



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE**

**“Asociación entre la incidencia de fiebre con la mortalidad en
pacientes que presentan diagnóstico de neumonía por COVID-19 en el
brote epidémico de marzo 2020 en el Centro Médico Nacional “20 de
Noviembre”**

**TESIS QUE PRESENTA:
HAZAEI SÁNCHEZ ROSALES**

**PARA OBTENER LA SUBESPECIALIDAD EN:
MEDICINA CRÍTICA**

**TUTOR DE TESIS
DR ALBERTO HILARION DE LA VEGA BRAVO**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AUTORIZACIONES

DR. MAURICIO DI SILVIO LOPEZ
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”
ISSSTE

DR ALBERTO HILARIÓN DE LA VEGA BRAVO
PROFESOR TITULAR DE POSGRADO DE MEDICINA CRÍTICA
CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”
ISSSTE

DR ALBERTO HILARIÓN DE LA VEGA BRAVO
ASESOR DE TESIS
CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”
ISSSTE

DR. HAZAEL SÁNCHEZ ROSALES
MEDICO RESIDENTE DE MEDICINA CRÍTICA
CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”
ISSSTE

AGRADECIMIENTOS

ÍNDICE

TÍTULO	I
AUTORIZACIONES.....	III
AGRADECIMIENTOS	IV
ÍNDICE.....	V
ABREVIATURAS.....	VI
RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN.....	2
ANTECEDENTES	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	24
JUSTIFICACIÓN	25
HIPÓTESIS.....	26
OBJETIVOS.....	27
MATERIAL Y MÉTODOS.....	28
RESULTADOS	34
DISCUSIÓN.....	37
CONCLUSIONES.....	39
BIBLIOGRAFÍA.....	40
ANEXOS	48

ABREVIATURAS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
CMN	Centro Médico Nacional
ECA1/II	Enzima convertidora de angiotensina I/II
M	Membrana
MERS	Síndrome respiratorio agudo del Medio Oriente
PEEP	Presión positiva al final de la espiración
RNA	Ácido ribonucleico
S	Spike
SARS	Síndrome respiratorio agudo grave
SNC	Sistema Nervioso Central
UCIA	Unidad de Cuidados Intensivos Adultos

RESUMEN

Introducción: La fiebre en las unidades de cuidados intensivos es una entidad muy frecuente, y por ello se ha insistido en la importancia de brindar o no tratamiento, y en el impacto que genera de acuerdo con la patología que la provoca, así como en aspectos de gran relevancia como el aumento de la tasa metabólica y el excesivo consumo de oxígeno, aún no se define por completo si la fiebre es un factor relacionado con la mortalidad en estos pacientes.

Objetivo: Determinar la asociación entre la incidencia de fiebre con la mortalidad en pacientes que presentan diagnóstico de neumonía COVID-19 en el brote epidémico de marzo 2020 en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”.

Metodología: estudio retrospectivo, retrolectivo, longitudinal, descriptivo y observacional que se realizó en pacientes con neumonía por COVID-19, en pacientes que ingresaron por fiebre a la Unidad de Cuidados Intensivos Adultos del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” y pacientes sin fiebre.

Resultados: se analizaron 142 pacientes con infección por COVID 19, de los cuales 62 no tuvieron fiebre y 80 tuvieron fiebre al ingreso, edad promedio fue 52 años, >74%, los pacientes con fiebre tuvieron más casos de obesidad, así como cifras de presión arterial más elevadas, 27.5% padecían diabetes e hipertensión arterial sistémica y se confirma un valor de RR= 1.87 (IC 95%, 1.20-2.56) para tener mortalidad.

Conclusiones: Los pacientes que han tenido deterioro tórpido, acompañado de fiebre y que son candidatos al ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” se concluyó que existe asociación positiva de mortalidad.

Palabras clave: COVID 19, mortalidad, fiebre.

INTRODUCCIÓN

Los coronavirus (CoV), descubiertos en la década de los sesenta, son virus encapsulados que tienen uno de los genomas más grandes entre los virus ARN de cadena única y sentido positivo, con una longitud que oscila entre 26 y 32 kilobases. Estos virus pertenecen a la familia *Coronaviridae*, subfamilia *Orthocoronavirinae*, orden Nidovirales, y la familia *Coronaviridae* está constituida por cuatro géneros, llamados alfa, beta, delta y gammacoronavirus.^{1,2}

Los coronavirus producen patologías respiratorias, gastrointestinales, hepáticas y neurológicas³⁻⁵ y tienen una amplia distribución en la naturaleza, pudiendo afectar al ser humano y otras especies (aves y mamíferos, incluyendo murciélagos, felinos, roedores, ganado porcino).¹ Además del SARS-CoV-2, otros seis coronavirus infectan al ser humano: alfacoronavirus 229E y NL63, y betacoronavirus HKU1, OC43, coronavirus asociado al síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV) y coronavirus asociado al síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV).^{1,6}

El SARS-CoV se detectó en Guangdong, al sureste de China, y causó una epidemia entre 2002 y 2003. El cuadro inicial fue un síndrome viral, seguido por síntomas respiratorios (tos y disnea), y 20% de los casos se complicaron con SARS. Incluso, algunos pacientes presentaron fallo multiorgánico, llegando a reportarse una mortalidad de 10%.^{4,7}

El MERS-CoV se detectó por primera vez en Oriente Medio (Jordania y Arabia Saudí) en 2012, registrándose alrededor de 2500 casos confirmados y 858 muertes. El cuadro clínico se caracterizó por síndrome respiratorio que podía complicarse con SARS, síntomas gastrointestinales y falla renal. El MERS-CoV, originado en murciélagos de las especies *Pipistrellus* y *Perimyotis*, se transmitió al camello (reservorio intermedio) y, mediante transmisión zoonótica, al ser humano. Si bien en Arabia Saudí sucedió una importante transmisión nosocomial en diversos hospitales, en el brote de Corea del Sur durante 2015 la transmisión fue más eficiente entre personas.^{4,5,7}

Los coronavirus humanos (HCoV) son globalmente endémicos y causan de 10 a 30% de las infecciones respiratorias agudas en adultos; generalmente se comportaban como cuadros respiratorios leves hasta los brotes asociados al MERS-CoV y al SARS-CoV

1 y 2, los cuales produjeron una elevada mortalidad en poblaciones vulnerables como ancianos y personas inmunodeprimidas o con enfermedades graves, razón por la cual en 2017 la Organización Mundial de la Salud (OMS) incorporó estos agentes en su lista de Patógenos Prioritarios.^{4,5,7-9}

ANTECEDENTES

El 31 de diciembre de 2019, la Autoridad de Salud de China alertó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre varios casos de neumonía de etiología desconocida en la ciudad de Wuhan de la provincia de Hubei, en el centro de China. Los casos se habían informado desde el 8 de diciembre de 2019, y muchos pacientes trabajaban o vivían en el mercado mayorista local de mariscos de Huanan, aunque otros casos iniciales no estuvieron expuestos a este mercado.¹⁰ El 7 de enero, se identificó un nuevo coronavirus, originalmente abreviado como 2019-nCoV por la OMS; sin embargo, fue renombrado como coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) por el Grupo de Estudio Coronavirus; la enfermedad fue nombrada enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) por la OMS.¹¹

Epidemiología

Alrededor de 15 millones de personas en el mundo han sido diagnosticadas con COVID-19, y en México la cifra es de 257 mil casos confirmados (julio de 2020); esta difícil situación representa una carga importante para los sistemas de salud pública alrededor del mundo. Hasta el momento no existe vacuna ni medicamento específico que permitan combatir eficazmente la pandemia; es por ello que el estudio de las características de la población más vulnerable al contagio, así como de aquellos pacientes que han cursado con un peor escenario clínico y desenlace fatal, ofrece un parteaguas para identificar los factores que podrían ser pronósticos en lo que respecta al escenario clínico y el desenlace de la enfermedad.¹²

Las características más relevantes encontradas hasta el momento por el Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades son el sexo, que de acuerdo con esta Institución, es más frecuentemente afectado el masculino (58.1%); lo anterior podría deberse a una mayor expresión del receptor humano de la enzima convertidora de angiotensina 2 (hECA-2) en hombres, así como a la mayor tasa de tabaquismo, lo que se traduce en una mayor expresión del receptor.¹³⁻¹⁶ Algunos autores ratifican los hallazgos sobre la frecuencia en el género masculino, y lo atribuyen a diferencias inmunológicas con respecto a las mujeres; existe la hipótesis de la adopción de comportamientos protectores, específicamente en el contexto de las pandemias; se encontró que las mujeres tenían aproximadamente un 50% más de probabilidades de practicar comportamientos no

farmacéuticos, como lavarse las manos, usar mascarillas y evitar multitudes en comparación a los hombres.^{17,18}

Los grupos etarios predominantemente afectados son los de mediana edad y ancianos (mediana, 47 años; rango, 30-79 años), con muy pocos casos reportados entre los niños (0.9-2%). Los ancianos están más gravemente afectados y tienen una mayor letalidad (8-15%).¹⁹

Un estudio de la dinámica de transmisión temprana de COVID-19 reveló que el período de incubación promedio fue de 5.2 días (intervalo de confianza [IC] de 95%, 4.1-7.0), con el percentil 95 de la distribución a los 12.5 días.^{8,12,20} La tasa de letalidad combinada en China fue del 2.3% inicialmente, cifra que varía de acuerdo al sitio geográfico, así como en el grupo etario; en México alcanza el 11.9%.⁹ Los factores de riesgo para mortalidad se estudiaron utilizando los datos registrados en hospitales en Wuhan, quienes encontraron que la edad más avanzada, puntuación más alta de la evaluación secuencial de falla orgánica (SOFA) y dímero D > 1µg/ml al ingreso fueron factores de riesgo en el análisis multivariable. En el análisis univariable, la enfermedad coronaria, diabetes e hipertensión arterial también se consideraron factores de riesgo.^{21,22}

Las comorbilidades más prevalentes identificadas por diversos autores fueron hipertensión y diabetes, seguidas de enfermedad cardiovascular y enfermedades del sistema respiratorio.^{19,23,24} Es importante destacar que la diabetes mellitus, temperatura corporal ≥ 37.8 °C, saturación periférica de oxígeno < 92% y creatina quinasa-MB (CK-MB) > 6.3 al ingreso se han asociado con un mayor riesgo de COVID-19 grave.^{11,16,24}

En cuanto a la estancia intrahospitalaria, diversos Centros Hospitalarios de China reportaron un promedio de 12 días, mientras que para el desenlace fatal, la duración desde el ingreso hasta el deceso fue en promedio de 13.7 días.^{20,23,25}

Agente Etiológico

El análisis filogenético muestra que el SARS-CoV-2 pertenece a la categoría betaCoV, tiene forma redonda o elíptica, a menudo pleomórfica, y un diámetro aproximado de 60-140 nm y, al igual que otros CoV, es sensible a los rayos ultravioleta y al calor. En este sentido, aunque la temperatura alta disminuye la replicación de cualquier especie de virus, el SARS-CoV-2 se puede inactivar a aproximadamente a 27 °C, y por el contrario, puede resistir el frío incluso por debajo de 0 °C. Además, estos virus se pueden inactivar efectivamente por solventes lipídicos que incluyen éter (75%), etanol, desinfectantes clorados, ácido peroxiacético y cloroformo, excepto la clorhexidina.^{3,5,26,27}

