



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

CARACTERISTICAS CLINICAS, BIOQUIMICAS Y SU RELACION CON LA MORTALIDAD DE LOS PACIENTES
INGRESADOS POR INFECCION POR COVID-19 EN TERAPIA INTENSIVA

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA CRITICA

PRESENTA:
ANABELL LUCIA VILCHEZ LOPEZ

TUTOR
DR. ALFONSO CHAVEZ MORALES
JEFE TERAPIA INTENSIVA

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MEXICO, FEBRERO 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

TÍTULO

Características clínicas, bioquímicas y su relación con la mortalidad de los pacientes ingresados por Infección por COVID-19 en Terapia Intensiva.

AGRADECIMIENTOS

- **A Dios todopoderoso, siempre presente en los momentos más difíciles**
- **A mi familia por su apoyo constante e incondicional**
- **Al Dr. Alfonso Chavez, por su paciencia y su disposición permanente a transmitir sus conocimientos.**
- **A médicos adcritos y compañeros de residencia, de los que aprendí el valor del trabajo en equipo.**

ÍNDICE

Título.....	2
Agradecimientos	3
Índice.....	4
Resumen.....	6
Antecedentes.....	8
Planteamiento del problema.....	18
Justificación e Hipótesis.....	19
Objetivos.....	20
Metodología.....	21
Resultados.....	34
Discusión de resultados.....	42
Conclusiones.....	46
Referencias bibliográficas.....	47

Of. No. DECS/JPO-642-2020
Ciudad de México a 28 de octubre del 2020

Dra. Anabell Lucía Vélchez López
Servicio de Terapia Intensiva Central
P R E S E N T E

Hacemos de su conocimiento que con esta fecha el Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes dictaminó la última versión de su Protocolo Titulado: **Características clínicas, bioquímicas y su relación con la mortalidad de los pacientes ingresados por infección COVID-19 en terapia intensiva**",(415-198/20) como:

APROBADO

En caso de que su protocolo tenga el dictamen de aprobado cuenta con el siguiente número de registro:

DECS/JPO-CT-642-2020

En el caso de que su protocolo tenga dictamen de **CONDICIONADO A CORRECCIONES**, éste **NO** cuenta con número de registro y debe realizar las correcciones que se enlistan en los puntos que integran la tabla adjunta a este documento para su consideración y en su caso, aprobación definitiva y asignación de número de registro. Si su protocolo tiene dictamen de **RECHAZADO**, este ya no podrá ser evaluado por este comité y no se le asignará ningún número de registro.

Deberá entregar la respuesta a las **CORRECCIONES** en un tiempo de 15 a 30 días vía correo electrónico y de forma impresa, a partir de la fecha de este oficio. Cabe mencionar que de no entregarlo como se indica, no será revisado por el **Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes** y su protocolo será cancelado.

Si su protocolo tiene dictamen de **APROBADO**, haga caso omiso de las indicaciones anteriores, ya que el mismo cuenta con número de registro. Así mismo deberá entregar por escrito el avance del protocolo cada **3 meses** a partir de la fecha en que fue aprobado y hasta obtener resultado de acuerdo a lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, de la Secretaría de Salud. **De no presentar los avances o resultados del proyecto, la Dirección de Educación y Capacitación en Salud se reserva el derecho de cancelar el registro del protocolo hasta la entrega de los mismos**

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E


Dra. Rocío Natalia Gómez López

Jefa de Posgrado
Presidenta del Comité

Ccp.- Acuse
ccgr



**DIRECCIÓN DE
EDUCACIÓN Y
CAPACITACIÓN EN SALUD**
www.dgms.salud.gob.mx

Dr. Balmis 148
Colonia Doctores
Cuauhtémoc 06720

Tel. +52 (55) 5004 3821
Com. +52 (55) 2780 2000



2020
LEONOR VICARIO

RESUMEN ESTRUCTURADO

Antecedentes. La enfermedad por Novel Coronavirus, golpeó a la ciudad de Wuhan, capital de la provincia de Hubei, en Diciembre del 2019, resultando en la expansión a nivel global de forma rápida de una enfermedad respiratoria aguda. Las manifestaciones clínicas varían desde síntomas leves hasta enfermedad grave que requiere ventilación mecánica e ingreso a Terapia Intensiva. A nivel mundial se han descritos algunas características clínicas y de estudios de laboratorio que han demostrado relación con la alta mortalidad de los pacientes que desarrollan la enfermedad grave, sin embargo, la caracterización de los pacientes críticos en México es escasa y la mortalidad de los mismos es alta en comparación con los estudios internacionales, por tanto las características de los pacientes varían así como el comportamiento ante la enfermedad. La identificación de estos factores de riesgo mejorarán el entendimiento de esta enfermedad así como se optimizará el manejo y utilización de recursos.

Objetivo. Definir las características clínicas, bioquímicas y relacionarlas con la mortalidad de los pacientes ingresados en Terapia Intensiva con diagnóstico de Infección por COVID-19.

Metodología. Se realizará un estudio retrospectivo de corte transversal a partir de casos de pacientes que ingresaron al Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” por COVID-19 en el periodo Abril – Julio de 2020 con diagnóstico de Infección por COVID-19. De los expedientes y el sistema electrónico intrahospitalario se obtendrá la siguiente información: edad, sexo, comorbilidades, presencia de fallas circulatoria y renal así como los días de ventilación mecánica. Se obtendrá los resultados de Dímero D, LDH, Ferritina, Troponinas y Linfocitos. Como objetivo secundario, se relacionarán los datos antes descritos con el riesgo

de mortalidad de los pacientes ingresados en Terapia Intensiva. Una vez capturada la información se realizará un análisis estadístico en SPSS v.25. para Windows.

Palabras clave: COVID-19, Terapia Intensiva, Predictores de mortalidad

1. ANTECEDENTES

Los patógenos emergentes y reemergentes son un verdadero desafío para la Salud Pública. Coronavirus son virus RNA, los cuales se encuentran distribuidos ampliamente entre los seres humanos y otros mamíferos así como algunas aves, y causan afectaciones respiratorias, hepáticas, gastrointestinales y neurológicas. (1)

Seis especies de Coronavirus son conocidos como causantes de enfermedad en los seres humanos, 4 de los cuales (229E, OC43, NL63, y HKU1) tienen prevalencia en seres humanos y pueden causar enfermedad leve, y los otros dos (SARS-CoV, MERS-CoV) están relacionados con enfermedad grave, e incluso fatal.

