírica fueron niveles altos de procalcitonina y recuento de leucocitos elevado (21); dichos resultados obtenidos en la encuesta son confirmados por el presente estudio.

En cuanto a la variable SOFA, Liu D, et al. (2020), señala que una puntuación del score SOFA de dos o más, además de indicar presencia de sepsis, representa un incremento del riesgo de muerte dos a 25 veces en comparación con una puntuación SOFA menor a 2 (22). En el presente estudio, se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la puntuación SOFA (p -valor=0,022) entre los pacientes que recibieron

antimicrobianos y los que no los recibieron. La media de la puntuación SOFA fue mayor en los pacientes que recibieron antimicrobianos (4,13) en comparación con aquellos que no los recibieron (3,54). Esto sugiere que el uso de antimicrobianos puede estar asociado con una mayor gravedad de la disfunción orgánica.

Asimismo, se observó una diferencia estadísticamente significativa (p -valor=0.01) de los niveles de albúmina entre los grupos que recibieron antimicrobianos (3,17 g/dL) en comparación con los pacientes que no los recibieron (3,42 g/dL). Esto sugiere que el uso de antimicrobianos puede estar asociado con una disminución en los niveles de albúmina en pacientes críticamente enfermos. Adicionalmente, La diferencia estadísticamente significativa (p -valor=0,025) en los niveles de leucocitos entre los pacientes que recibieron antimicrobianos ($14\ 816 \times 10^9/L$) en comparación con los pacientes que no los recibieron ($11\ 002 \times 10^9/L$) sugiere que el uso de antimicrobianos puede estar asociado con un aumento en los niveles de leucocitos en pacientes con COVID-19.

En el presente estudio, se identificaron que los principales antibióticos utilizados en los pacientes fueron ceftriaxona (26 %), ceftazidima (3,8 %), piperacilina tazobactam (5,8 %) y meropenem (1,9 %). Al respecto, según un estudio realizado por Echevarría N, *et al.* (2021), se encontró que el 70 % de los pacientes hospitalizados por COVID-19 recibieron ceftriaxona, ya que se sospechaba la presencia de una sobreinfección bacteriana ⁽²³⁾. Mientras que, en una revisión sistemática realizada por Chedid M, *et al.* (2021), se observó que las fluoroquinolonas fueron los antibióticos más utilizados (56,8 %), seguidos de ceftriaxona (39,5 %) y azitromicina (29,1 %) ⁽²⁴⁾. Estos hallazgos destacan la frecuencia de uso de ceftriaxona en pacientes con COVID-19 y la elección de antibióticos con amplio espectro para abordar posibles infecciones bacterianas asociadas.

El predictor principal de mortalidad en ambos grupos fue el PaO₂/FiO₂. esto debido a que valores bajos de este marcador están asociados con una menor oxigenación y pueden indicar insuficiencia respiratoria y compromiso de múltiples órganos. De este modo, se determinó una diferencia estadísticamente significativa en los valores de PaO₂/FiO₂ entre los pacientes con COVID-19 que no recibieron terapia empírica y que sobrevivieron, en comparación con aquellos que no sobrevivieron (p -valor de 0.01). En este caso, la media de los valores de PaO₂/FiO₂ para los sobrevivientes fue de 149 mmHg, mientras que para los no sobrevivientes fue de 98 mmHg. Confirmando que a menor PaO₂/FiO₂ mayor mortalidad. En este sentido, Santus P, *et al.* (2020) en su estudio multicéntrico concluyó que un deterioro moderado (101-200 mm Hg) a grave (<100 mm Hg) en el PaO₂ / FiO₂ se asocia de forma independiente con un aumento de tres veces el riesgo de mortalidad hospitalaria ⁽²⁵⁾. Asimismo, Carrillo E, *et al.* (2021), luego del análisis multivariado consideró a la disminución del PaO₂/FiO₂ como factor independiente de mortalidad. (OR: 2,23; IC 95%: 1,07-4,63; p 0,031) ⁽²⁶⁾.

El tiempo de hospitalización fue mayor en pacientes que recibieron antibiótico terapia empírica (media de 17,9 días). Cabe precisar que el uso de antibióticos no fue la única ni necesariamente la causal de la mayor estancia. Es probable que aquellos con mayor gravedad al ingreso hayan recibido ambos tratamientos de forma simultánea, sin que uno sea consecuencia directa del otro. Respecto a este parámetro, el estudio multicéntrico de Martin AJ, *et al.* (2021) reportó que la duración media de la estancia hospitalaria fue de 6,5 días más en los pacientes que recibieron antibióticos ($p < 0,01$) ⁽²⁰⁾.

