



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL ÁNGELES

CLÍNICA LONDRES TORRE FRONTERA

CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA CRÍTICA



Tesis para obtener el grado de especialista en Medicina Crítica:

“Factores de riesgo que incrementan mortalidad en pacientes con enfermedad por Coronavirus 19 (SARS-CoV-2) atendidos en la terapia intensiva del Hospital Ángeles Clínica Londres, en el período de marzo 2020 a marzo 2021”.

Presentado por:

Dr. José Israel Morales Aceves

Tutor y asesor metodológico:

Dr. Francisco Alonso Díaz Aguilar



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.



HOSPITAL ÁNGELES
CLÍNICA LONDRES TORRE FRONTERA
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA CRÍTICA

Índice

1. Resumen	4
2. Marco teórico.....	6
3. Planteamiento del problema.	20
3.1. Pregunta de investigación.	20
4. Justificación.	21
5. Objetivos.....	22
5.1. Objetivo general.	22
5.2. Objetivos específicos.	22
6. Hipótesis.....	24
7. Material y métodos.	25
7.1 Tipo de estudio.....	25
7.2 Universo de trabajo	25
7.3 Muestreo y cálculo de tamaño mínimo de muestra.	25
7.5. Definición de las variables.....	26
8. Plan general de trabajo.....	30
9. Recursos, financiamiento y factibilidad.....	31
10. Análisis estadístico.	32
11. Aspectos éticos.	32
12. Cronograma de actividades.....	33
13. Resultados.....	34
14. Discusión.....	53
15. Conclusiones.....	60
16. Referencias bibliográficas.....	62

Identificación de los investigadores:

Investigador responsable:

Dr. José Israel Morales Aceves.

Cargo: Residente de segundo año de Medicina Crítica.

Adscripción: Clínica Londres del Hospital Ángeles.

Lugar de Trabajo: Frontera 74, Roma Norte, Cuauhtémoc, 06700, Ciudad de México.

Teléfono: 55 5964 6485.

Correo electrónico: jifenix@hotmail.com

Investigador asociado:

Dr. Francisco Alonso Díaz Aguilar

Cargo: Médico adscrito adjunto de Unidad de Cuidados Intensivos

Adscripción: Clínica Londres del Hospital Ángeles.

Lugar de Trabajo: Frontera 74, Roma Norte, Cuauhtémoc, 06700, Ciudad de México.

Teléfono: 55 2713 6897.

Correo electrónico: diaf77@hotmail.com

1. Resumen.

Título: “Factores de riesgo que incrementan mortalidad en pacientes con enfermedad por Coronavirus 19 (SARS-CoV-2) atendidos en la terapia intensiva del Hospital Ángeles Clínica Londres, en el período de marzo 2020 a marzo 2021”.

Autores: Morales Aceves José Israel / Francisco Alonso Díaz Aguilar.

Antecedentes: La enfermedad por Síndrome respiratorio agudo por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) es un importante problema de salud pública a nivel mundial, con altas tasas de morbimortalidad, que son desencadenadas por múltiples factores de riesgo en los pacientes, los cuales pueden ser agrupados en comorbilidades, manifestaciones clínicas y marcadores de laboratorio principalmente.

Objetivo: Describir los factores de riesgo que incrementan mortalidad en pacientes con COVID-19 atendidos en la terapia intensiva del Hospital Ángeles Clínica Londres, en el período de marzo 2020 a marzo 2021.

Material y métodos: Se realizó un estudio descriptivo analítico y retrospectivo del Hospital Ángeles Clínica Londres. Se incluyeron todos los expedientes de los pacientes que se atendieron con COVID-19 confirmado por prueba reacción de la cadena polimerasa (PCR) positiva, de cualquier edad, atendidos en el hospital, se excluyeron pacientes con diagnóstico no confirmado de COVID-19, y se eliminaron los que tenían información incompleta. Se solicitó la base de datos de pacientes con enfermedad por COVID-19 del período de marzo 2020 a marzo 2021, se revisó y realizó la selección y extracción de la información de interés para este estudio. No fue necesario obtener un consentimiento informado, ya que de acuerdo a la Ley General de Salud es considerada como investigación sin riesgo. Para el análisis estadístico se usó el programa SPSS 20 para cálculo de frecuencias, medidas de tendencia central y dispersión, medidas de asociación y chi cuadrada.

Resultados: Se analizaron 60 pacientes, 76.7% eran hombres, 41.7% eran mayores de 60 años. La mortalidad observada fue 41.7%. Factores sociodemográficos y comorbilidades que incrementaron el riesgo de mortalidad, fueron ser hombre, edad mayor a 60 años, tener hipertensión arterial sistémica, obesidad, diabetes mellitus o antecedente de fumar. Factores clínicos, de la evolución y tratamiento hospitalario que elevaron la mortalidad, fueron presencia

de dolor torácico, disnea, cefalea, fiebre, saturación menor a 90% al ingreso hospitalario, intubación orotraqueal, intubación por más 10 días, estancia hospitalaria mayor a 10 días. Por el contrario, se observaron 4 factores que fueron benéficos en los pacientes, mostrando riesgos menores de defunción, fueron uso de traqueostomía en etapa temprana, debúbito prono, trombopprofilaxis y uso de esteroides. Y de los factores paraclínicos que contribuyeron a la mortalidad, fueron elevación de PCR, elevación de DHL, incremento de Dímero D, cultivo positivo, linfopenia, hiperglucemia, elevación de CPK, elevación de procalcitonina, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, elevación de troponina I y elevación de ferritina sérica.