La enfermedad por Novel Coronavirus, golpeó a la ciudad de Wuhan, capital de la provincia de Hubei, en Diciembre del 2019, resultando en la expansión de una enfermedad respiratoria aguda, la cual la posteriormente fue denominada como enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID- 19). (2) Posteriormente dicha infección por COVID-19 se extendió a más de 80 países, de tal forma que fue declara como una emergencia de salud pública por la Organización Mundial de la Salud (OMS), y de implicaciones globales el 11 de Marzo del 2020. (3)

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19), incluyen desde enfermedad leve hasta neumonía severa, la cual puede evolucionar en una respuesta inflamatoria sistémica exagerada y en síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), falla orgánica y la muerte. (4) Los Centros para control y Prevención de Enfermedades Chino (CDC) reportan que de los casos confirmados el 80.9% fueron casos leves, 13.9% severos y 4.7% fueron casos críticos. De estos casos la tasa de letalidad fue 2.3%, con valores tan altos de hasta 49% en los pacientes críticos con falla respiratoria, choque séptico y falla orgánica múltiple. (5)

Una vez que el individuo se ha expuesto al virus, el período de incubación es alrededor de 14 días, con un período medio de incubación de 5.1 días.

El espectro de síntomas varía desde enfermedad leve hasta grave. La presentación clínica más frecuente y de mayor severidad es la neumonía, caracterizada inicialmente por fiebre, tos, disnea e infiltrados bilaterales en los estudios de imagen torácica. Así mismo se puede presentar síntomas sugestivos de afección de la vía aérea superior, mialgias, diarrea y alteraciones del gusto y del olfato. La disnea se presenta alrededor de 1 semana después del inicio de los síntomas. (11) Sin embargo, a pesar de la diversidad de síntomas, no son específicos de la infección por COVID-19, y el diagnóstico se deberá realizar el diagnóstico diferencial con otras infecciones virales respiratorias.

Los CDC de Estados Unidos reunieron un conjunto de síntomas asociados a la infección por COVID-19 en una serie de 370,000 casos confirmados (12), en el siguiente orden de frecuencia:

Tos	50%
Fiebre (subjetiva o mayor de 38°)	43%
Mialgia	36%
Cefalea	34%
Disnea	29%
Odinofagia	20%
Diarrea	19%
Nauseas/ Vómitos	12%
Alteración del gusto o del olfato, dolor abdominal y rinorrea	Menos del 10%

En los pacientes críticos, el curso clínico se caracteriza por falla respiratoria y necesidad de asistencia mecánica ventilatoria, así mismo la falla a múltiples órganos y las complicaciones derivadas de su estancia en Terapia Intensiva y el uso de dispositivos invasivos.

En los estudios retrospectivos de pacientes críticos, se ha observado un inicio de la sintomatología grave relativamente tarde (una media de 6.5 días), sin embargo hay reportes de casos con instauración de hasta 2 días posterior al inicio de los síntomas, de tal manera

que la insuficiencia respiratoria aguda que progresa a SDRA se reporta con el comportamiento más frecuente en los pacientes críticos, ameritando, la mayoría, ventilación mecánica con reportes que van desde el 30% hasta el 100% de los pacientes. (13)

Epidemiología

Las estadísticas en pacientes hospitalizados, cambian las proporciones de fatalidades y de pacientes críticos. En un estudio realizado en la ciudad de Nueva York, el sistema de salud reportó que el 24% de los pacientes hospitalizados murieron, y los que se encontraban ingresados en la Terapia Intensiva murieron el 60%. (6)

Los informes iniciales sugieren que el SARS coV-2 está asociado con una enfermedad grave que requiere cuidados intensivos en aproximadamente 5% de las infecciones documentadas. La atención de cuidados intensivos será un componente integral de la respuesta global a esta infección emergente.

En Junio, América Latina y El Caribe, reportaron más de 4 millones de casos confirmados, lo cual representa el 27% del total de defunciones por COVID-19 a nivel mundial. El número de casos en la región continúa creciendo debido a las limitaciones en los sistemas locales de salud, baja accesibilidad a los sistemas sanitarios y a la alta prevalencia de enfermedades crónicas. (7)

Al momento de elaboración de este documento, México reporta 54,666 fallecidos, representando una de las tasas más altas de mortalidad entre los países latinoamericanos. (8)

Fisiopatología

Existen múltiples reportes sobre los hallazgos histopatológicos encontrados a nivel pulmonar de los pacientes críticos con neumonía por COVID-19. La mayoría de los reportes de autopsias demuestran alteraciones en la membrana hialina y trombosis microvasculares sugestiva de una Síndrome de distrés respiratorio agudo temprano (SDRA) (fase exudativa, proliferativa y daño alveolar difuso). (9) Otros hallazgos incluyen neumonía bacteriana sobreagregada y neumonitis viral. Los hallazgos menos comunes incluyen fibrosis, depósitos amiloideos, y en menos frecuencia hemorragia alveolar y vasculitis.

Órganos a distancia también se encuentran comprometidos, y se ha demostrado la presencia del virus en ellos, ejemplo de ellos es la presencia de necrosis tubular aguda, y microangiopatía trombótica a nivel renal. (10)

Derivado de las alteraciones pulmonares descritas en estos pacientes, se producen alteraciones en el intercambio gaseoso, incluyendo cortocircuitos y ventilación de espacio muerto. Mientras los pacientes con falla respiratoria por COVID-19, pueden cumplir completamente con los criterios de Berlín, este síndrome en la mayoría de los pacientes se presenta de forma atípica y preservan de forma “relativa” la mecánica ventilatoria. La marcada disociación entre la mecánica ventilatoria y el intercambio gaseoso sugiere la posibilidad de afectación de los vasos pulmonares. (16)

Ventilación mecánica en pacientes COVID-19

Respecto a la ventilación mecánica, ésta se ha observado una duración relativamente prolongada, alrededor de 2 semanas. En un estudio retrospectivo italiano se observó que el nivel medio de PEEP fue de 14 cm/H₂O ([IQR] 12 a 16 cm/H₂O). El 90% de pacientes requirieron un FIO₂ > 0.5, y la mediana del índice de Pa/FIO₂ fue de 160. (13)

Las estrategias ventilatorias que deberán utilizarse para las diferentes fases de la neumonitis causada por COVID-19, aún no son claras. Se ha observado que en las fases iniciales (a como se describió anteriormente), se caracteriza por distensibilidades elevadas sin embargo con alvéolos poco reclutables (SDRA atípico o fenotipo L), mientras que en las fases tardías, la hipoxemia severa está asociada con baja distensibilidad y alta reclutabilidad (SDRA clásico o fenotipo H). (17,18) Sin embargo estas hipótesis siguen sin estar comprobadas por completo y por tanto las estrategias óptimas de ventilación mecánica basadas en ellas aún no están claras.