El genoma del nuevo HCoV, aislado de un grupo de pacientes con neumonía atípica después de visitar Wuhan, tiene un 89% de identidad de nucleótidos con CoVZXC21 similar al SARS de murciélago y 82% con el del SARS-CoV humano, razón por la que el nuevo virus se denominó SARS-CoV-2. Además, su genoma de ARN monocatenario contiene 29,891 nucleótidos, que codifican 9,860 aminoácidos.⁵

Probablemente, existen varios SARS-CoV-2. Aunque los orígenes del SARS-CoV-2 no se entienden completamente, los análisis genómicos sugieren que probablemente evolucionó a partir de una cepa que se encuentra en los murciélagos; sin embargo, se desconoce el posible hospedero mamífero amplificador intermedio entre murciélagos y humanos.^{7,28,29}

El SARS-CoV-2 está conformado por cuatro proteínas estructurales principales (Figura 1), la glucoproteína espiga (S), glucoproteína de envoltura pequeña (E), glucoproteína de membrana (M) y la proteína de la nucleocápside (N), así como varias proteínas accesorias.^{5,12,26,27,30,31}

La espiga o glucoproteína S es una proteína que forma homotrímeros que sobresalen de la superficie viral y facilitan la unión de los virus a las células del hospedero con la finalidad de infectar los neumocitos tipo 2 y las células epiteliales bronquiales ciliadas que utilizan la ECA-2 como receptor.³²⁻³⁶

La nucleocápside, conocida como proteína N, es el componente estructural del CoV y se localiza en la región del retículo endoplásmico-Golgi que estructuralmente se une al material de ácido nucleico del virus. Al estar unida al ARN, la proteína participa en procesos relacionados con el genoma viral, el ciclo de replicación viral y la respuesta celular de las células hospederas a las infecciones virales.^{37,38}

La proteína M es la más importante y desempeña un papel en la determinación de la forma de la envoltura del virus ya que, al unirse, ayuda a estabilizar las nucleocápsides o las proteínas N y promueve la finalización del ensamblaje viral mediante la estabilización del complejo N proteína-ARN. El último componente es la envoltura o proteína E, que es la proteína más pequeña en la estructura del SARS-CoV que juega un papel en la producción y maduración de este virus.^{36,37}

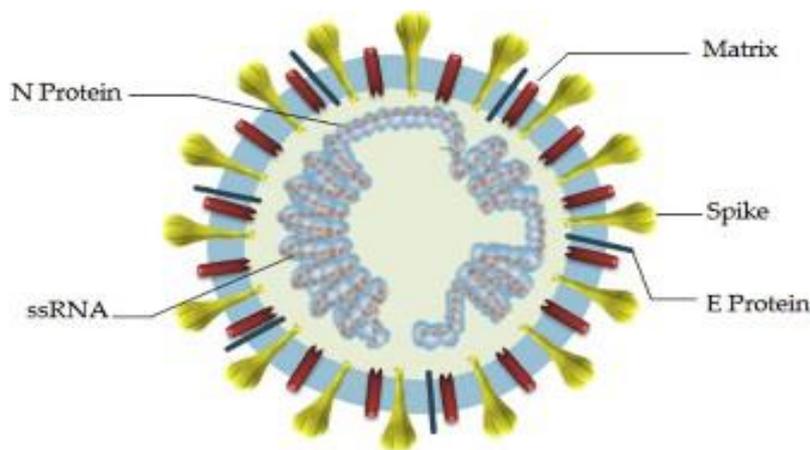


Figura1. Estructura SARS-CoV-19.^{37,38}

Transmisión

Los animales salvajes como los murciélagos se consideran reservorio natural y juegan un papel crucial en la transmisión de varios virus, incluidos el Ébola, Nipah, Coronavirus y otros.^{1,39} El papel del mercado mayorista de mariscos de Huanan en la propagación de enfermedades no está claro, aunque muchos casos iniciales de COVID-

19 se vincularon a este mercado, lo que sugiere que el SARS-CoV-2 se transmitió de animales a humanos.²⁰ Sin embargo, un estudio genómico ha proporcionado evidencia de que el virus se introdujo desde otro lugar y diversos autores proponen especies intermediarias como las serpientes, visones y pangolines; sin embargo, es probable que existan múltiples hospedadores intermedios.^{15,40,41}

Se cree que la transmisión de persona a persona ocurre en el contacto cercano, principalmente a través de gotitas de secreciones respiratorias producidas cuando una persona infectada tose o estornuda. Los fómites pueden ser una gran fuente de transmisión, ya que se ha encontrado que el SARS-CoV persiste en superficies de hasta 96 horas y otros coronavirus por hasta 9 días.⁴⁰ Se detectó un nuevo coronavirus en las heces de pacientes confirmados en Wuhan, Shenzhen e incluso en el primer caso en los Estados Unidos, lo que indica que el virus puede existir y replicarse en el tracto digestivo y la posibilidad de transmisión fecal-oral; no obstante, no está demostrado que el consumo de alimentos contaminados con virus sea causa de infección y transmisión.⁴²

Finalmente, se informó de una embarazada con diagnóstico de infección por SARS-CoV-19 cuyo recién nacido fue positivo para el ácido nucleico viral en los hisopos de faringe a las 30 horas del nacimiento, lo que sugiere que el nuevo tipo de coronavirus puede transmitirse de madre a hijo; desde luego, esto debe confirmarse en más estudios ulteriores.^{29,43}

Fisiopatogenia

El ciclo de vida del virus en el hospedero consta de los siguientes 5 pasos: unión o fijación al receptor, penetración, biosíntesis, maduración y liberación. Una vez que los virus se unen a los receptores del hospedero (fijación), ingresan a las células mediante endocitosis o fusión de membrana (penetración), y cuando se libera el contenido viral en las células del hospedero, el ARN viral ingresa al núcleo para su replicación (Figura 2).^{6,26}

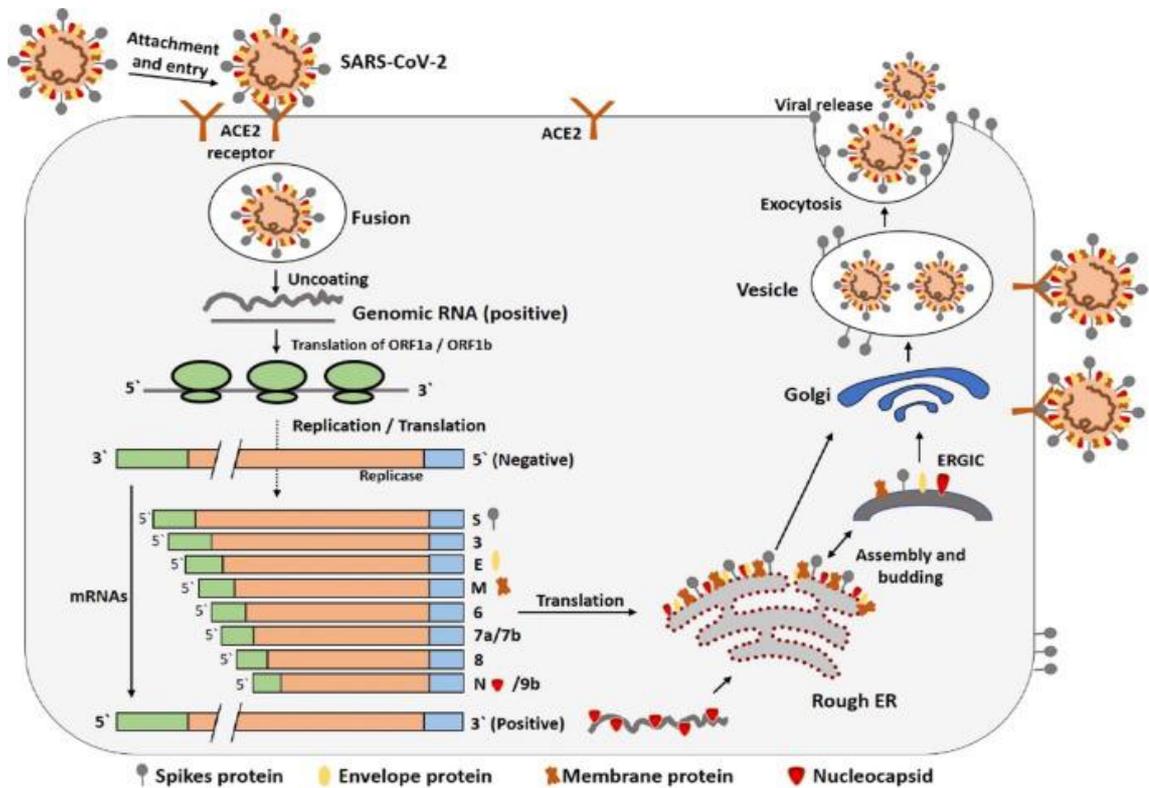


Figura 2. Mecanismo de entrada y ciclo de vida del SARS-CoV-19.^{44,45}

El ciclo de vida del SARS-CoV-2 en células hospederas comienza cuando la proteína S se une al receptor celular ECA-2. Después de la unión al receptor, el cambio de conformación en la proteína S facilita la fusión de la envoltura viral con la membrana celular a través de la vía endosómica y luego el SARS-CoV-2 libera ARN en la célula hospedera. El ARN del genoma se traduce en poliproteínas, las replicasas virales pp1a y 1ab. La polimerasa produce varios ARNm subgenómicos por transcripción discontinua y, finalmente, se traduce en proteínas virales relevantes. Las proteínas virales y el ARN del genoma se ensamblan, se almacenan y finalmente se liberan.⁴⁵⁻⁴⁷

Respuesta Inmunológica

Las respuestas inmunes normales contra la mayoría de los virus implican una fase de contención rápida mediada por componentes de inmunidad innata y, si es necesario, una fase de inmunidad adaptativa retrasada pero aún más sofisticada que debería ser capaz de erradicar el patógeno y, por suerte, generar una memoria inmunológica duradera.