La procalcitonina fue indicador para la administración de antibióticos, mas no fue un predictor de mortalidad. Sin embargo, Surviving Sepsis Campaign (2021) recomienda no emplear procalcitonina como criterio para la administración de antibióticos, sugiriendo evaluación clínica, y solo, cuando se tenga alta sospecha de sepsis, se debe administrar antibiótico terapia lo más pronto posible ⁽²⁷⁾.

Por otro lado, el uso de la procalcitonina en los pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2, fue indicador relevante de sepsis, pues niveles superiores a 2 ng, sugiere que existe riesgo en la vida del paciente ante un posible shock séptico, empeorando el cuadro clínico del SARS-CoV-2. Es por esto que se iniciaba la búsqueda del foco infeccioso, así como el uso de antibióticos de amplio espectro con el fin de controlar las infecciones presentes en dichos pacientes hospitalizados, permitiendo que se puedan recuperar satisfactoriamente. Por otra parte, el recuento de leucocitos elevados también era un indicador que reforzaba las medidas tomadas ante un valor de procalcitonina mayor o igual a 2 ng.

Respecto al lactato, no se encontró que sea una variable predictora de mortalidad en los pacientes con sepsis por SARS-CoV-2 que recibieron antibioticoterapia empírica (RR 1,29, 95% CI 0,67-2,48). A diferencia de la revisión sistemática de Izcovich A, *et al.* (2020) donde niveles elevados de lactato representaron factores pronósticos de mortalidad en pacientes infectados por COVID-19. (OR 3,66, 95% CI; 2,26 - 5,94) ⁽²⁸⁾.

No obstante, en el manejo clínico de los pacientes el marcador de lactato fue un indicador de mejoría o del empeoramiento de los pacientes, debido al desequilibrio oxigenatorio que presentaron los pacientes con SARS-CoV-2 y a la sepsis concomitante que afectaba a dichos pacientes. Si bien es cierto, en nuestro estudio no se logró relacionar los niveles elevados del lactato con la mortalidad, coincidimos con la investigación de Izcovich A, *et al.* (2020), pues asociaron al lactato como un indicador clínico de mejoría o empeoramiento de los pacientes, permitiendo una mejor toma de decisiones en cuanto al uso de la antibiótico terapia.

En el análisis de supervivencia con regresión de Cox se puede observar los predictores de mortalidad que fueron, el uso de antibióticoterapia empírica, PaO₂/FiO₂, días libres de ventilador mecánico y edad, lo cuales tuvieron asociación con la mortalidad en los pacientes del estudio. Es decir que el uso de antibióticoterapia empírica tiene un riesgo de

mortalidad significativo con una disminución del PaO₂/FIO₂ por debajo de 130 mmHg, con menos de 10,5 días libres de ventilación mecánica y una edad mayor de 56,7 años. Sin embargo, al analizar el efecto de independiente del uso de antibiótico terapia empírica en la mortalidad con el análisis de Kaplan Meier no se encontró una diferencia estadísticamente significativa.

En el análisis de supervivencia se evaluó el efecto independiente de ventilación mecánica y no se encontró asociación con la mortalidad, pero cuando se analizó el efecto de múltiples variables como el uso de antibióticoterapia empírica, PaO₂/FIO₂, días libres de ventilador mecánico y edad tuvieron asociación con mortalidad en los pacientes del estudio. Es decir que el uso de antibióticoterapia empírica tiene un riesgo de mortalidad significativo con una disminución del PaO₂/FIO₂ por debajo de 130 mmHg, con menos de 10,5 días libres de ventilación mecánica y una edad mayor de 56,7 años. Al respecto, Goncalves A, et al. (2020), encontró una tasa de mortalidad hospitalaria significativamente mayor en pacientes que recibieron antibióticos en comparación con los que no recibieron ($p < 0,0001$)⁽²⁹⁾.

Albitar O, et al (2020) y Ruan Q, et al (2020), reportaron que la edad avanzada fue factor de riesgo para la mortalidad en pacientes con COVID-19 (30,31). Zhou F, et al. (2020) su estudio de cohorte mostró que existe un aumento de probabilidad de muerte intrahospitalaria asociadas con edad avanzada (1,10, CI 95% 1,03-1,17, $p = 0,0043$).⁽¹⁴⁾ Es así que este estudio muestra nuevas variables predictoras de mortalidad como días libres de ventilación mecánica en conjunto con la antibioticoterapia empírica, edad y el PaO₂/FIO₂.

En el presente estudio, la principal limitación fue el número de pacientes que se obtuvieron de un solo hospital, esto proporcionó una muestra reducida, por ello se recomienda realizar estudios multicéntricos para contar con mayor población.