Mientras no haya datos claros, se prefiere continuar con estrategias de protección pulmonar. (13)

-Volumen corriente bajo: Para todos los pacientes que desarrollan SDRA por COVID-19, se recomienda como meta volumen corriente menor a 6ml/kg de peso predicho (rango de 4-8ml/kg). Con este volumen corriente, se deberá buscar como meta obtener Presión Plateau ≤30cms/H₂O. Este tipo de estrategia está demostrada en muchos estudios randomizados y

meta análisis en el estudio de SDRA, así mismo los cohortes de países como China, Italia y Estados Unidos durante esta pandemia, refuerza los beneficios de esta estrategia.

Si a pesar de esta estrategia se observan algunos efectos adversos como alteraciones ácido-base ($\text{pH} < 7.1$) o asincronías, se deberá valorar el uso de alternativas como la ventilación en decúbito prono. (19)

-Oxigenación: Las metas de oxigenación en los pacientes críticos deberían de ser similares a las de aquellos que no están ventilados (saturación de oxígeno entre 90-96%). Sin embargo en pacientes con COVID-19, algunos expertos usan metas de saturación de oxígeno periférica ligeramente superiores. El razonamiento para esta afirmación es que ésta puede reducir la frecuencia de los ajustes en el ventilador y por lo tanto se reduciría las entradas del personal de salud a la habitación del paciente, y por tanto se reduciría el riesgo de ellos de infectarse. (19). El Colegio mexicano de Medicina crítica recomienda una $\text{SaO}_2 > 88\%$ la primera hora, posteriormente la meta $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ será > 150 mmHg o su equivalencia en $\text{SaO}_2/\text{FiO}_2 > 190$ en las primeras seis horas. No se recomiendan descensos del FiO_2 mayores del 15% cada 15 minutos. (20)

-Frecuencia respiratoria: Se recomienda iniciar con una frecuencia de 15-20 respiraciones por minuto, con una meta inicial de $\text{PaCO}_2 < 50$.

-Flujo inicial: 60 L/min, y luego ajustarla para evitar la presencia de auto-PEEP y/o relación inversa (2:1). Rampa descendente.

-PEEP: El Colegio mexicano de Medicina crítica recomienda al iniciar la ventilación mecánica iniciar con valores de PEEP con niveles de 10 cmH₂O, buscando las metas de oxigenación antes mencionadas, sin embargo si en la primera hora no se logra llegar a estas metas, ellos recomiendan realizar un reto de PEEP con 15cm/H₂O para poder alcanzarlas. Si esta maniobra no mejora la oxigenación del paciente, sugieren evaluar ventilación en decúbito prono. La OMS no recomienda las maniobras de reclutamiento alveolar, salvo que se realice un monitoreo continuo del paciente dado el riesgo de barotrauma. (19)

Factores de riesgo para mortalidad

En los diferentes países y estudios, el factor que con mayor frecuencia se ha visto asociado al riesgo de morir es la edad. En dos cohortes retrospectivos chinos, el riesgo estaba aumentado en los mayores de 64 años. Así mismo reportes preliminares de Italia y Estados Unidos demuestran resultados similares.

Otros factores de riesgo asociados a mortalidad son: (13)

- Desarrollo de SDRA, particularmente ARDS severo y necesidad de apoyo mecánico ventilatorio.
- Presencia de comorbilidades (enfermedad pulmonar crónica, cardiopatía, hipertensión, diabetes y enfermedad renal crónica)
- Marcadores bioquímicos de inflamación o coagulación (por ejemplo aumento del Dímero D al ingreso, productos de degradación del fibrinógeno elevados, tiempo parcial de tromboplastina y tiempo de trombina prolongado)

-Obesidad

Las posibles asociaciones de multimorbilidad con la gravedad de la enfermedad y la mortalidad en pacientes con COVID-19 han recibido especial atención en México, ya que es uno de los países latinoamericanos con mayor prevalencia de enfermedades crónicas; El 19.0-25.5% de los adultos mexicanos tienen HTA, el 10.0% tiene diabetes y el 28.0% son obesos. (20)

Complicaciones:

Las complicaciones descritas en los pacientes en Terapia Intensiva son:

-SDRA: Es la complicación más importante y frecuente en este tipo de pacientes. En un estudio con 138 pacientes en Wuhan, China, se observó una frecuencia de hasta el 20%, con una mediana de inicio de 8 días posteriores al inicio de los síntomas. En el 12% de los pacientes se requirió el uso de ventilación mecánica.

-Complicaciones cardiovasculares: Dentro de esas complicaciones se incluyen arritmias, lesión cardíaca aguda y el choque. Se ha reportado una incidencia de hasta 17% en este tipo de pacientes. Así mismo series de casos en Estados Unidos reportan presencia de miocardiopatía en la tercera parte de los pacientes ingresados en UCI. (21)

-Complicaciones tromboembólicas: las complicaciones tromboembólicas como la embolia pulmonar y cerebral, así como infarto agudo de miocardio, son eventos descritos en los pacientes ingresados dado la tendencia observada a presentar coagulopatía. (22)

-Complicaciones inflamatorias: algunos pacientes con enfermedad severa, existe evidencia de laboratorio del desarrollo de respuesta inflamatoria exagerada, similar al síndrome de liberación de citocinas, que se caracteriza con fiebre persistente, marcadores inflamatorios elevados (Dímero D, ferritina), y citocinas proinflamatorias elevadas. Estas anormalidades de laboratorio se han visto asociadas con el aumento de la mortalidad en los pacientes críticos.