El primero incluye interferones antivirales de tipo I (IFN) y activación de macrófagos y neutrófilos que conduce a la producción de citoquinas proinflamatorias y células NK. Por otro lado, las respuestas inmunitarias adaptativas antivirales implican un ataque coordinado a medida del virus por células T citotóxicas (CTL) CD8+ específicas de antígeno, el subconjunto Th1 de células T auxiliares CD4+ que orchestra la respuesta inmune contra virus y otros patógenos intracelulares específicos de células plasmáticas productoras de anticuerpos y la producción de subconjuntos de células T y B de memoria.⁴⁸

La entrada del virus en la célula hospedera desencadena la estimulación de la respuesta inmune del hospedero. La primera línea está conformada por las células del sistema inmune innato a través de las células presentadoras de antígenos (APC), células dendríticas y macrófagos; las APC tienen receptores de reconocimiento de patrones (PRR) que incluyen receptores tipo Toll (TLR), receptores tipo NOD (NLR) y receptores tipo RIG-I (RLR).⁴⁹⁻⁵¹

Estos receptores reconocen PAMPs (patrones moleculares asociados a patógenos), los cuales comprenden ácidos nucleicos, restos de carbohidratos, glicoproteínas, lipoproteínas y otras moléculas pequeñas que se encuentran en los componentes estructurales de virus o productos intermedios como dsRNA e inducen la señalización en cascada para activar los efectores celulares del sistema inmune. Cada uno de los PRR podría inducir una respuesta biológica diferente a la posterior activación de proteínas.^{50,51}

El receptor Toll like (TLR-4) se ha descrito en diversas publicaciones como el responsable de reconocer el componente externo de CoV, la proteína S; al presentar la proteína en S, se inicia la vía de las proteínas quinasas activadas por patógenos (MAPK) para inducir proteínas proinflamatorias. Mientras tanto, la activación de receptores endosómicos como TLR-3 y TLR que podrían reconocer el ARN del coronavirus conduce al reclutamiento de la proteína TRIF, la cual activa los factores de transcripción IRF3 y NF- κ B, indispensables para inducir citocinas proinflamatorias como el interferón α y el TNF- β .^{52,53}

La cascada de citoquinas proinflamatorias es la respuesta inicial contra la infección por el virus; sin embargo, el exceso de liberación de citoquinas proinflamatorias como IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- α , TGF β y quimiocinas CCL2, CCL3, CCL5,

CXCL8, CXCL9, CXCL10 de las células efectoras inmunes provoca un estado proinflamatorio que eventualmente conducirá a SDRA.^{54,55}

Algunos autores identificaron niveles aumentados de citoquinas circulantes (Figura 3), como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), CXCL-10, interleucina-6 (IL-6) e IL-8, probablemente contribuyó al mal pronóstico en las infecciones por SARS-CoV; lo anterior está fundamentado en que se encontraron niveles séricos altos de citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, IL-12, interferón γ , y factor de crecimiento transformante- β) y quimiocinas (CCL2, CXCL9, CXCL10 e IL-8) en pacientes con SARS que cursaban con enfermedad grave en comparación con individuos con SARS sin complicaciones.⁵⁶⁻⁵⁸

Se ha descrito también que la inducción temprana de CXCL10 e IL-2, así como la hiperproducción posterior de IL-6 con una falta coincidente de producción de IL-10 contribuyen a los procesos inmunopatológicos involucrados en lesión pulmonar durante la infección por SARS-CoV. Existe además una expresión retrasada de IFN tipo I, lo que favorece la replicación del virus y promueve la acumulación de monocitos/macrófagos, resultando en niveles elevados de citoquinas/quimiocinas pulmonares, fuga vascular y respuestas deterioradas de células T específicas del virus.⁵⁶⁻⁵⁸

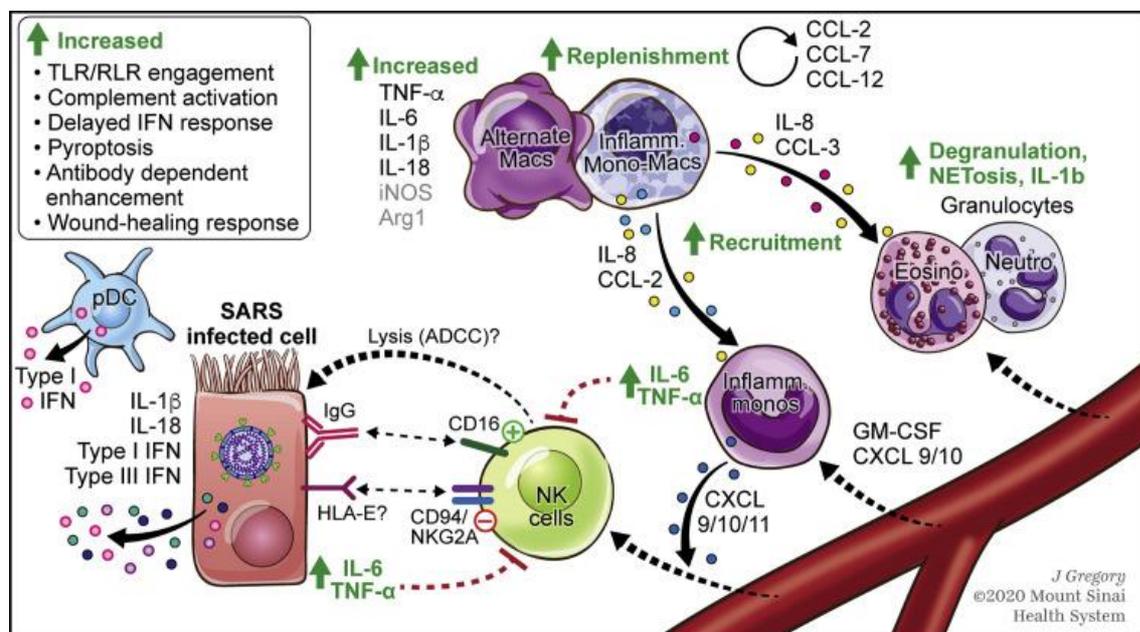


Figura 3. Activación de células mieloides, tormenta de citoquinas.⁵⁹

La “tormenta de citocinas” provoca daño tisular extenso con alteraciones en la coagulación. Recientemente se introdujo el término MicroCLOTS (síndrome tromboinflamatorio obstructivo de los vasos pulmonares microvasculares por COVID-19) para la lesión viral pulmonar subyacente asociada con la reacción inflamatoria y la trombosis pulmonar; el hallazgo de laboratorio que lo respalda son los niveles elevados de dímero-D y fibrinógeno en cuadros de SARS grave, lo que probablemente indica una lesión endotelial significativa. Las células endoteliales también expresan ECA-2 y representan una tercera parte de las células pulmonares. Además, la permeabilidad microvascular resultado de la lesión endotelial puede facilitar la invasión viral.⁶⁰⁻⁶²

En una serie realizada en Italia se identificaron, mediante inmunohistoquímica, los datos más relevantes en pacientes postmortem, los cuales mostraron características de las fases exudativa y proliferativa del daño alveolar difuso que incluía congestión capilar (en todos los casos), necrosis de neumocitos (en todos los casos), edema intersticial e intraalveolar, hiperplasia de neumocitos tipo 2 (en todos los casos), metaplasia escamosa y trombos de plaquetas y fibrina. El infiltrado inflamatorio observado en todos los casos estaba compuesto en gran parte por macrófagos en la luz alveolar y linfocitos en el intersticio. La microscopía electrónica reveló que las partículas virales se encontraban predominantemente en los neumocitos.⁶³

Manifestaciones Clínicas

Los síntomas más comunes al inicio de la enfermedad descritos en las series más representativas son fiebre (77.2%), tos (59.4%), fatiga (21.8%), dolor de garganta (11.9%), dolor muscular (10.4%), dificultad respiratoria (9.4%), diarrea (6.4%) y cefalea (5.9%).⁶⁴

Para su estudio, el curso clínico se ha dividido en tres etapas consecutivas de gravedad creciente; sin embargo, puede existir infección asintomática durante el periodo de incubación. Lo anterior ha sido descrito en diversas cohortes, por ejemplo, un grupo de pacientes aislados que fueron examinados para el SARS-CoV-2, donde 17% de ellos tuvieron una prueba positiva y la mitad de estos casos no tenía síntomas. Por otro lado, hay informes de casos asintomáticos (hasta 50% de los pacientes) cuyas tomografías de tórax mostraban imágenes de vidrio esmerilado.⁶⁵

En la etapa temprana de la infección por SARS-CoV-2 pueden desarrollarse síntomas similares a la gripa, principalmente debido a la infección viral en sí. Los estudios descriptivos disponibles hasta ahora han concluido que la mayoría de los casos (más de 80%) son infecciones leves, 15% graves y menos de 5% se han considerado casos críticos con alto riesgo vital.⁶⁵

Posteriormente, los pacientes pueden desarrollar neumonía viral, lo que requiere hospitalización o ventilación mecánica. La segunda etapa también se caracteriza por inflamación pulmonar y coagulopatía, las cuales, si bien pueden desarrollarse consecutivamente, a menudo se superponen. La disnea se presenta después de una mediana de 5 a 8 días desde el inicio de los síntomas, aunque es importante notar que si es un hallazgo clínico importante, no todos los pacientes con este síntoma desarrollarán dificultad respiratoria grave o requerirán oxígeno suplementario.⁸

De acuerdo con las pautas de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la infección por COVID-19 puede presentarse como neumonía sin signos de gravedad, y podría tratarse en un entorno ambulatorio. Esto es aplicable en aquellos pacientes que no necesitan oxígeno suplementario. Los niveles elevados de biomarcadores inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR), ferritina, IL-6, IL-1 y dímero-D se asocian con el desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y un curso clínico desfavorable. Finalmente, la tercera etapa de la enfermedad se caracteriza por fibrosis.^{66,67}

De acuerdo con la OMS, las manifestaciones clínicas pueden clasificarse como:^{68,69}

1. Infección asintomática o presintomática: personas que, sin presentar síntomas, dan positivo para SARS-CoV-2 con prueba virológica utilizando un diagnóstico molecular (reacción en cadena de la polimerasa) o prueba de antígeno.
2. Enfermedad leve: personas que tienen cualquiera de los diversos signos y síntomas de COVID 19 (fiebre, tos, dolor de garganta, malestar general, dolor de cabeza, dolor muscular) sin dificultad respiratoria, disnea o estudio de imagenología anormal.

3. Enfermedad moderada: personas con evidencia de enfermedad de las vías respiratorias inferiores por evaluación clínica o imagen y saturación de oxígeno (SpO₂) ≥94%.
4. Enfermedad grave: personas con frecuencia respiratoria >30 respiraciones por minuto, SpO₂ <94% o infiltrados pulmonares >50%.
5. Enfermedad crítica: personas con insuficiencia respiratoria, choque séptico y/o disfunción orgánica múltiple.

Diagnóstico

El diagnóstico de laboratorio es una prioridad para el manejo clínico y el control de la epidemia. Las muestras respiratorias tienen el mayor rendimiento, pero también se pueden usar otras muestras como sangre y heces; sin embargo, falta evidencia sobre su eficacia.⁷⁰ La OMS recomienda que la decisión de realizar la prueba debe basarse en factores clínicos y epidemiológicos y vincularse a una evaluación de la probabilidad de infección.⁶⁹ Para ello, es necesario definir a los posibles candidatos a una prueba confirmatoria que, de acuerdo con la la Secretaria de Salud son: ⁹

Caso Sospechoso:

Pacientes con 2 de las siguientes características clínicas en los últimos siete días: tos, fiebre o cefalea, y al menos uno de los siguientes signos o síntomas: disnea, artralgias, mialgias, odinofagia/ardor faríngeo, rinorrea, conjuntivitis, dolor torácico.

Caso de Infección Respiratoria Aguda Grave:

Toda persona que cumpla con la definición de caso sospechoso de Enfermedad Respiratoria Leve que además presente datos de dificultad respiratoria.

Caso Confirmado:

Persona que cumpla con la definición operacional de caso sospechoso y que cuente con diagnóstico confirmado por laboratorio de la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública reconocidos por el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (InDRE).

La reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa en tiempo real es el estándar de oro actual; la recolección rápida y la toma de muestras apropiadas de pacientes que cumplen con la definición de caso sospechoso de COVID-19 es una prioridad para el manejo clínico y el control de brotes y debe guiarse por un experto en laboratorio.⁶⁹

La OMS recomienda como mínimo, la recolección de muestras de las vías respiratorias superiores: hisopo o lavado nasofaríngeo y orofaríngeo en pacientes ambulatorios; y/o muestras de las vías respiratorias inferiores: esputo (si se produce) y/o aspirado endotraqueal o lavado broncoalveolar en pacientes con enfermedad respiratoria más grave.⁶⁹

La confirmación rutinaria de los casos de COVID-19 se basa en la detección de secuencias únicas de ARN del virus por NAAT, como la reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa en tiempo real (rRT-PCR) con confirmación por secuenciación de ácido nucleico cuando sea necesario. Los genes virales dirigidos hasta ahora incluyen N, E, S y RdRP.⁶⁹

Por otra parte, las pruebas serológicas son útiles en la investigación de un brote en curso y la evaluación retrospectiva de la tasa de letalidad o la extensión de un brote. En los casos en que los ensayos NAAT son negativos y existe un fuerte vínculo epidemiológico con la infección por COVID-19, las muestras de suero emparejadas (en la fase aguda y convaleciente) podrían respaldar el diagnóstico una vez que las pruebas serológicas validadas estén disponibles.⁶⁹

La detección de anticuerpos totales, IgM e IgG, contra el SARS-CoV-2 en muestras de sangre puede no ser sensible durante los primeros 7 a 14 días de la enfermedad. La realización de estrategias de pruebas combinadas de PCR con anticuerpos aumenta la sensibilidad a 90%.^{51,71,72}

Entre los pacientes con COVID-19, las alteraciones de laboratorio más comunes incluyen linfopenia, tiempo prolongado de protrombina y lactato deshidrogenasa elevada. Algunos autores refieren que los pacientes ingresados en la UCI tienen más anormalidades de laboratorio comparados con quienes no ameritaron ingreso a UCI. Algunos pacientes

pueden tener niveles elevados de aspartato aminotransferasa, creatina quinasa, creatinina y proteína C reactiva. La mayoría de los pacientes mostraron niveles normales de procalcitonina sérica.^{8,40,64,71}

Los hallazgos en los estudios de imagen varían con la edad del paciente, estado de inmunidad, estadio de la enfermedad en el momento de la exploración, enfermedades subyacentes e intervenciones farmacológicas.⁵¹ Las anomalías en la tomografía computarizada de tórax muestran opacidades de vidrio esmerilado multifocal irregular, especialmente cerca de las secciones periféricas de los pulmones y opacidades pulmonares de consolidación.^{20,64,73}

Tratamiento

De acuerdo con la OMS, el tratamiento puede adecuarse a la situación clínica del paciente. En el caso de la infección asintomática o presintomática, puede ocurrir, aunque el porcentaje de pacientes que permanecen verdaderamente asintomáticos a lo largo del curso de la infección es variable e incompletamente definido. No está claro qué porcentaje de individuos con infección asintomática puede progresar a enfermedad clínica. Las personas que dan positivo por SARS-CoV-2 mediante diagnóstico molecular o prueba de antígeno deben autoaislarse en casa; si permanecen asintomáticos, pueden suspender el aislamiento 10 días después de la fecha de su primera prueba positiva de SARS-CoV-2.^{69,74}

En el caso de enfermedad leve, la mayoría de los pacientes pueden tratarse en un entorno ambulatorio o en el hogar a través de telemedicina o visitas remotas. Todos los pacientes con COVID-19 sintomáticos y con factores de riesgo de enfermedad grave deben ser estrechamente monitorizados, ya que en algunos pacientes el curso clínico puede progresar rápidamente.^{4,64} No se indican estudios de laboratorio específicos en pacientes con cuadro leve de COVID-19 ni existe información suficiente para recomendar cualquier antiviral o inmunoterapia en estos pacientes.⁷⁴

En la enfermedad moderada, dado que la enfermedad pulmonar puede progresar rápidamente, se recomienda una estrecha monitorización; si se sospecha coinfección bacteriana, neumonía o sepsis, se debe administrar tratamiento antibiótico empírico para la neumonía adquirida en la comunidad.⁷⁴

Las técnicas de imagen para estos pacientes aún no se han definido. La evaluación puede incluir radiografía de tórax, ultrasonido o, si está indicada, tomografía computarizada. Las pruebas de laboratorio incluyen un recuento sanguíneo completo y perfil metabólico que incluya pruebas de función hepática y renal. Las mediciones de marcadores inflamatorios como la PCR, dímero-D y ferritina no forman parte de la atención estándar, pero pueden tener cierto valor pronóstico.⁷⁴

Finalmente, los casos graves de COVID-19 progresan a síndrome de dificultad respiratoria aguda y choque séptico, aunque también se han reportado algunos casos de choque distributivo inducido por virus, disfunción cardíaca o elevaciones de múltiples citoquinas proinflamatorias que desencadenan una tormenta de citoquinas y la exacerbación de las comorbilidades subyacentes. Como con cualquier paciente en la unidad de cuidados intensivos, el manejo clínico exitoso de un paciente con COVID-19 depende de la atención al proceso primario que conduce a la admisión en la UCI, pero también a otras comorbilidades y complicaciones nosocomiales.

Se reportaron tres principales intervenciones para el manejo de la neumonía por COVID-19:⁷⁵ 1) ante la presencia de datos compatibles con SDRA se debe iniciar ventilación mecánica invasiva protectora, 2) restricción de líquidos intravenosos y 3) ventilación en posición prona.

Los pacientes que ingresen a un área crítica con datos de dificultad respiratoria, hipoxemia o inestabilidad hemodinámica deben recibir oxigenoterapia durante la reanimación para mantener la saturación de oxígeno (SatO₂) meta > 94%. Se recomienda iniciar con cánulas nasales a 5 L/min y ajustarlas para mantener una saturación meta o el uso de mascarilla facial con bolsa reservorio a 10 L/min. Una vez estabilizado el paciente se debe mantener SatO₂ > 90% en adultos.^{68,76}

En pacientes con insuficiencia respiratoria hipercápnica, inestabilidad hemodinámica, falla orgánica múltiple o deterioro neurológico se debe realizar manejo avanzado de la vía aérea de forma temprana, un retraso en la intubación y ventilación mecánica invasiva se asocia con peor pronóstico en pacientes con SDRA. El síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) es una causa frecuente de insuficiencia respiratoria en

el paciente crítico, la etiología viral destaca por su elevada mortalidad, cercana a 50% de los casos; este síndrome se caracteriza por edema pulmonar no cardiogénico causante de hipoxemia, que en la mayoría de los casos requerirá apoyo ventilatorio invasivo. Se estima que 5% de pacientes infectados por COVID-19 ameritarán intubación orotraqueal y manejo ventilatorio invasivo.⁶⁸

Se debe considerar la posición prona durante al menos 16 horas al día de forma temprana en pacientes que presenten SDRA moderado-grave con una relación $PaO_2/FiO_2 < 150$. El retraso mayor a tres días a la pronación de un paciente con SDRA no le confiere beneficio, por lo que deberá usarse esta técnica antes de 12-72 horas de la ventilación mecánica invasiva.⁷⁷

Se dispone de propuestas farmacológicas que han generado evidencia sobre su uso, dentro de las que se encuentran corticoesteroides, antivirales y antirreumáticos. Los corticoesteroides en pacientes con neumonía por virus como influenza y MERS-CoV se asocian con mayor mortalidad, infecciones secundarias y descontrol metabólico (hiperglucemia, hipernatremia). Estudios en los que se han utilizado corticoesteroides en pacientes con COVID-19 y sepsis refieren la desventaja de prolongar la salida del virus de la vía respiratoria. El uso de corticoesteroides no se recomienda en pacientes con neumonía viral, excepto en casos de exacerbación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica o asma.^{29,78}

El remdesivir es un antiviral análogo de nucleótidos que inhibe la ARN polimerasa viral evitando su replicación en las células. Presenta actividad *in vitro* contra SARS-CoV-2 con los antecedentes de uso en SARS y MERS-CoV y se ha reportado que ofrece mejoría en pacientes con COVID-19, aunque se requieren más estudios para evaluar su eficacia y seguridad.⁸

La hidroxiclороquina, a diferencia de la cloroquina, tiene un grupo hidroxilo y es menos tóxica, aunque ambos son fármacos antimaláricos utilizados en patologías autoinmunes. De la hidroxiclороquina se ha estudiado su potencial efecto antiviral que aumenta el pH endosómico requerido para el virus, además de que interfiere con la glicosilación de células receptoras de SARS-CoV.^{64,79}

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une al receptor celular de la interleucina-6 e impide la transducción de señales. Se ha estudiado en un ensayo clínico en el que sólo en un pequeño grupo mostró mejoría y el otro grupo presentó deterioro de los síntomas, progresión de hipoxemia y mortalidad. No se recomienda el uso de tocilizumab en pacientes con COVID-19.^{13,37,59}

Antecedentes Específicos

El amplio espectro clínico de la infección por SARS-CoV-2 comprende infección asintomática, enfermedad leve del tracto respiratorio superior y neumonía viral grave con insuficiencia respiratoria, e incluso la muerte; debido al comportamiento incierto, la estimación de los factores de riesgo de enfermedad grave y muerte en series de otros países no es muy sólida. Además, los detalles del curso clínico y virológico de la enfermedad aún no se han descrito totalmente.⁹

Aunque las series más recientes reportan que 81% de los casos de COVID-19 cursan con un cuadro leve, 14% grave y sólo 5% son críticos, la tasa de mortalidad es de aproximadamente 50% en estos últimos.⁸⁰ De esta premisa surge la necesidad de identificar los factores pronósticos en nuestra población hospitalaria, en primera instancia como parte del triage según lo recomienda la Organización Panamericana de la Salud (OPS) a través de la implementación de protocolos institucionales para los pacientes con sospecha diagnóstica o confirmados con COVID-19, con la finalidad de clasificar adecuadamente a los pacientes que requieran manejo en una unidad de cuidados intensivos (UCI).⁸¹

Por otra parte, aunque existen estudios que enlistan factores de riesgo para enfermedad grave y mortalidad, el comportamiento de la entidad clínica varía incluso en la misma región,²⁴ motivo por el cual, el estudio de los pacientes desde una perspectiva de la sintomatología basal, evolución clínica y desenlace permite orientar las acciones oportunas a llevarse a cabo en el futuro con los pacientes de nuestro hospital.