Los hallazgos del presente estudio sugieren que se debe reconsiderar el uso generalizado de antibióticos en pacientes con sepsis por SARS-CoV-2, dado que su uso de manera indiscriminada puede contribuir al riesgo de generar no solo efectos adversos en los pacientes sino también resistencias antibióticas, sin que exista un claro beneficio cuando la coinfección bacteriana es poco común. Por lo tanto, se requiere un enfoque más prudente basado en la evaluación clínica individual de cada paciente y los indicadores de gravedad, para determinar con mayor precisión aquellos casos.

En el estudio existen discrepancias, lo que no permite concluir de manera definitiva si existen diferencias significativas en la mortalidad entre el grupo que recibió antibioticoterapia y el grupo que no la recibió. En tal sentido, se recomienda realizar investigaciones adicionales para obtener conclusiones más sólidas en relación con este aspecto. Sin embargo, las coinfecciones bacterianas fueron poco frecuentes, en pacientes que recibieron antibióticos. Además, la asociación encontrada

entre el uso de antimicrobianos y la disminución de los niveles de albúmina, incremento de leucocitos y puntuaciones SOFA requieren un mayor estudio para comprender mejor sus implicaciones clínicas.

Conflicto de intereses: No se tiene conflicto de interés por parte de los autores.

Financiamiento: Autofinanciamiento.

Contribuciones de autoría: MSA y CCL participó en la conceptualización, investigación, metodología, recursos y redacción del borrador original. MRJ, CVM, CVY FRAG y MPJ participó en la conceptualización, investigación, metodología, recursos y redacción del borrador original.

Todos los autores aprobaron la versión final del manuscrito.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- World Health Organization [Internet]. 1.COVID-19 cases. WHO COVID-19 dashboard. Datadot [Citado el 11 de noviembre del 2023]. Disponible en: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases>
- Tufan Z, Kayaaslan B, Mer M. COVID-19 and Sepsis. Turk J Med Sci. 2021 Dec 17;51(SI-1):3301-3311. doi: 10.3906/sag-2108-239.
- Abu-Rub LI, Abdelrahman HA, Johar A-RA, Alhussain HA, Hadi HA, Eltai NO. Antibiotics Prescribing in Intensive Care Settings during the COVID-19 Era: A Systematic Review. Antibiotics 2021;10:935. Doi:10.3390/antibiotics10080935.
- Al-Hadidi SH, Alhussain H, Abdel Hadi H, Johar A, Yassine HM, Al Thani AA, et al. The Spectrum of Antibiotic Prescribing During COVID-19 Pandemic: A Systematic Literature Review. Microb Drug Resist. 2021 Dec;27(12):1705-1725. doi: 10.1089/mdr.2020.0619.
- Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Intensive Care Med 2020;46:854–87. Doi:10.1007/s00134-020-06022-5.
- Pei L, Zhang S, Huang L, Geng X, Ma L, Jiang W, et al. Antiviral agents, glucocorticoids, antibiotics, and intravenous immunoglobulin usage in 1142 patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. Pol Arch Intern Med. 2020 Sep 30;130(9):726-733. doi: 10.20452/pamw.15543.
- Liu C, Wen Y, Wan W, Lei J, Jiang X. Clinical characteristics and antibiotics treatment in suspected bacterial infection patients with COVID-19. Int Immunopharmacol. 2021 Jan;90:107157. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107157
- Checklists [Internet]. STROBE. [citado el 17 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.strobe-statement.org/checklists/>
- ICMJE[Internet]. Preparing a Manuscript for Submission to a Medical Journal n.d. Icmje.org. [citado el 17 de marzo del 2024]. Disponible en: <https://www.icmje.org/recommendations/browse/manuscript-preparation/preparing-for-submission.html>
- Instituto Nacional de Salud. PRISA [Internet]. Antibióticoterapia empírica asociado a mortalidad a los 28 días en pacientes con sepsis por sars cov2 - Búsqueda de proyectos de investigación en salud - prisa n.d. [Citado el 17 de marzo del 2024]. Disponible en: <https://prisa.ins.gob.pe/index.php/acerca-de-prisa/busqueda-de>