-Infecciones nosocomiales: No existen datos que relacionen el aumento de las infecciones nosocomiales en los pacientes con COVID 19, sin embargo al ser pacientes en ventilación mecánica con mayor día de estancia en Terapia Intensiva, el riesgo de adquirir infecciones es también elevado. En varios estudios se ha reportado una incidencia de sobreinfecciones bacterianas y fúngicas en el 8% de los pacientes ingresados en UCI. Incluso se ha descrito infección por aspergillosis en pacientes inmunocompetentes con SDRA y COVID 19. (23)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es el comportamiento clínico y bioquímico de los pacientes ingresados con diagnóstico de infección por COVID-19 en la Terapia Intensiva Central del Hospital General de México?

JUSTIFICACIÓN

En Diciembre del 2019 se describió el primer caso de neumonía causado por COVID-19. En Marzo se reportó el primer caso en la Ciudad de México de tal forma que en ese mismo mes se realizó la reconversión del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, como centro COVID de referencia. Nuestra unidad de Terapia Intensiva recibió el primer paciente crítico con este diagnóstico el 04 de Abril.

En el momento que iniciamos la atención de este tipo de pacientes, la evidencia científica disponible era escasa así como la calidad de la misma, sin embargo los pacientes se manejaron de acuerdo a la misma.

La población mexicana tiene características propias, de tal forma que los factores de riesgo y mal pronóstico descritos en estudios realizados en países europeos y en China, tienen una distribución diferente en nuestra población, por tanto el comportamiento de la enfermedad, pronóstico y mortalidad cambia drásticamente en México.

La correcta caracterización de los pacientes y factores de riesgo de progresión a cuadros graves ayudará en el presente y futuro a una mejor asistencia y control de la infección.

HIPÓTESIS

Los pacientes de Terapia Intensiva Central con diagnóstico de COVID-19 presentaron una mortalidad de hasta el 60% debido a la mala condición clínica y a los niveles elevados de Ferritina, Dímero D, Troponina, Fibrinógeno y linfopenia al momento de su ingreso.

OBJETIVOS

Objetivo general

Definir las características clínicas, bioquímicas y relacionarlas con la mortalidad de los pacientes ingresados en Terapia Intensiva con diagnóstico de Infección por COVID-19.

Objetivos específicos

- Establecer las características de los pacientes ingresados en Terapia Intensiva con diagnóstico de Infección por COVID-19
- Calcular la mortalidad de los pacientes ingresados en Terapia Intensiva con diagnóstico de infección por COVID-19
- Identificar los factores de riesgo asociados a la mortalidad de los pacientes ingresados con diagnóstico de Infección por COVID -19 en la Terapia Intensiva.
- Correlacionar la mortalidad con los niveles elevados de Ferritina, Dímero D, Fibrinógeno, Troponina y linfopenia al momento del ingreso a Terapia Intensiva.

METODOLOGÍA

Tipo y diseño de estudio

Estudio retrospectivo de corte transversal

Población

Todos los pacientes ingresados en el Servicio de Terapia Intensiva de la Torre quirúrgica unidad 310-E, con diagnóstico inicial de Infección por COVID-19. La población total fue de 173 pacientes.

Tamaño de la muestra

Se tomará como muestra todos los pacientes incluidos en la población de estudio.

Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Inclusión:

- Pacientes ingresados en el Servicio de Terapia Intensiva con diagnóstico operacional de Infección por COVID-19.
- RT-PCR Positiva para COVID
- Expediente clínico completo

Exclusión:

- Pacientes menores de 16 años

Eliminación:

- Tener expediente incompleto
- Resultado negativo para RT-PCR para detección de COVID-19

Definición de las variables**Independientes:**

- Edad
- Sexo
- Índice de masa corporal (IMC2)
- Hipertensión arterial sistémica
- Diabetes Mellitus
- Enfermedad Renal Crónica
- Falla circulatoria
- Falla renal
- Días de ventilación mecánica
- Días desde el inicio de los síntomas
- Días desde su ingreso a Urgencias
- Infecciones nosocomiales
- Linfocitos
- Dímero D
- Ferritina
- LDH

- Troponina I
- Fibrinógeno
- Creatinina

Dependientes:

- Mortalidad

Tabla de operacionalización de las variables

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Valores
Edad	Tiempo cronológico de vida cumplido	Cuantitativa continua	Numérica	17-90
Obesidad	Índice de masa corporal mayor de 30	cuantitativa	Numérica	IMC>26
Hipertensión arterial	Antecedente por historia clínica de elevación de Presión arterial sistémica mayor de 140/90 de forma sostenida con	cualitativa	Nominal	Sí/No

	o sin tratamiento farmacológico			
Diabetes Mellitus	Antecedente por historia clínica de alteración de la glicemia en ayunas mayor de 126mg/dl, o glicemia al azar mayor de 200mg/dl, o hemoglobina glicosilada mayor de 7mg/dl, con o sin tratamiento farmacológico	cualitativa	Nominal	Sí/No
Enfermedad renal crónica	Antecedente por historia clínica de disminución de tasa de filtración glomerular para la edad menor de 60ml/m ² /min de forma sostenida por	cualitativa	Nominal	Sí/No

	más de 3 meses			
Días de ventilación mecánica	Días acumulados desde el momento del inicio de la ventilación mecánica hasta la extubación exitosa	Cuantitativa discreta	Numérico	Mayor de 1
Falla circulatoria	Requerimientos de fármacos vasopresores para mantener presión arterial media mayor de 65mmHg	Cualitativa	Nominal	Sí/No
Falla renal	Injuria renal aguda en donde se encuentra un aumento de la creatinina sérica $\geq 0.3\text{mg/dl}$ o mayor, o disminución de la uresis $\leq 0.5\text{ml/kg/hr}$ durante 6 horas	Cualitativa	Nominal	Sí/No
Días desde el	Días desde que	Cuantitativa	Numérica	≥ 1

inicio de los síntomas	iniciaron los síntomas en el paciente hasta su ingreso a Terapia Intensiva	discreta		
Días desde su ingreso a urgencias	Días desde que el paciente fue ingresado en el servicio de Urgencias hasta su llegada a Terapia Intensiva	Cuantitativa discreta	Numérica	≥ 1
Infecciones sobreagregadas	Infecciones bacterianas agregadas al proceso de COVID durante su hospitalización clasificadas como: Neumonía bacteriana, Infección de vías urinarias, Bacteremia, Sepsis abdominal	Cualitativa	Nominal	Si/No
Linfocitos	Agranulocitos que	Cuantitativa	Numérico	≥ 1