Con respecto a los factores predictivos de enfermedad grave, y por tanto, necesidad de ingreso a una UCI, Jain et al. (2020), en una revisión sistemática con metaanálisis (7 estudios, 1,813 pacientes), reportaron en el grupo de pacientes admitidos a UCI, una edad

promedio de 62.4 años comparado con 46 años de los no admitidos.^{23,82} La disnea fue el único síntoma predictivo, tanto de enfermedad grave como de admisión a UCI, mientras que la EPOC fue la comorbilidad con más estrechamente asociada con ambos desenlaces, aumentando 6 y 17 veces el riesgo de enfermedad grave y el riesgo de admisión a UCI, respectivamente. Otras comorbilidades con fuerte asociación pronóstica fueron la enfermedad cardiovascular y la hipertensión arterial, las cuales incrementan alrededor de 4 veces el riesgo de enfermedad grave y de admisión a UCI.⁸²

Jang et al. (2020) señalaron que los pacientes con enfermedad grave eran significativamente mayores que los pacientes con enfermedad no grave (68.0 ± 11.9 vs. 53.9 ± 17.0).²⁴ Se encontró que a mayor edad, mayor riesgo de enfermedad grave, con una diferencia de 12.57 años en promedio.^{73,83-87}

El grupo con enfermedad grave fue significativamente más propenso a padecer diabetes mellitus (60.9% vs. 17.2%) e hipertensión arterial (52.2% vs. 28.7%).²⁴ Bello et al. (2020) argumentaron que la diabetes de inicio temprano y la obesidad son factores de riesgo de mortalidad en pacientes con COVID-19 en México; por lo tanto, la diabetes mellitus recientemente diagnosticada con hiperglucemia no controlada puede relacionarse con un mayor riesgo de muerte por COVID-19. Una posible hipótesis establece que los receptores ECA-2 se expresan en las células beta pancreáticas, y de esta forma el SARS-CoV-2 provoca alteraciones en el metabolismo de la glucosa, lo que resulta en una complicación de la fisiopatología de la diabetes preexistente o diabetes de nueva aparición.⁸⁸

En la misma serie de Jang et al. (2020) se identificó que la temperatura corporal ($37.9 \text{ °C} \pm 1.0 \text{ °C}$ vs. $37.3 \text{ °C} \pm 0.7 \text{ °C}$) y la frecuencia respiratoria (23.1 ± 4.7 vs. 20.4 ± 1.7 respiraciones por minuto) fueron significativamente mayores en el grupo con enfermedad grave que en el grupo sin enfermedad grave. Con respecto a la fiebre, Chen et al. (2020) reportaron que los pacientes ingresados a UCI tuvieron fiebre más prolongada comparados con aquellos que no se transfirieron a este servicio (31 vs. 9 días después del inicio de los síntomas, respectivamente). La saturación de oxígeno periférico fue significativamente menor en el grupo con enfermedad grave (87.7 ± 7.4 vs. 95.8 ± 3.6).^{18,24}

La temperatura corporal ha sido una de las variables incluidas en el índice de gravedad de la neumonía y el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), donde puede predecir los resultados clínicos. Se cree que la respuesta febril está mediada por factores conocidos como pirógenos endógenos. Las citoquinas pirogénicas, como el factor de necrosis tumoral (TNF), interleucina (IL) -1, IL-6 e interferones (IFN), se liberan en respuesta a estímulos exógenos tales como productos bacterianos o virales y toxinas.¹⁸ En COVID-19, los niveles de las citoquinas proinflamatorias IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, IFN- γ y TNF- α son significativamente mayores en casos graves que en casos leves.^{23,79}

Respecto a los estudios complementarios de laboratorio que son costo-efectivos, más sensibles y accesibles, Lippi et al. (2020) realizaron un metaanálisis de nueve estudios con 1,779 pacientes con COVID-19, de los cuales 22.4% tenían enfermedad grave. El análisis reveló un recuento de plaquetas significativamente menor en pacientes con síntomas más graves. La trombocitopenia se asoció con un riesgo cinco veces mayor de COVID19 grave en los cuatro estudios que identificaron este dato.⁸⁹

La revisión sistemática Borges et al. (2020) encontró linfopenia y PCR anormal en los pacientes con COVID-19,⁹⁰ mientras que la revisión sistemática y metaanálisis de Ma et al. (2020) reportó que el incremento de LDH y PCR aumentan de forma independiente cuatro veces el riesgo de enfermedad grave. En ese mismo sentido, el incremento del dímero-D y la presencia de linfopenia aumentan, cada uno, alrededor de tres veces el riesgo de enfermedad grave.⁷²

Desafortunadamente, a pesar de los estudios realizados, no existen biomarcadores pronósticos disponibles para distinguir a los pacientes que requieren atención médica inmediata y estimar su tasa de mortalidad asociada. Gong et al. (2020) elaboraron un nomograma conformado por un indicador clínico y seis de laboratorio (edad, LDH, PCR, el coeficiente de variación del ancho de distribución eritrocitaria, BUN, albúmina, y bilirrubina directa) que puede identificar tempranamente a pacientes graves con COVID-19.⁸⁵ Ji et al. (2020) también propusieron un modelo predictivo (denominado CALL) que contiene cuatro variables: comorbilidad, edad, recuento de linfocitos y LDH. Los investigadores

desarrollaron un nomograma con las cuatro variables y reportaron buenos índices de concordancia (0.86; IC 95%, 0.81-0.91) y curvas de calibración bien ajustadas.⁹¹

Factores pronósticos de mortalidad

Los estudios epidemiológicos han mostrado hasta el momento una mortalidad mayor en pacientes de edad avanzada.⁹⁰ La edad mayor de 60 años incrementa de forma independiente más de 9 veces el riesgo de morir.⁷² La hipertensión arterial y la diabetes aumentaron más de cuatro veces el riesgo de morir por COVID-19, mientras que el riesgo aumentó más de seis veces con enfermedad cardiovascular.⁷²

De acuerdo con Fei et al. (2020) los factores de riesgo más importantes son la edad avanzada, puntuación alta en la escala de la Evaluación de Falla Orgánica Secuencial (SOFA) y dímero-D > 1 µg/mL, los cuales podrían ser de ayuda para identificar a los pacientes con mal pronóstico en una etapa temprana.^{92,95,96}

Las escalas de gravedad para la evaluación de pacientes en estado crítico han sido ampliamente utilizadas en las UCI con el objetivo de predecir mortalidad, caracterizar la gravedad de la enfermedad y establecer el grado de disfunción orgánica. Asimismo, sirven para evaluar el uso de recursos y facilitar la comunicación entre el personal de salud.⁹²

De acuerdo con Fei et al. (2020), la puntuación en la escala SOFA es un buen marcador de diagnóstico para sepsis y choque séptico, y refleja tanto el estado como el grado de disfunción multiorgánica.^{71,93,94} Además, la escala SOFA es una de las más utilizadas por ser simple, fiable, objetiva, específica para la función de cada órgano y poderse aplicar de forma secuencial en múltiples escenarios clínicos.^{92,95,96}

La escala pronóstica SOFA suma el puntaje obtenido en la evaluación de seis órganos. Cada órgano recibe un valor que va de cero a cuatro puntos según el grado de disfunción. Fue desarrollado por consenso en diciembre de 1994 con el nombre de “Evaluación de Falla Orgánica Relacionada a Sepsis” y posteriormente se denominó “Evaluación de Falla Orgánica Secuencial”.⁹⁶

	SOFA				
	0	1	2	3	4
Respiración PaO ₂ /FIO ₂ (torr)	> 400	≤ ≤ 400	≤ ≤ 300	≤ ≤ 200 con soporte ventilatorio	≤ ≤ 100 con soporte ventilatorio
Coagulación Plaquetas (x10 ³ /mm ³)	> 150	≤ ≤ 150	≤ ≤ 100	≤ ≤ 50	≤ ≤ 20
Higado Bilirrubinas (mg/dL)	< 1.2	< 1.2-1.9	2-5.9	6-11.9	< 12
Cardiovascular Hipotensión	No hipotensión	PAM < 70 mmHg	Dopamina ≤ 5 o dobutamina ^a	Dopamina > 5 o EP ≤ 0.1 o NE ≤ 0.1	Dopamina > 5 o EP > 0.1 o NE > 0.1
Sistema nervioso Escala de coma de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Renal Creatinina (mg/dL) o uresis	< 1.2	1.2-1.9	2-3.4	3.5-4.9 o < 500 mL/día	> 5.0 o < 200 mL/día

Abreviaturas: PAM = Presión arterial media. EP = Epinefrina. NE = Norepinefrina. ^a = Unidades en gamas.

Figura 4. Componentes de la escala SOFA.⁹⁷

Al desarrollar un sistema de puntuación, como el SOFA, para evaluar y controlar la disfunción orgánica se deben considerar varias características importantes. Primero, la falla orgánica no es un fenómeno de todo o nada; más bien, es un continuo de alteraciones en el órgano que incluyen desde la función normal hasta la insuficiencia atravesando por diversos grados de disfunción. Segundo, la descripción de la disfunción orgánica debe basarse en variables simples, fácilmente repetibles, específicas del órgano en cuestión y disponibles en todas las instituciones. Tercero, la disfunción orgánica no es estática, sino que se modificará con el tiempo, por lo que un sistema de puntuación debe ser capaz de tener en cuenta el factor de tiempo.^{93,95}

La capacidad de puntuar de manera continua la escala SOFA permite representar la dinámica de la enfermedad con mayor efectividad, incluidos los efectos de la terapia en comparación con los modelos tradicionales de predicción de resultados en el momento de la admisión en la UCI.²³

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La fiebre es una entidad frecuente y persistente en los pacientes con neumonía por COVID-19 ingresados en las unidades de cuidados intensivos. En algunos casos, la fiebre es de difícil control y, por lo tanto, la morbilidad suele ser mayor. Por otro lado, la evidencia sobre la mortalidad es controversial, pues se ha demostrado que, en pacientes críticos sin enfermedad infecciosa, la presencia de fiebre no necesariamente se asocia con una mayor mortalidad. Aunque la fisiopatología de la neumonía por COVID-19 es un tema ampliamente investigado, aún no se establece por completo si existe alguna asociación entre la fiebre y la mortalidad en pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos con neumonía por COVID 19. De hecho, la fiebre es un fenómeno poco estudiado de manera específica, ya que puede ser parte de la expresión clínica de otras patologías con alta morbilidad o relacionadas con infecciones virales.

JUSTIFICACIÓN

La gravedad de COVID-19 se relaciona estrechamente con el pronóstico, por lo que se deben gestionar estrategias básicas y esenciales para la detección temprana de pacientes con alto riesgo y tener una respuesta médica oportuna. El aumento en los casos de COVID-19 ejerce una gran presión sobre los servicios de salud en todo el mundo, y por ello es necesario contar con una evaluación clínica rápida, precisa y temprana de la enfermedad. Además, se deben reforzar la toma de decisiones y la planificación logística en los sistemas de salud mediante el uso de predictores que permitan realizar acciones que permitan anticiparse a la evolución clínica y desenlace fatal.^{8,13,25}

Desafortunadamente, no se dispone de biomarcadores pronósticos para distinguir a los pacientes que requieren atención médica inmediata y estimar su tasa de mortalidad asociada. La capacidad de identificar casos con riesgo inminente de muerte es una necesidad urgente que debe cubrirse. A nivel mundial, la literatura ha descrito las características de los pacientes con peor escenario clínico, tales como fiebre durante el curso de la enfermedad, sexo masculino y comorbilidades; su identificación hizo posible discernir cuáles se asocian con la necesidad de ingreso a una UCI. En el caso de factores asociados a mortalidad en estos pacientes, las escalas como SOFA son útiles y permiten mantener un estrecho seguimiento con parámetros asequibles, fáciles de interpretar y que brindan un panorama general de la función de órganos vitales.^{95,96}

En México no se ha realizado ningún estudio que correlacione la presencia de fiebre con la mortalidad en los pacientes de la UCI con diagnóstico de neumonía por COVID-19, de ahí la relevancia del presente estudio, ya que se espera que sus resultados amplíen las herramientas pronósticas de mortalidad y, desde luego, la esperanza de vida de esta población de alto riesgo. Evidentemente, lo anterior se traducirá en beneficios tangibles no sólo para los pacientes, sino también para el personal médico y los hospitales públicos y privados del país. Por último, y no menos importante, se espera que esta investigación sea el punto de partida para, o contribuya con, otras líneas de investigación acerca de la intensidad y frecuencia de la fiebre como marcador temprano del pronóstico de sobrevida o mortalidad.