Conclusiones: Los factores sociodemográficos, clínicos, comorbilidades y paraclínicos abordados en este estudio están asociados con el incremento en la mortalidad de los pacientes con COVID-19 y son consistentes con la literatura.

Palabras clave: Enfermedad por COVID-19, SARS-CoV-2, factores de riesgo, mortalidad.

2. Marco teórico.

Generalidades.

En diciembre de 2019, en la ciudad de Wuhan, China, se iniciaron los primeros reportes de un cuadro clínico que se caracterizaba por una infección aguda y severa de las vías aéreas inferiores, cuyo reconocimiento del agente causal resultó un coronavirus. La enfermedad fue designada como enfermedad por coronavirus de 2019 (abreviado el virus como SARS-CoV-2 y la enfermedad como COVID-19). Su velocidad de propagación y la contagiosidad inherente al virus hizo que en pocas semanas esta infección se diseminara hacia países asiáticos y, posteriormente, a Europa y al resto del mundo.¹

Debido a la rápida diseminación de la COVID-19 en este país y en otras partes del mundo, en marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) designó el estado pandémico de la enfermedad, tras la aparición de nuevos casos en mayor número fuera de China.²

Conforme la diseminación aumentó, la transmisión de persona a persona y ha mostrado ser la principal forma de contagio. Las secreciones del tracto respiratorio que se expulsan durante los estornudos, la tos o el habla pueden favorecer el contagio entre individuos, debido a que las gotas de un paciente positivo de SARS-CoV-2 entran en contacto con las mucosas de un sujeto sano.²

El período de incubación oscila alrededor de 5 días (intervalo 4-7 días) con un máximo de 12-13 días. Aunque los pacientes son más contagiosos cuando están sintomáticos, algunos pueden transmitir la enfermedad aún antes de presentar los síntomas, por lo que ha mostrado ser una enfermedad que se contagia rápidamente,² y su forma de presentación es variable, ya que puede presentarse como una enfermedad leve, moderada o grave, incluyendo neumonía severa, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), sepsis y choque séptico. Los casos con enfermedad leve pueden tener síntomas similares a la gripe: fiebre alta, mialgias, fatiga y síntomas respiratorios, especialmente tos seca, con posible evolución a neumonía. El comienzo

suele ser menos brusco que en la gripe y los síntomas de vías respiratorias superiores parecen poco importantes o están ausentes.³

El coronavirus es un virus-ARN con apariencia típica en forma de corona, la cual se debe a la presencia de glucoproteínas puntiagudas sobre su envoltura. Existen cuatro géneros diferentes de este virus: α -CoV, β -CoV, δ -CoV y γ -CoV.² Los coronavirus comprenden una gran familia de virus que son comunes en humanos y en animales (camellos, vacas, gatos y murciélagos). En ocasiones, los coronavirus de animales infectan a los humanos y posteriormente se transmiten de humano a humano, como ha sucedido con el *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV), *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus* (SARS-CoV) y, en particular, el SARS-CoV-2, que es causante de la enfermedad conocida como enfermedad por COVID-19.²

La principal fuente de infección son los pacientes infectados a su vez por SARS-CoV-2. Este se transmite a través de las gotas respiratorias (>5 micras) en distancias cortas (1.5-2 metros) cuando los pacientes tosen, hablan o estornudan, y mediante contacto próximo con boca, nariz o conjuntiva ocular a través de manos contaminadas. El contacto prolongado es el de mayor riesgo, siendo menos probable el contagio a partir de contactos casuales. Pueden existir contagios a partir de pacientes asintomáticos e incluso a partir de personas en período de incubación de la enfermedad. Es probable una transmisión por superficies infectadas, habiéndose descrito recientemente que el SARS-CoV-2 puede persistir en plásticos y acero inoxidable hasta 72 horas.³

Los coronavirus que afectan a los humanos se han dividido en aquéllos con baja o alta patogenicidad. Los primeros infectan las vías respiratorias superiores y causan un cuadro respiratorio leve o moderado; los segundos (de alta patogenicidad) afectan también las vías respiratorias inferiores, tal como el MERS-CoV o el SARS-CoV, incluido el tipo 2 (SARS-CoV-2), el cual es causante de la pandemia actual. La neumonía severa se ha asociado con una rápida replicación viral, infiltración celular inflamatoria masiva y elevación de citocinas y quimiocinas proinflamatorias, las cuales producen daño pulmonar agudo y SDRA.^{1,2}