	constituyen del 20 al 25% del total de la población de leucocitos circulantes	continua		
Dímero D	Producto de la degradación de la fibrina el cual sugiere fibrinólisis	Cuantitativa continua	Numérico	≥1
Ferritina	Principal proteína de almacenamiento de hierro en la sangra	Cuantitativa continua	Numérico	≥1
LDH	Enzima catalizadora de la reacción desde piruvato a lactato	Cuantitativa continua	Numérico	≥1
Troponina I	Marcador de necrosis miocárdica	Cuantitativa continua	Numérico	≥1
Fibrinógeno	Complejo polipeptídico que por acción enzimática se convierte en fibrina	Cuantitativa continua	Numérico	≥1
Creatinina	Compuesto orgánico derivado de la	Cuantitativa continua	Numérica	≥1

	degradación de la creatina y eliminado por los riñones			
--	--	--	--	--

6.1.Procedimiento

1. Una vez aprobado el protocolo, se revisarán los registros del censo de pacientes de la sala para identificar los casos que ingresaron al servicio de Terapia Intensiva por COVID-19 en el periodo de estudio.
2. Se solicitarán los expedientes a archivo clínico para obtener la información de interés; incluyendo, incluyendo exámenes de laboratorio los cuales se complementarán con la búsqueda en el sistema electrónico intrahospitalario.
3. De los expedientes se obtendrá la siguiente información de interés: edad, sexo, Presencia de sobrepeso/ obesidad, antecedente de Hipertensión arterial sistémica, Diabetes Mellitus y Enfermedad renal crónica. Se buscará la presencia de complicaciones como Falla circulatoria, falla renal y la necesidad de ventilación mecánica así como los días de ventilación, de acuerdo a la evolución clínica de los pacientes en su estancia en Terapia Intensiva. Se complementará con los resultados de laboratorio de Dímero D, Linfocitos, Ferritina, Troponina I, creatinina y LDH.

4. Una vez obtenida la información se realizará un análisis estadístico en SPSS como se describe a continuación y se presentarán los resultados en forma de tesis para la titulación de la Residente de Medicina Crítica Anabell Lucía Vílchez López.

6.2. Análisis estadístico

Se utilizará el paquete estadístico SPSS para el procesamiento de los datos, en el cual se realizará el análisis analítico.

El análisis analítico de corte transversal consistirá en la descripción de variables demográficas representadas en frecuencias y porcentajes para variables cualitativas nominales u ordinales. Se utilizarán medianas, desviación estándar, diferencia de medias con ANOVA, y análisis estructural.

Para el calcular de la mortalidad y su asociación con los factores de riesgo, se conocerá la fuerza de asociación mediante los OR de los factores de riesgo así como su valor predictivo positivo. Se realizará un análisis de regresión logística.

Se utilizarán tablas y gráficos para presentar la información.

2. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Cronograma de actividades															
	Mayo 2020			Junio – Julio 2020			Agosto 2020			Septiembr e Octubre 2020			Noviembre Diciembre 2020		
1.- Búsqueda bibliográfica	R	R	R												
2.- Diseño del protocolo				R	R	R									
3.- Aprobación del protocolo							P	P	P						
4.- Ejecución del protocolo y recolección de datos							p	p	P						
5.- Análisis de datos y elaboración de tesis										P	P	P			

R=realizado

P=pendiente

3. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

En caso de ser aprobado este protocolo, se llevará a cabo de acuerdo al marco jurídico de la Ley General en Salud que clasifica la investigación como **sin riesgo** por tratarse de un estudio observacional retrospectivo.

También, el estudio se apegará a los principios éticos para investigaciones médicas en seres humanos establecidos por la Asamblea Médica Mundial en la declaración de Helsinki (1964) y ratificados en Río de Janeiro (2014). Se toma en consideración la actualización de 2016 de la Declaración de Helsinki en donde se agregaron cláusulas sobre biobancos y manejo de datos.

Se hará uso correcto de los datos y se mantendrá absoluta confidencialidad de los mismos. No se requiere de consentimiento informado por tratarse de un estudio retrospectivo, en el cual no se captura nombre de los pacientes.

No existen aspectos de bioseguridad que considerar.

4. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

Dado que la literatura actual sobre COVID 19 es limitada en nuestro país, la realización de este estudio permitirá caracterizar a los pacientes críticos con esta infección de acuerdo a las condiciones de nuestra población, así mismo la asociación con los diferentes factores de riesgo descritos hasta este momento, lo que puede explicar la alta mortalidad de estos pacientes en Terapia Intensiva. El conocimiento y caracterización de

los pacientes permitirá mejorar la toma de decisiones y optimización de recursos para su manejo.

5. RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS)

Recursos materiales

- Se tiene acceso a los expedientes del hospital.

Recursos humanos

- Tesista: Anabell Lucía Vílchez López
- Investigador Principal y Director de Tesis: Anabell Lucía Vílchez López
- Asesor Metodológico: Alfonso Chávez Morales

Recursos financieros

- No se cuenta con recursos económicos para realizar este proyecto, ya que no ha sido sometido a convocatoria alguna para obtener fondos ni ha sido el proyecto financiado por entidades privadas ni públicas.

6. RECURSOS NECESARIOS

- Se requiere acceso a los expedientes de los pacientes que cumplan los criterios de selección.

- Se requiere de laptop, software, impresora, hojas, copias, lápices, borradores y carpetas, que serán proporcionados por el investigador.
- Cualquier gasto operativo que se genere será absorbido por los investigadores.