HIPÓTESIS

La presencia de fiebre al ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos aumenta la mortalidad de los pacientes con diagnóstico de neumonía por COVID-19. Por lo tanto, la fiebre se asocia significativamente con mortalidad en pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar la asociación entre la incidencia de fiebre con la mortalidad en pacientes que presentan diagnóstico de neumonía COVID-19 en el brote epidémico de marzo 2020 en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Registrar la evolución clínica, bioquímica y radiológica de los pacientes con y sin fiebre que ingresan a la Unidad de Cuidados Intensivos con neumonía por COVID-19.
2. Cuantificar las horas de fiebre en los pacientes que ingresan a la Unidad de Cuidados Intensivos con diagnóstico de infección por COVID-19.
3. Identificar si las variables del estudio presentan diferencias entre los pacientes con diagnóstico de sospecha y los pacientes con diagnóstico confirmado de neumonía por COVID-19 que ameritan ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos.
4. Comparar las variables entre los pacientes con neumonía por COVID-19 que presentan fiebre a su ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos y los que no presentan fiebre.
5. Comparar la tasa de mortalidad a tres días entre los pacientes que ingresaron con fiebre y los que ingresaron sin fiebre a la Unidad de Cuidados Intensivos con diagnóstico de neumonía por COVID-19.

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

Retrospectivo

Retrolectivo

Longitudinal

Descriptivo

Observacional

Cohorte retrolectiva

TIEMPO Y LUGAR DE ESTUDIO

Pacientes con diagnóstico de neumonía por COVID-19, con o sin fiebre, ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Adultos del CMN 20 de noviembre ISSSTE, durante el periodo comprendido de marzo a diciembre de 2020.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes con diagnóstico de neumonía por COVID-19, con o sin fiebre, ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Adultos del CMN 20 de noviembre ISSSTE, durante el periodo comprendido de marzo a diciembre de 2020.

UNIVERSO DE TRABAJO

Base de datos de pacientes con neumonía SARS-COV-2 sospechado o confirmado, ingresados a la UCIA del CMN 20 de Noviembre en el periodo de marzo a diciembre 2020.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Muestreo no probabilístico.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

INCLUSIÓN

Se elegirán los expedientes clínicos de pacientes mayores de 18 años de edad que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Adultos del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre con diagnóstico de neumonía por SARS-COV-2 durante el periodo comprendido de marzo a diciembre de 2020. Se considerará completo y útil para el presente estudio aquel expediente clínico con la siguiente información: edad, peso, talla, género, registro de la temperatura corporal al ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos y durante su permanencia en ella, resultado positivo en prueba de PCR para detectar COVID-19, antecedente de hipertensión arterial, antecedente de diabetes, requerimiento de catéter intravascular, requerimiento de ventilación mecánica asistida, tratamiento para neumonía por COVID-19, marcadores bioquímicos de respuesta inflamatoria, escala SOFA y motivo de egreso hospitalario

EXCLUSIÓN

No se incluirán los expedientes clínicos de pacientes con enfermedades autoinmunes, hematológicas u oncológicas de vías respiratorias, ya sean hereditarias o adquiridas; pacientes que reciban tratamiento inmunosupresor o inmunomodulador al momento de ingresar a la Unidad de Cuidados Intensivos; y pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o asma al momento de ingresar a la Unidad de Cuidados Intensivos.

ELIMINACIÓN

Se eliminarán aquellos expedientes clínicos que no cuenten con todas las hojas de enfermería, desde el ingreso hasta el egreso de la Unidad de Cuidados Intensivos, en las que se registre la temperatura corporal, al menos tres veces en un periodo de 24 horas; expedientes clínicos que, al ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos y durante la permanencia en ella, no cuenten con el reporte de los estudios de laboratorio que evalúen los marcadores bioquímicos de respuesta inflamatoria; expedientes clínicos que no cuenten con la estimación del pronóstico determinado por la escala SOFA al ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos y diariamente durante la permanencia en dicha Unidad; expedientes clínicos de pacientes que presentaron fiebre luego de las primeras 72 horas de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos, atribuida a una sobreinfección bacteriana adquirida en dicha Unidad; y expedientes clínicos de pacientes que se trasladaron a la Unidad de Cuidados Intensivos de otro hospital.

DESCRIPCIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

Nombre de la variable	Definición conceptual	Tipo de variable	Definición operacional
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Cuantitativa Ordinal Continua	Años
Sexo	Conjunto de peculiaridades que caracterizan a los individuos de una especie dividiéndolos en hombre o mujer.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Hombre Mujer
Peso	Fuerza de gravedad ejercida por un objeto, generalmente la tierra.	Cuantitativa Ordinal Continua	Kilogramos
Talla	Altura de una persona medida en bipedestación.	Cuantitativa Ordinal Continua	Centímetros
Hipertensión arterial sistémica	Enfermedad vascular crónica generalizada definida por un aumento sostenido de la tensión arterial sistólica y/o diastólica por encima de las cifras convencionalmente aceptadas como normales.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si/No
Diabetes	Síndrome crónico resultado de una carencia absoluta o relativa de insulina y que se caracteriza por la presencia de hiperglucemia y otras alteraciones metabólicas de los lípidos y proteínas.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si/no
Ferritina sérica	Proteína principal del almacenamiento del hierro en las células y tejidos; sus niveles sanguíneos son proporcionales a los depósitos de hierro.	Cuantitativa Ordinal Continua	µg/L
Dímero-D	Producto de la degradación de fibrina detectado cuando el trombo es proteolizado por la plasmina.	Cuantitativa Ordinal Continua	ng/mL
Frecuencia respiratoria	Número de respiraciones por minuto.	Cuantitativa Ordinal Continua	Respiraciones/ min

Cuenta plaquetaria	Cantidad de plaquetas contenidas en una unidad de volumen de sangre.	Cuantitativa Ordinal Continua	x10 ³ /μL
Presión arterial media	Presión media ejercida por la sangre contra la pared arterial. Equivale a la presión sistólica más dos veces la presión diastólica, dividida por tres.	Cuantitativa Ordinal Continua	mmHg
Escala de Glasgow	Escala validada para evaluar el nivel de conciencia y el estado neurológico de un paciente con una posible lesión cerebral. La puntuación global oscila entre 3 (respuesta mínima) y 15 (respuesta máxima).	Cuantitativa Ordinal Continua	Puntos 3-15
Creatinina	Anhídrido cíclico de la creatina excretado en la orina como producto final de la degradación de la fosfocreatina. Sus niveles plasmáticos dependen de la función renal, y su aclaramiento se puede emplear para calcular la tasa de filtración glomerular.	Cuantitativa Ordinal Continua	mg/dL
Tiempo con fiebre	Fenómeno patológico que se manifiesta por elevación de la temperatura normal del cuerpo y mayor frecuencia del pulso y la respiración.	Cuantitativa Ordinal Continua	Horas con fiebre
Diagnóstico	Determinación del carácter de una enfermedad mediante el examen de sus signos.		SARS-COV-2
Tratamiento	Conjunto de medios que se emplean para curar o aliviar una enfermedad.	Cualitativa Nominal Politómica	AINE/P-M-D-I No A/Dx MF (hielo)
Muerte	Cese permanente de todas las funciones vitales; pérdida de los reflejos del tallo encefálico y espinales, así como electroencefalograma plano, durante al menos 24 horas.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Sí/No

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis descriptivo de las variables cuantitativas se empleó la prueba de *t* de Student.

Se asumió normalidad mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov con un valor de significancia de $p \leq 0.05$, en caso de normalidad se empleó como medida de tendencia central la media, mientras que la medida de dispersión se empleó la desviación estándar. Si no se asume normalidad se utilizó la mediana, los máximos y mínimos como medida de dispersión.

Para el análisis descriptivo de las variables cualitativas se utilizaron porcentajes y se compararon mediante la prueba de U de Mann-Whitney. Todo el análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 25.

Se realizó un modelo de regresión logística múltiple con sus correspondientes OR e intervalos de confianza de 95%, asumiendo significancia con $p < 0.05$.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El protocolo se sometió al comité de Investigación del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre siguiendo los lineamientos del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, según el artículo 17 se clasifica como una investigación con riesgo mínimo.

La investigación se realizó en completo apego a los principios de la Declaración de Helsinki y con La ley General de Salud, artículos 20, 100, 103 y pertinentes, así como del código Nuremberg.

La naturaleza retrospectiva y retrolectiva de esta investigación no implica, para los pacientes, riesgos relacionados con la conducción del estudio, razón por la que no se solicitará consentimiento informado por escrito para participar en el mismo. Sin embargo, se guardará la estricta confidencialidad de los pacientes. Todos los datos proporcionados

durante el presente protocolo están sujetos a la Ley Federal de Protección de Datos Personales.

PROCEDIMIENTOS

Para la realización de este estudio, el alumno se sometió ante el Comité de Investigación de Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” para su aprobación.

Una vez aprobado el protocolo, el alumno buscó y seleccionó los expedientes clínicos que fueron de utilidad y se recabó la información pertinente para el análisis estadístico.

El alumno hizo el análisis estadístico y se redactó el documento completo que se presentó como tesis para obtener el grado de subespecialista.

Todo el proceso de investigación, además de apegarse al cronograma de actividades, estará supervisado en todo momento por el investigador responsable quien además funge como asesor experto del alumno.

Cabe mencionar que, la selección de pacientes para este estudio fue estrictamente apegada a los criterios metodológicos requeridos para la realización del mismo; por lo anterior, y debido a que se trata de un estudio retrolectivo, las decisiones terapéuticas tomadas en su momento por el médico tratante no determinaron la inclusión o exclusión de pacientes.

RESULTADOS

En el análisis de los pacientes que cumplieron con los criterios de selección, se recopiló un total de 142 pacientes con infección por COVID 19, de los cuales 62 no tuvieron fiebre y 80 tuvieron fiebre al ingreso, se obtuvo el promedio de las variables sociodemográficas y antropométricas sin detectar una diferencia estadísticamente significativa con el uso de la t de Student para muestras independientes y chi-cuadrada para variables cualitativas, solo se identificó que los pacientes con fiebre fue consistente en aquellos con índice de masa corporal y presión arterial media alta. (Tabla 1)

Características basales			
	Sin fiebre al ingreso (n=62)	Con fiebre al ingreso (n=80)	p
Edad en años, media (rango)	52.2 (29-72)	52.6 (29-71)	NS
Hombres, %	74.2	75.0	NS
Peso en kg, media (rango)	82.32 (52-110)	87.8 (60-120)	NS
Talla en cm, media (rango)	163 (150-181)	167 (155-180)	NS
IMC, media (rango)	29.4 (23.1-37.2)	31.6 (24.5-46.9)	NS
HF total, media (rango)	5.2 (0-41)	43.2 (1-207)	< 0.05
HF 3D, media (rango)	1.12 (0-11)	13.7 (1-70)	< 0.05
TAM, mmHg, mediana (rango)	81.0 (53.3-113.0)	87.3 (46.7-111.0)	< 0.05
Días en UCIA, media (rango)	15.9 (3-38)	13.4 (1-40)	NS
Días en UCI, media (rango)	15.5 (4-37)	13.9 (0-45)	NS
Con diabetes, %	32.2	27.5	
Con HAS, %	35.5	27.5	

Tabla 1. Análisis descriptivo y correlacional de las variables de estudio.