- proyectos-de-investigacion-en-salud/1412-antibiotico-terapia-empirica-asociado-a-mortalidad-a-los-28-dias-en-pacientes-con-sepsis-por-sars-cov2.
11. Leekha S, Terrell CL, Edson RS. General Principles of Antimicrobial Therapy. *Mayo Clin Proc* 2011;86:156–67. Doi: 10.4065/mcp.2010.0639.
 12. Bailar JC, Mosteller F. Guidelines for statistical reporting in articles for medical journals. Amplifications and explanations. *Ann Intern Med* 1988;108:266–73. Doi: 10.7326/0003-4819-108-2-266.
 13. 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:e148–9. Doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.004.
 14. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet* 2020;395:1054–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
 15. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Soucy J-PR, Westwood D, et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2021;27:520–31. Doi: 10.1016/j.cmi.2020.12.018.
 16. Vaughn VM, Gandhi TN, Petty LA, Patel PK, Prescott HC, Malani AN, et al. Empiric Antibacterial Therapy and Community-onset Bacterial Coinfection in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Multi-hospital Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2021;72:e533–41. Doi: 10.1093/cid/ciaa1239.
 17. Daria S, Islam MdR. Indiscriminate Use of Antibiotics for COVID-19 Treatment in South Asian Countries is a Threat for Future Pandemics Due to Antibiotic Resistance. *Clin Pathol* 2022;15:2632010X221099889. Doi: 10.1177/2632010X221099889.
 18. Alharthy A, Aletreby W, Faqihi F, Balhamar A, Alaklobi F, Alanezi K, et al. Clinical Characteristics and Predictors of 28-Day Mortality in 352 Critically Ill Patients with COVID-19: A Retrospective Study. *J Epidemiol Glob Health* 2021;11:98–104. Doi:10.2991/jeqh.k.200928.001.
 19. Aguilar-Gamboa FR, Aguilar-Martinez SL, Cubas-Alarcón DM, Coaguila-Cusicanqui LÁ, Fernández-Valverde DA, Mario Cecilio MM, et al. Portadores de bacterias multirresistentes de importancia clínica en áreas críticas (UCI-UCIN) de un hospital al norte del Perú. *Horiz Méd [Internet]* 2016 [Citado el 17 de marzo del 2024];16:50–7. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-558X2016000300008
 20. Martin AJ, Shulder S, Dobrzynski D, Quartuccio K, Pillinger KE. Antibiotic Use and Associated Risk Factors for Antibiotic Prescribing in COVID-19 Hospitalized Patients. *J Pharm Prac* 2023;36:256–63. Doi: 10.1177/08971900211030248.
 21. Beović B, Doušak M, Ferreira-Coimbra J, Nadrah K, Rubulotta F, Belliato M, et al. Antibiotic use in patients with COVID-19: a “snapshot” Infectious Diseases International Research Initiative (ID-IRI) survey. *J Antimicrob Chemother* 2020;75:3386–90. Doi:10.1093/jac/dkaa326.
 22. Liu D, Wang Q, Zhang H, Cui L, Shen F, Chen Y, et al. Viral sepsis is a complication in patients with Novel Corona Virus Disease (COVID-19). *Med Drug Discov*. 2020;8:100057. Doi:10.1016/j.medidd.2020.100057.
 23. Echevarría-Castro N, García DR, Rivers MT, Rondán-Guerrero P, García-Rojas F, Taype-Rondan A. Tendencias en el uso de fármacos para la COVID-19 durante la primera ola de la pandemia en un hospital de Lima, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* 2021;608–14. Doi: 10.17843/rpmesp.2021.384.8820.
 24. Chedid M, Waked R, Haddad E, Chetata N, Saliba G, Choucair J. Antibiotics in treatment of COVID-19 complications: a review of frequency, indications, and efficacy. *J Infect Public Health* 2021;14:570–6. Doi: 10.1016/j.jiph.2021.02.001.
 25. Santus P, Radovanovic D, Saderi L, Marino P, Cogliati C, Filippis GD, et al. Severity of respiratory failure at admission and in-hospital mortality in patients with COVID-19: a prospective observational multicentre study. *BMJ Open* 2020;10:e043651. Doi: 10.1136/bmjopen-2020-043651.
 26. Carrillo Alcalá ME, Minaya Saiz J. Atención a pacientes COVID-19 durante la primera ola de la pandemia en un hospital de media estancia. Variables asociadas con mortalidad en ingresados en situación aguda. *Revista Española de Geriatria y Gerontología* 2021;56:334–42. Doi: 10.1016/j.regg.2021.05.006.
 27. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Critical Care Med* 2021;47:1181–247. Doi: 10.1007/s00134-021-06506-y.
 28. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, Lavena Marzio MA, Agnoletti C, Bengolea A, et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PLoS ONE* 2020;15:e0241955. Doi: 10.1371/journal.pone.0241955.
 29. Goncalves Mendes Neto A, Lo KB, Wattoo A, Salacup G, Pelayo J, DeJoy R, et al. Bacterial infections and patterns of antibiotic use in patients with COVID-19. *J Med Virol* 2021;93:1489–95. Doi: 10.1002/jmv.26441.
 30. Albitar O, Ballouze R, Ooi JP, Sheikh Ghadzi SM. Risk factors for mortality among COVID-19 patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;166:108293. Doi: 10.1016/j.diabres.2020.108293.
 31. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, 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;46:846–8. Doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.