RESULTADOS

Datos demográficos:

Edad	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje valido
17	1	1.5	1.5
18	1	1.5	1.5
19	1	1.5	1.5
22	1	1.5	1.5
23	1	1.5	1.5
24	1	1.5	1.5
27	1	1.5	1.5
34	1	1.5	1.5
35	1	1.5	1.5
38	1	1.5	1.5
39	3	4.6	4.6
40	1	1.5	1.5
42	1	1.5	1.5
45	1	1.5	1.5
46	3	4.6	4.6

47	4	6.2	6.2
48	1	1.5	1.5
49	2	3.1	3.1
51	1	1.5	1.5
52	4	6.2	6.2
53	1	1.5	1.5
54	4	6.2	6.2
55	3	4.6	4.6
56	2	3.1	3.1
57	1	1.5	1.5
59	4	6.2	6.2
60	1	1.5	1.5
61	1	1.5	1.5
62	2	3.1	3.1
63	1	1.5	1.5
65	2	3.1	3.1
67	2	3.1	3.1
69	2	3.1	3.1
70	2	3.1	3.1
71	1	1.5	1.5
72	2	3.1	3.1
75	2	3.1	3.1
83	1	1.5	1.5

Total	65	100	100
--------------	-----------	------------	------------

Origen: Datos ficticios, solamente a modo de ilustración

Genero	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje valido
<i>Masculino</i>	48	73.8	73.8
<i>Femenino</i>	17	26.2	26.2
<i>Total</i>	65	100	100

Escolaridad	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje valido
<i>Analfabeta</i>	3	4.6	4.6
<i>Primaria</i>	25	38.5	38.5
<i>Secundaria</i>	27	41.5	41.5
<i>Universidad</i>	10	15.4	15.4
<i>Total</i>	65	100	100

Hipertensos	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje valido
<i>Si</i>	27	41.5	41.5

<i>No</i>	38	58.5	58.5
<i>Total</i>	65	100	100

Diabéticos **Frecuencia** **Porcentaje** **Porcentaje**
valido

<i>Si</i>	22	33.8	33.8
<i>No</i>	43	66.2	66.2
<i>Total</i>	65	100	100

ERC **Frecuencia** **Porcentaje**

<i>Si</i>	22	33.8
<i>No</i>	43	66.2
<i>Total</i>	65	100

Enfermedad autoinmune **Frecuencia** **Porcentaje**

<i>Si</i>	3	4.6
<i>No</i>	62	95.4
<i>Total</i>	65	100

Inmunocomprometidos **Frecuencia** **Porcentaje**

<i>Si</i>	4	6.2
<i>No</i>	61	93.8
<i>Total</i>	65	100

Tabaquismo **Frecuencia** **Porcentaje**

<i>Si</i>	20	30.8
<i>No</i>	45	69.2
<i>Total</i>	65	100

Alcoholismo **Frecuencia** **Porcentaje**

<i>Si</i>	6	9.2
<i>No</i>	59	90.8
<i>Total</i>	65	100

Enfermedad tiroidea **Frecuencia** **Porcentaje**

<i>Si</i>	2	3.1
<i>No</i>	63	96.9
<i>Total</i>	65	100

EPOC Frecuencia Porcentaje

<i>Si</i>	3	4.6
<i>No</i>	62	95.4
<i>Total</i>	65	100

cardiopatía Frecuencia Porcentaje

<i>Si</i>	1	1.5
<i>No</i>	64	98.5
<i>Total</i>	65	100

**Falla renal Frecuencia Porcentaje Porcentaje
valido**

<i>Si</i>	34	52.3	52.3
<i>No</i>	31	47.7	47.7
<i>Total</i>	65	100	100

**Falla pulmonar Frecuencia Porcentaje Porcentaje
valido**

<i>No</i>	2	3.1	3.1
<i>Si</i>	63	96.9	96.9

<i>Total</i>	65	100	100
--------------	----	-----	-----

Falla circulatoria **Frecuencia** **Porcentaje** **Porcentaje
valido**

<i>No</i>	16	24.6	24.6
<i>Si</i>	49	75.4	75.4
<i>Total</i>	65	100	100

Falla hematica **Frecuencia** **Porcentaje** **Porcentaje
valido**

<i>No</i>	60	92.3	92.3
<i>Si</i>	5	7.7	7.7
<i>Total</i>	65	100	100

Falla hepática **Frecuencia** **Porcentaje** **Porcentaje
valido**

<i>Si</i>	1	1.5	1.5
<i>No</i>	64	98.5	98.5
<i>Total</i>	65	100	100

Laboratorios	Rango estadístico	Mínimo estadístico	Máximo estadístico	Suma estadística	Media estadística
Dimero D	40559	1	40560	258641	3979.09
Ferritina	1406	94	1500	60231	926.63
DHL	4726	164	4890	46236	711.32
Fibrinogeno	1157	107	1264	43047.8	662.27
Mioglobina	1181	18.5	1200	24545.1	377.61
troponina	4604	00	4604	10306.5	158.56
Hemoglobina glucosilada	16.5	1.3	17.8	598.8	9.21
procalcitonina	236.95	0.05	237	455.52	7.00
Creatinina	24.46	0.34	24.8	148.43	2.28
Bilirrubina Total	13.97	0.23	14.2	70.13	1.07
Linfocitos	3.9	0.20	4.1	66.04	1.01

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La población adulta mayor, de sexo masculino y con presencia de enfermedades crónicas se encuentra en mayor riesgo de letalidad por COVID-19. Este estudio indica que entre los casos letales por COVID19 más del 50% son del sexo masculino y es común la presencia de comorbilidades, siendo la más reportada la de hipertensión. Estos resultados son consistentes con otros estudios reportados (3,4,6) y con la información reportada día a día por las salas situacionales. Por ello, es importante intensificar las medidas de contingencia en población con estas características y urge implementar medidas de prevención de contagio y agravamiento. La respuesta inmune innata y adaptativa desarrollada por el sexo femenino puede sugerirse como uno de los principales motivos de su menor infección por virus como el COVID-19(7). Sin embargo, aún no está claro como el sexo masculino está relacionado con la patogénesis por COVID-19 y es probable las múltiples investigaciones que se vienen desarrollando en todo el mundo nos ayude a entender este mecanismo. Por otro lado, en epidemias por otros coronavirus como el SARS y MERS también se observó mayor susceptibilidad de personas adultas mayores y con presencia de comorbilidades. Entre los mecanismos por los cuales se agrava la enfermedad con comorbilidades pre-existentes se mencionan procesos inflamatorios por la acumulación de células de respuesta inmune en tejidos metabólicos como el páncreas(8), el deterioro de la función de linfocitos y macrófagos(9) , disminución en el conteo de células CD3, CD4 y CD8 (10) . Más recientemente, se ha reportado que $CD3$ y $CD4 < 75$ cel/ul y troponina cardiaca > 0.05 ng/ml son predictores de mortalidad por COVID-19. Los mecanismos exactos aún son desconocidos y esperamos se vayan esclareciendo poco a poco. En este estudio la mayoría