En el análisis comparativo de variables bioquímicas, se detectó que la proteína C reactiva se mantiene alta en aquellos pacientes con fiebre al ingreso, al aplicar la prueba estadística t de Student, mientras en los pacientes dímero D y fibrinógeno elevado fue más frecuente en los pacientes sin fiebre, que al compararse dan una diferencia estadísticamente significativa. (Tabla 2)

Biomarcadores			
	Sin fiebre al ingreso (n=62)	Con fiebre al ingreso (n=80)	p
Proteína C reactiva, mg/L, mediana (rango)	50 (0.5-427)	81.0 (2.9-309)	< 0.05
VSG, mm/h, mediana (rango)	40 (2-62)	38.0 (0-62)	NS
Ferritina (cruce), µg/L, media (DE)	1,449.16 (1,507)	1,575.83 (1,477)	NS
Dímero-D, ng/mL, mediana (rango)	1.69 (0.4-13.2)	3.5 (0.4-95)	< 0.05
Fibrinógeno, g/L, mediana (rango)	437.5 (125-915.5)	399.5 (112.9-889.7)	< 0.05

Tabla 2. Comparación de resultados de variables bioquímicos.

Con el empleo de las escalas de SOFA y CORADS se detectó que hubo diferencia estadísticamente significativa en aquellos que presentaron fiebre, teniendo puntajes más altos que el grupo de pacientes sin fiebre, resultado obtenido por la aplicación de la prueba estadística t de Student para muestras independientes. Al comparar con la escala CORADS no se detectó diferencia significativa. (Tabla 3)

Escalas			
	Sin fiebre al ingreso (n=62)	Con fiebre al ingreso (n=80)	p
SOFA, puntuación, media (rango)	6.51 (1-18)	8.73 (3-19)	< 0.05
CORADS, puntuación, media (rango)	4.3 (0-5)	4.3 (0-6)	NS

Tabla 3. Comparación entre escalas de severidad con los grupos con y sin fiebre.

Al comparar los grupos de estudio, se detectó que los pacientes con fiebre tuvieron mayor frecuencia de mortalidad a 3 días, a comparación del grupo sin fiebre, al emplear la prueba estadística de riesgo relativo, se obtiene un valor de RR= 1.87 (IC 95%, 1.20-2.56) y un valor de p=0.035, lo que nos indica que existe asociación y hay diferencia significativa. (Tabla 4)

Muerte a los 3 días			
	Sin fiebre al ingreso (n=62)	Con fiebre al ingreso (n=80)	p
Muerte a los 3 días	25	60	RR = 1.87 (IC 95%, 1.20-2.56) 0.035

Tabla 4. Asociación de la mortalidad con el grupo con y sin fiebre.

DISCUSIÓN

En el análisis de los pacientes con síndrome respiratorio agudo severo por COVID 19 Choron RL y cols., estudiaron 103 pacientes infectados en la UCIA del Hospital comunitario Central New Jersey, los cuales tuvieron en promedio 64 años, el sexo masculino representó el 68%, 13.6% padecían enfermedades respiratorias crónicas, 10.7% enfermedad pulmonar obstructiva crónica, 43.7% diabetes, 54.4% obesidad, 63.1% hipertensión, 11.7% enfermedad renal crónica, en la medición de la temperatura el 3.6% de los que fallecieron persistieron con fiebre, a comparación de los que sobrevivieron, por ello, realizaron análisis univariado para tener predictores de mortalidad, como es la edad (RR: 1.01, 1.00-1.03), ser del sexo masculino (RR: 1.51, 1.01-2.26), saturación de oxígeno al ingreso de $\leq 88\%$ (RR:1.59, 1.14-2.21) y tener temperatura mayor a 38°C (RR: 1.68, 1.27-2.22), resultados contrario a los obtenidos en esta investigación en el que se documentó como la edad promedio fue 52 años, >74%, los pacientes con fiebre tuvieron más casos de obesidad, así como cifras de presión arterial más elevadas, 27.5% padecían diabetes e hipertensión arterial sistémica y se confirma un valor de RR= 1.87 (IC 95%, 1.20-2.56).⁹⁸

En la investigación de Shi L y cols, se realizó el análisis de los factores de riesgo en casos mortales por COVID 19, en el que indican que la fiebre fue asociada negativamente a la progresión de la enfermedad al estado severo y a la mortalidad, obteniendo un OR=0.56 (0.38-0.82) y un valor de $p=0.003$, mientras la presencia de disnea estuvo asociado directamente al tener un OR=4.16 (3.13-5.53) y un valor de $p=0.0001$, al comparar con los resultados obtenidos en esta investigación fueron similares al tener un valor de RR= 1.87 (1.20-2.56) y un valor de $p=0.035$ confirmando la asociación de la fiebre con la mortalidad.⁹⁹

Hamdan Gul M y cols., reportaron el papel que tiene la fiebre en la inmunidad innata y adaptativa de los pacientes con COVID 19, reportando que hasta el 42.8% de los pacientes que ingresan a los servicios de urgencias adultos la padecen en el momento del ingreso y el 88.7% de los pacientes durante la hospitalización, se tiene en promedio de 10 días, con un rango de 8 a 11 días, al comprobar la resolución de la fiebre coincidió con la PCR negativa, además, se detectó que los pacientes hospitalizados en los servicios de cuidados intensivos críticos eran más propensos a tener fiebre a mayor duración de estancia

hospitalaria superior a los 11 días, resultados que se complementan con lo que se obtuvo en esta investigación. ¹⁰⁰

Rong-Hui D y cols., evaluaron 179 pacientes con neumonía COVID-19, 97 hombres y 82 mujeres, la edad promedio fue de 65 años, con enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares concurrentes preexistentes, marcadores como la troponina cardíaca I $\geq 0,05$ ng/ml se asoció con aumento del riesgo de mortalidad por neumonía por COVID-19, así como la presencia de múltiples síntomas como fiebre, malestar general, tos, disnea y enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares, por lo que al comparar con los resultados obtenidos en esta investigación se tuvieron resultados distintos al reportar que la fiebre se puede considerar como un marcador asociado a la mortalidad y datos de hipertensión arterial. ¹⁰¹

CONCLUSIONES

La fiebre al ser un síntoma que corresponde a la respuesta inflamatoria sistémica, tiene la capacidad de contrarrestar procesos infecto-contagiosos o estabilizarlos, como sucede en los pacientes que cursan con infección por COVID 19. La gravedad de los pacientes dependerá de las características propias del paciente, la atención médica oportuna y la continuidad del tratamiento.

Los pacientes que han tenido deterioro tórpido, acompañado de fiebre y que son candidatos al ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” se concluyó que existe asociación positiva de mortalidad.

Al comparar la tasa de mortalidad a tres días entre los pacientes que ingresaron con fiebre y los que ingresaron sin fiebre, fue más alta en el primer grupo de los pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos con diagnóstico de neumonía por COVID-19.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cui J, Li F, Shi Z. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17:181-192.
2. Woo P, Huang Y, Lau S, Yuen K. Coronavirus genomics and bioinformatics analysis. *Viruses.* 2010;2:1804-1820.
3. Weiss S, Leibowitz J. Coronavirus Pathogenesis. Vol 81.; 2011. doi:10.1016/B978-0-12-385885-6.00009-2
4. Poon L, Guan, Y, Nicholls J, Yuen K, Peiris J. The aetiology, origins, and diagnosis of severe acute respiratory syndrome. *Lancet Infect Dis.* 2004;4:663-671.
5. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395:565-574.
6. Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci.* 2020;63:457-460.
7. Memish Z, Perlman S, Van Kerkhove M, Zumla A. Middle East respiratory syndrome. *Lancet.* 2020;395:1063-1067.
8. Zhou P, Yang X, Wang X, Hu B, Zhang L, Zhang W. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579:270-273.
9. Secretaria de Salud. Lineamientos Técnicos para el tratamiento del Paciente Positivo a Enfermedad por SARS-CoV-2 COVID 19. Published online 2020.
10. Lu H, Stratton C, Tang Y. Outbreak of Pneumonia of Unknown Etiology in Wuhan China: The Mystery and the Miracle.; 2020.
11. Coronavirus Study Group. Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus: The Species and Its Viruses – a Statement of the Coronavirus Study Group.; 2020.
12. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y, Wang W. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature.* 2020;579:265-269.
13. Wu Z, McGoogan J. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.*
14. Cai G. Bulk and single-cell transcriptomics identify tobacco-use disparity in lung gene expression of ACE2, the receptor of 2019-nCov. *MedRxiv.*

15. Lam T, Shum M, Zhu H. Identification of 2019-NCoV Related Coronaviruses in Malaysian Pangolins in Southern China.; 2020.
16. Chan J, Tsui E, Wong V. Prognostication in severe acute respiratory syndrome: a retrospective time-course analysis of 1312 laboratory-confirmed patients in Hong Kong. *Respirology*. 2007;12(4):531-542.
17. Moran K, Del Valle S. A meta-analysis of the association between gender and protective behaviors in response to respiratory epidemics and pandemics. *Journal*. 2016;16:1-12.
18. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395:507–513.
19. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062.
20. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199–1207.
21. Du Y, Tu L, Zhu P, Mu M, Wang R, Yang P. Clinical features of 85 fatal cases of COVID-19 from Wuhan: a retrospective observational Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;543(11):1-17.
22. Gao Y, Li T, Han M, et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol*. 2020;257(70):35-42.
23. Zhang J, Wang X, Jia X, Hu K, Chen G, Wei J. Risk factors for disease severity unimprovement, and mortality in COVID-19 patients in Wuhan, China. *Clin Microbiol infect*. 2020;26:762-772.
24. Jang J, Hur J, Choi E, Hong K. Prognostic Factors for Severe Coronavirus Disease 2019 in Daegu, Korea. *J Korean Medical Sci*. 2020;35(23):1-21.
25. Rong D, Li R, Liang C, Yang W, Tan Z. Predictors of Mortality for Patients with COVID-19 Pneumonia Caused by SARS-CoV-2: A Prospective Cohort Study. *Eur Respir J Jan*. 2020;524(139):1-31.
26. Bosch B, Van R, Haan C, Rottier P. The coronavirus spike protein is a class I virus fusion protein: structural and functional characterization of the fusion core complex. *J Virol*. 2003;77(16):8801-8811.
27. Fehr A, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis.

- Springer Nature.
28. Xiao C, Li X, Liu S, Sang Y. HIV-1 did not contribute to the 2019-nCoV genome. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9:378-381.
 29. Zhu N, Zhang D, Wang W. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382:727-733.
 30. Beniac D, Andonov A, Grudeski E, Booth T. Architecture of the SARS coronavirus prefusion spike. *Nat Struct Mol Biol.* 2006;13(8):751-752.
 31. Jiang S, Hillyer C, Du L. *Neutralizing Antibodies against SARS-CoV-2 and Other Human Coronaviruses.*; 2020.
 32. Raj V, Mou H, Smits S. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature.* 2013;495:251–254.
 33. Lu G, Hu Y, Wang Q. Molecular basis of binding between novel human coronavirus MERS-CoV and its receptor CD26. *Nature.* 2013;500:227–231.
 34. Qian Z, Travanty E, Oko L. Innate immune response of human alveolar type II cells infected with severe acute respiratory syndrome-coronavirus. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2013;48:742–748.
 35. Li W, Moore M, Vasilieva N. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature.* 2003;426:450–454.
 36. Guo Y, Cao Q, Hong Z, Tan Y. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak—an update on the status. *Mil Med Res.* 2020;7:1-10.
 37. Tai W, He L, Zhang X, Pu J, Voronin D, Jiang S. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. *Cell Mol Immunol.* 2020;8:1–8.
 38. Schoeman D, Fielding B. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virol J.* 2019;16:69.
 39. Malik Y, Sircar S, Bhat S. Emerging novel coronavirus (2019-nCoV) - current scenario, evolutionary perspective based on genome analysis and recent developments. In: *Vet Q.* ; 2020:1-13.
 40. Jin Y, Cai L, Cheng Z. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res.* 2020;7:4.
 41. Ji W, Wang W, Zhao X, Zai J, Li X. Homologous recombination within the spike glycoprotein of the newly identified coronavirus may boost cross-species

- transmission from snake to human. *J Med Virol.* 2020;92:433–440.
42. Holshue M, De Bolt C, Lindquist S. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States.; 2020.
 43. Chan J, Kok K, Zhu Z, Chu H, To K, Yuan S. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):221-236.
 44. Astuti I. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):407–412.
 45. Shereen M, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res.* 2020;24:91-98. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.005>
 46. Kubo H, Yamada Y, Taguchi F. Localization of neutralizing epitopes and the receptor-binding site within the amino-terminal 330 amino acids of the murine coronavirus spike protein. *J Virol.* 1994;68(9):5403-5410.
 47. Cheng P, Wong D, Tong L, Ip S. Viral shedding patterns of coronavirus in patients with probable severe acute respiratory syndrome. *Lancet.* 2004;363(9422):1699-1700.
 48. Ortiz E, Simbaña K, Gómez L, Rubio M. Clinical, molecular, and epidemiological characterization of the SARS-CoV-2 virus and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), a comprehensive literature review. *Diagnostic Microbiol Infect Dis.* 2020;98(1):22-34.
 49. Rabi F, Al Z, Kasasbeh G, Salameh D. SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: what we know so far. *Pathogens.* 2020;9:231.
 50. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol.* 2020;92:424–432.
 51. Yi Y, Lagniton P, Ye S, Li E, Xu R. COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *Int J Biol Sci.* 2020;16:1753–1766.
 52. Totura A, Baric R. SARS coronavirus pathogenesis: host innate immune responses and viral antagonism of interferon. *Curr Opin Virol.*
 53. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol.* 2020;92(2):264–275.
 54. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L. Molecular Immune Pathogenesis and Diagnosis of COVID-19.; 2020.

55. Chen J, Lau Y, Lamirande E, Paddock C, Bartlett J. Cellular immune responses to severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection in senescent BALB/c mice: CD4+ T cells are important in control of SARS-CoV infection. *J Virol*. 2010;84:1289–1301.
56. Chien J, Hsueh P, Cheng W, Yu C, Yang P. Temporal changes in cytokine/chemokine profiles and pulmonary involvement in severe acute respiratory syndrome. *Respirology*. 2006;11(6):715-722.
57. Huang K, Su I, Theron M. An interferon-gamma-related cytokine storm in SARS patients. *J Med Virol*. 2005;75(2):185-194.
58. Wong C, Lam C, Wu A. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2004;136(1):95-103.
59. Vabret N, Britton G, Gruber C, Hegde S, Kim J. Immunology of COVID-19: Current State of the Science. *Immunity*. 2020;52(6):910–941.
60. Ciceri F, Beretta L, Scandroglio A, Colombo S, Landoni G, Ruggeri A. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc*. 2020;345:1-14.
61. Wang M, Hao H, Leeper N, Zhu L. Thrombotic regulation from the endothelial cell perspectives. In: *Journal*. ; 2018:90-95.
62. Lovren F, Pan Y, Quan A, Teoh H, Wang G, Shukla P. Angiotensin converting enzyme-2 confers endothelial protection and attenuates atherosclerosis. *Journal*. 2008;295:1377–1384.
63. Carsana L, Sonzogni M, Nasr A, Rossi R. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two centre descriptive study. *Lancet*. Published online 2020:1-35.
64. Huang R, Li Z, Xuebing Y, Wang J, Zhang B. Clinical findings of patients with coronavirus disease 2019 in Jiangsu province, China: A retrospective, multi-centre study. *J PLOS*. 2020;137(41):1-15.
65. Shen M, Zhou Y, Ye J. Recent advances and perspectives of nucleic acid detection for coronavirus. *J Anal Pharm*. 2020;10(2):97–101.
66. CDC. Collection and Submission of Postmortem Specimens from Deceased Persons with Known or Suspected COVID-19.; 2020.
67. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med*.

- 2020;26:1-13.
68. World Health Organization. Clinical Management of Severe Acute Respiratory Infection (SARI) When COVID-19 Disease Is Suspected.; 2020.
 69. World Health Organization. Laboratory Testing for Coronavirus Disease (COVID-19) in Suspected Human Cases.; 2020.
 70. Wang W, Xu Y, Gao R. Detección de SARS-CoV-2 en diferentes tipos de muestras clínicas . JAMA. 2020;323:1843-1844.
 71. Zhou F, Wang Y, Liu Y. Disease severity and clinical outcomes of community-acquired pneumonia caused by non-influenza respiratory viruses in adults: a multicentre prospective registry study from the CAP-China Network. Eur Respir J. 2019;54:1802406.
 72. Ma C, Gu J, Hou P, Zhang L. Incidence, Clinical Characteristics and Prognostic Factor of Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. 21, 1-9 (2020).
 73. Chao C, Meiping C, Yitting L, Lili Y, Weina H. Clinical Features and Predictors for Patients with Severe SARS-CoV-2 Pneumonia: a retrospective multicenter cohort study. Lancet Infect Dis. 2019;345:124-126.
 74. NIH. COVID-19 Treatment Guidelines.; 2020.
 75. Sun Q, Qiu H, Huang M. Lower mortality of COVID-19 by early recognition and intervention: experience from Jiangsu Province. Ann Intensive Care. 2020;10(1):33.
 76. Brewster D, Chrimes N, Do T, Fraser K. Consensus Statement: Safe Airway Society Principles of Airway Management and Tracheal Intubation Specific to the COVID-19 Adult Patient Group.; 2020.
 77. Gattinoni L, Carlesso E, Taccone P, Polli F. Prone positioning improves survival in severe ARDS: a pathophysiologic review and individual patient meta-analysis. Minerva Anesthesiol. 2010;76(6):448-454.
 78. Juyi L, Yi C, Meng L. Leukopenia predicts risk for death in critically ill patients with COVID-19 in Wuhan , China : a single-centered , retrospective study. Lancet. 341:1-26.
 79. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020;395:1054–62.
 80. Wu Z, McGoogan J. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases

- from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239.
81. Organización Panamericana de la Salud. *Guía Para El Cuidado Crítico de Pacientes Adultos Con Coronavirus (COVID-19) En Las Américas.*; 2020.
 82. Jain V, Yuan J. Systematic review and meta-analysis of predictive symptoms and comorbidities for severe COVID19 infection. *MedRxiv*.
 83. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S. Dysregulation of immune response in patients with COVID19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020;248:1-13.
 84. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients of Novel Coronavirus Disease 2019. *SSRN Electron J* 2. 2020;1:1–22.
 85. Gong J, Ou J, Qiu X, Jie Y. Multicenter Development and Validation of a Novel Risk Nomogram for Early Prediction of Severe 2019-Novel Coronavirus Pneumonia. *Lancet*. 2020;76:1-12.
 86. Gao Y, Li T, Han M, Li X, Wu D. Diagnostic Utility of Clinical Laboratory Data Determinations for Patients with the Severe COVID-19. *J Med Virol*. 2020;12:1-8.
 87. Fu L, Jun F, Xiang H. Analysis of death risk factors among 200 COVID-19 patients in Wuhan, China: a hospital-based case-cohort study. *Lancet Respir Med*. 2020;13:1-17.
 88. Bello O, Bahena J, Antonio N. Predicting mortality due to SARS-CoV-2: a mechanistic score relating obesity and diabetes to COVID-19 outcomes in Mexico. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;131:1-12.
 89. Lippi G, Plebani M, Henry B. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020;506:145–148.
 90. Borges I, Marusic A, Cacic N, Mohamed A. Coronavirus (2019-nCoV) Infection in Humans: A Scoping Review and Meta-Analysis. *SSRN Electron J*. Published online 2020:77-91.
 91. Ji D, Zhang D, Xu J, Chen Z, Yang T. Prediction for Progression Risk in Patients with COVID-19 Pneumonia: the CALL Score. *Clin Infect Dis*. Published online 2020:1–11.
 92. Vincent J, Moreno R. Clinical review: scoring systems in the critically ill. *Crit Care*. 2010;14(2):207.
 93. Ferreira F, Bota D, Bross A, Mélot C. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA*. 2001;287:1754-1758.
 94. Singer M, Deutschman C, Seymour C, Al E. The Third International Consensus

- Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315:801-810.
95. Fröhlich M, Wafaisade A, Mansuri A. Which score should be used for posttraumatic multiple organ failure? - Comparison of the MODS, Denver- and SOFA- Scores. Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2006;24(1):226.
 96. Vincent J, Moreno R, Takala J, Willatts S. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med. 1996;22(7):707-710.
 97. Zepeda E, Rodríguez G. Validación de la escala evaluación de fallo orgánico secuencial SOFA. Medigraphic. 2016;30(5):1-8.
 98. Choron RL, Bargoud C, Butts CA, Teichman AL, Krumrei NJ, Schroeder MR, et al. Fever in the ICU: A predictor of mortality in mechanically ventilated covid-19 patients. 2020;20(10):1-10.
 99. Shi L, Wang Y, Wang Y, Duan G, Yang H. Dyspnea rather than fever is a risk factor for predicting mortality in patients with COVID-19. Journal of Infection. 2020;81(1):647-679.
 100. Hamdan Gul M, Mar Htun Z, Inayat A. Role of fever and ambient temperature in COVID-19, Expert Review of Respiratory Medicine. 2021;15(2):171-173.
 101. Rong-Hui D, Li-Rong L, Cheng-Qing Y, Wen W, Tan-Ze C, Ming L, et al. Predictors of mortality for patients with covid-19 pneumonia caused by sars-cov-2: a prospective cohort study. European Respiratory Journal. 2020;1(1):1-29.

ANEXOS

Hoja de recolección de datos

Nombre de la variable	Definición operacional	Resultados
Edad	Años	
Sexo	Hombre Mujer	
Peso	Kilogramos	
Talla	Centímetros	
Hipertensión arterial sistémica	Si/No	
Diabetes	Si/no	
Ferritina sérica	µg/L	
Dímero-D	ng/mL	
Frecuencia respiratoria	Respiraciones/ min	
Cuenta plaquetaria	x10 ³ /µL	
Presión arterial media	mmHg	
Escala de Glasgow	Puntos 3-15	
Creatinina	mg/dL	
Tiempo con fiebre	Horas con fiebre	
Diagnóstico	SARS-COV-2	
Tratamiento	AINE/P-M-D-I No A/Dx MF (hielo)	
Muerte	Sí/No	