de las referencias bibliográficas corresponde en su mayoría a reportes en China y los escasos reportes en otros países, como hemos observado en esta revisión son aún pobres. Este patrón es predecible, ya que mientras en China la curva de la epidemia ha disminuido, en otros países la curva aún no llega al pico. Los reportes de casos y otros estudios con COVID-19 con más y mejor entendimiento de la enfermedad irá apareciendo y publicándose en la últimas semanas y meses. Entre las limitaciones de este, reconocemos que podemos haber excluido artículos publicados en otras bases de datos. Otra limitación, corresponde a la heterogeneidad de los estudios, que podría estar relacionado con el diseño de los estudios y a la gran variación de los tamaños de muestra. Por otro lado, como se evidenció en la evaluación de calidad de los reportes de caso, no podemos determinar los tiempos adecuados de seguimiento, pero entendemos que esto forma parte de la pandemia. Por último, el trabajo solo reporta prevalencias y no medidas de asociación porque pocos estudios realizaron comparaciones con casos severos y no severos.

El inicio de la pandemia de COVID-19 ha supuesto la mayor sobrecarga aguda no planificada en la historia del Sistema Nacional de Salud. Ha obligado a los hospitales a reorganizar espacios y tareas, y a anular o demorar la mayoría de las actividades programadas. La elevada proporción de pacientes graves ha sobrepasado la capacidad de la mayoría de los hospitales. En este contexto, y sin experiencia previa con la enfermedad, es esencial conocer qué factores pronósticos permiten identificar precozmente a los pacientes con riesgo de mala evolución. Nuestro estudio demuestra que la edad, la presencia de cardiopatía y los niveles de LDH al ingreso se asocian a un riesgo elevado de muerte y explican una proporción elevada de los fallecidos. En la extensa literatura generada ya sobre COVID-19, se han identificado factores pronósticos de mala evolución y mortalidad. Una revisión de estudios

pronósticos demostró que la mayoría presentan limitaciones metodológicas³: excluyen una proporción significativa de pacientes que no alcanzan el evento resultado (muerte o alta), recogen variables en distintos momentos⁴, se basan en información del TAC de tórax (no siempre disponible al ingreso)^{5,6}, o incluyen variables de difícil obtención⁷. Desde las primeras series publicadas se evidenció que la edad avanzada y la comorbilidad conllevan mayor riesgo de mortalidad⁸⁻⁻⁻¹⁰. Un estudio en Wuhan encontró que la edad avanzada, puntuaciones elevadas de la escala SOFA y un dímero D elevado eran factores de riesgo de mortalidad¹¹. Otra serie de Wuhan encontró relación entre mortalidad y la comorbilidad, infección secundaria y reactantes elevados¹². Otros parámetros relacionados con el riesgo de muerte han sido niveles elevados de PCR⁹ o LDH^{4,10,13}, recuentos linfocitarios^{4,10} o plaquetarios¹⁴ bajos y baja SatO₂ al ingreso¹⁰. En nuestra cohorte confirmamos que la edad es un factor de riesgo muy poderoso. Aunque, al ingreso hospitalario, los niveles de dímero D estaban más elevados y la SatO₂ más baja en los pacientes que fallecieron, la diferencia no alcanzó la significación estadística. Sí se identificó el valor de LDH como una variable significativa. Los primeros estudios publicados constataron que las comorbilidades más frecuentemente asociadas a la enfermedad eran la hipertensión arterial, la diabetes y la cardiopatía¹¹. La enfermedad cardiovascular se asocia especialmente a un incremento de la mortalidad¹⁵. Como ha ocurrido en todas las series publicadas, en nuestros pacientes la causa más frecuente de muerte ha sido el síndrome de distrés respiratorio agudo. El daño miocárdico, con insuficiencia cardíaca y arritmias secundarias se han asociado a un aumento de mortalidad por COVID-19¹⁶, aunque en nuestra serie no hubo muertes por causa cardíaca. Nuestro estudio tiene varias fortalezas. Nuestra serie es altamente representativa, ya que incluye 17 de los 21 fallecimientos totales (80,9%) ocurridos en el área de cobertura

del hospital durante el período de estudio. Los datos fueron recogidos de forma prospectiva consecutiva, excluyendo solo 5 de los 101 pacientes por continuar ingresados. La mortalidad fue baja y no puede achacarse a que se ingresaran pacientes leves, ya que de los 290 pacientes con PCR-CoV-2 positiva atendidos en el hospital solo ingresaron el 34,4%, y el 29,2% precisó ingreso en UCI o en la unidad de cuidados intermedios, similar al 30% recientemente comunicado en una serie norteamericana¹⁷ e inferior a las primeras series publicadas en China⁴. La tasa de mortalidad en UCI también fue similar a otras reportadas previamente^{18,19} y muy inferior al 61,5% comunicado en una de las primeras series publicadas al inicio de la epidemia²⁰. La tasa de mortalidad de nuestro estudio es muy inferior a las primeras series publicadas en Wuhan¹¹ y similar a series chinas y americanas más recientes^{15,16,21}, aunque nuestros pacientes tenían una edad media más avanzada. Finalmente, pese al escaso número de fallecimientos que tuvimos, el modelo obtenido explica una amplia varianza (43,5%) de la mortalidad intrahospitalaria. Una de las principales limitaciones para establecer relaciones causales entre nuestras variables y la mortalidad, común a otras series publicadas, es la heterogeneidad de tratamientos empleados, consecuencia de la evolución de las recomendaciones. Por otro lado, es probable que próximamente un mejor acceso al diagnóstico y la aparición de tratamientos específicos efectivos pueda cambiar el perfil de la enfermedad favoreciendo el diagnóstico precoz y una mejor estratificación pronóstica.

CONCLUSIONES

Estudios establecen que la predisposición del desarrollo de la enfermedad y las complicaciones que pueden presentar dependen de factores presentes en la población y en las distintas regiones en las cuales son más prevalentes. Los síntomas más frecuentes encontrados en nuestra población fueron fiebre, anorexia y disnea. Los datos concuerdan en que la hipertensión arterial, EPOC, enfermedad cardiovascular, y diabetes pueden llegar a aumentar cuatro veces más el desarrollo de enfermedad grave y su ingreso a UCI con el posterior deceso en algunos casos. Otras enfermedades como el cáncer o enfermedades neurológicas también se ven presentes en los antecedentes de fallecidos por esta enfermedad.

La edad es otro factor predisponente de gran interés, pacientes con edad avanzada presentan un riesgo nueve veces mayor de fallecer durante su ingreso hospitalario. En lo referente a los valores paraclínicos al ingreso de pacientes a la unidad hospitalaria los datos obtenidos establecen una relación de mal pronóstico, la presencia de valores que exponen leucopenia (33.0% de los pacientes) y linfopenia (73.8% de los pacientes) no solo por el mal desarrollo de la enfermedad, si no por el aumento de coinfecciones hospitalarias.

Valores de LDH, PCR, coeficiente de variación del ancho de distribución de glóbulos rojos, BUN, albúmina, y bilirrubina directa también pueden identificar tempranamente el riesgo de desarrollar enfermedad grave por COVID-19 relacionándolos siempre con la presencia de edad avanzada y con una mayor mortalidad.

REFERENCIAS

1. Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., Niu, P., Zhan, F., Ma, X., Wang, D., Xu, W., Wu, G., Gao, G. and Tan, W., 2020. ***A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019.*** *New England Journal of Medicine*, 382(8), pp.727-733.
2. Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., Liu, L., Shan, H., Lei, C., Hui, D., Du, B., Li, L., Zeng, G., Yuen, K., Chen, R., Tang, C., Wang, T., Chen, P., Xiang, J., Li, S., Wang, J., Liang, Z., Peng, Y., Wei, L., Liu, Y., Hu, Y., Peng, P., Wang, J., Liu, J., Chen, Z., Li, G., Zheng, Z., Qiu, S., Luo, J., Ye, C., Zhu, S. and Zhong, N., 2020. ***Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China.*** *New England Journal of Medicine*, 382(18), pp.1708-1720.
3. European Society of Intensive Care Medicine and the Society of Critical Care Medicine, 2020. ***Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).*** *Critical Care Medicine*, 48(6), pp.e440-e469.
4. Potere, N., Valeriani, E., Candeloro, M., Tana, M., Porreca, E., Abbate, A., Spoto, S., Rutjes, A. and Di Nisio, M., 2020. ***Acute complications and mortality in hospitalized patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis.*** *Critical Care*, 24(1).

5. Wu Z, McGoogan JM. ***Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention.*** JAMA. 2020.
6. Petrilli, C., Jones, S., Yang, J., Rajagopalan, H., O'Donnell, L., Chernyak, Y., Tobin, K., Cerfolio, R., Francois, F. and Horwitz, L., 2020. ***Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study.*** BMJ, p.m1966.
7. Pablos-Méndez, A., Vega, J., Aranguren, F., Tabish, H. and Raviglione, M., 2020. ***Covid-19 in Latin America.*** BMJ, p.m2939.
8. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. 2020. ***Mexico - COVID-19 Overview - Johns Hopkins.*** [online] Available at: <<https://coronavirus.jhu.edu/region/mexico>> [Accessed 13 August 2020].
9. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, Liu S, Zhao P, Liu H, Zhu L, Tai Y, Bai C, Gao T, Song J, Xia P, Dong J, Zhao J, Wang FS. ***Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome.*** Lancet Respir Med. 2020;8(4):420. Epub 2020 Feb.

10. Urso, D., 2020. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Brief Report.** *Clinical Management Issues*, 14(1).

11. McIntosh K. (2020) **Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Clinical features.** En M.S. Hirsh (Ed), *Up ToDate*.

12. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. **Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69(24):759-765. Published 2020 Jun 19. doi:10.15585/mmwr.mm6924e2

13. Anesi G., (2020) **Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Critical care and airway management issues.** En S. Manaker (Ed), *Up ToDate*.

14. Goh KJ, Choong MC, Cheong EH, et al. **Rapid Progression to Acute Respiratory Distress Syndrome: Review of Current Understanding of Critical Illness from COVID-19 Infection.** *Ann Acad Med Singapore.* 2020;49(3):108-118.

15. Aly MH, Rahman SS, Ahmed WA, et al. **Indicators of Critical Illness and Predictors of Mortality in COVID-19 Patients.** *Infect Drug Resist.* 2020;13:1995-2000. Published 2020 Jun 26. doi:10.2147/IDR.S261159

16. Poor, H. D., Ventetuolo, C. E., Tolbert, T., Chun, G., Serrao, G., Zeidman, A., Dangayach, N. S., Olin, J., Kohli-Seth, R., & Powell, C. A. (2020). **COVID-19 critical**

illness pathophysiology driven by diffuse pulmonary thrombi and pulmonary endothelial dysfunction responsive to thrombolysis. Clinical and translational medicine, 10(2), e44. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/ctm2.44>

17. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, Camporota L., ***COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes?*** Intensive Care Med. 2020;46(6):1099. Epub 2020 Apr 14.
18. Gattinoni L, Quintel M, Marini JJ. ***"Less is More" in mechanical ventilation.*** Intensive Care Med. 2020;46(4):780. Epub 2020 Mar 11.
19. OMS. ***Guía para el cuidado crítico de pacientes adultos graves con coronavirus (COVID-19) en las américas.*** Versión Larga – V. Abril, 2020
20. Hernández-Vásquez, A., Azañedo, D., Vargas-Fernández, R. and Bendezu-Quispe, G., 2020. ***Association of Comorbidities With Pneumonia and Death Among COVID-19 Patients in Mexico: A Nationwide Cross-sectional Study.*** *Journal of Preventive Medicine and Public Health*, 53(4), pp.211-219.
21. Caforio A. L., ***Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Myocardial injury.*** En Donna Mancini (Ed). *Up ToDate*.

22. Cuker A., Peyvandi F., ***Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Hypercoagulability.***
En Lawrence LK Leung (Ed). *Up ToDate*.
23. Huang C, Wang Y, Li X, et al. ***Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China*** [published correction appears in Lancet. 2020 Jan 30;:]. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.