Tras la exposición, los coronavirus se unen a las células mediante una proteína «espiga», la cual se escinde por una proteasa de la célula huésped, lo que permite que el virus ingrese y se replique. La enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2), que se expresa ampliamente en el tracto respiratorio, corazón, riñones, intestinos, neuronas cerebrales, endotelio de arterias y venas, células inmunitarias y páncreas ha sido identificada como uno de los principales receptores del SARS-CoV-2.⁴

Los pacientes con COVID-19 comúnmente muestran linfopenia y, en menor medida, trombocitopenia y leucopenia, estas últimas son las más destacadas entre los pacientes con la forma grave de la enfermedad. Además, se ha reportado que la gravedad de la infección se asocia con los niveles elevados de citocinas proinflamatorias (interleucina 6, PCR) y con mayor actividad de coagulación, definida por concentraciones elevadas de dímero D que, adicionalmente, se asocia con un mal pronóstico en los pacientes con COVID-19, lo cual se describirá a profundidad posteriormente.⁵

Epidemiología.

En el caso de COVID-19, la OMS alertó al mundo sobre esta nueva epidemia, y el 30 de enero de 2020 lo declaró como una emergencia sanitaria global. Para mediados de febrero ya se habían documentado casos en 24 países. El 27 de febrero se reportó el primer caso en México (en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias), y paulatinamente, se fueron presentando más casos aislados en diferentes estados del nuestro país, la mayoría tenía como antecedente haber estado en una convención en la ciudad de Bérgamo, Italia. Para el día 6 de marzo, ya había seis casos confirmados por PCR positiva.¹

Según el sitio worldometers.info/coronavirus, al 15 de enero de 2021 había 94,235,181 casos reportados como positivos para COVID-19, con 67,290,722 pacientes recuperados, 24,928,513 casos activos y 2,015,946 defunciones en todo el mundo.^{1,7}

En un metaanálisis que analizó un total de 611,583 participantes con los informes oficiales nacionales de China, Italia, España, Inglaterra y New York que detallaban las tasas de COVID-19 y mortalidad por décadas de edad. Se observó una tasa de mortalidad global de 12.1% y varió ampliamente entre países, siendo la más baja en China (3.1%) y la más alta en el Reino Unido (20.8%) y el estado de Nueva York (20.9%). La mortalidad fue <1.1% en pacientes <50 años y aumentó exponencialmente a partir de esa edad en los 5 registros nacionales. Como era de esperar, la tasa de mortalidad más alta se observó en pacientes ≥80 años, cuyo riesgo fue 6 veces superior al resto. Todos los grupos de edad tuvieron una mortalidad significativamente mayor en comparación con el grupo de edad inmediatamente más joven. El mayor aumento en el riesgo de mortalidad se observó en pacientes de 60 a 69 años en comparación con los de 50 a 59 años.⁸

No obstante, en México fue el pasado 27 de febrero 2020 cuando se registró el primer caso de coronavirus en el país;⁹ y en tan sólo diez meses, este virus logró infectar al 14 de enero de 2021 a 1,588,369 personas, de los cuales 1,185,621 pacientes se han recuperado, 85,091 permanecen activos y 137,916 corresponden a defunciones.¹⁰ De las defunciones reportadas, un 63.29% han ocurrido en el sexo masculino, y 36.71% en el femenino, 89.85% se encontraban hospitalizados, 45.82% padecía hipertensión, 38.38% diabetes mellitus, 23.07% obesidad y 7.92% con antecedente de tabaquismo. Las defunciones han predominado en el grupo de edad de 65-69 años con 19,451 defunciones, seguida de 60-64 años con 19,175 defunciones, 70-74 años con 17,343, 55-59 años con 16,564, 75-79 años con 13,568 y 50-54 años con 12,729 defunciones principalmente.¹¹

Factores de riesgo de severidad de la enfermedad y fisiopatología.

La mayoría de las infecciones causadas por SARS-CoV-2 son autolimitadas (aproximadamente 80%). La enfermedad COVID-19 causa manifestaciones más severas en personas de edad avanzada y en aquéllas con comorbilidades, principalmente diabetes mellitus, hipertensión arterial, obesidad.¹

Aunque actualmente se reconoce que la edad avanzada, la presencia de diabetes, la hipertensión y obesidad son promotores de morbilidad y mortalidad en pacientes con COVID-19, se ha reportado que las concentraciones de glucosa en plasma y la presencia de diabetes predicen de manera independiente la morbimortalidad de estos pacientes. Algunos de los mecanismos que podrían contribuir con el aumento en la susceptibilidad de COVID-19 en pacientes con diabetes son los siguientes: a) unión celular de mayor afinidad y entrada de virus eficiente, b) eliminación viral disminuida, c) disminución de la función de las células T, d) aumento de la susceptibilidad a la hiperinflamación y el síndrome de tormenta de citocinas y e) presencia de enfermedad cardiovascular.^{12,13}

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica, compleja y multifactorial, que se caracteriza por alteración en el metabolismo de la glucosa, las grasas y las proteínas. Con frecuencia, los pacientes que la padecen cursan con hiperglucemia. Las comorbilidades que se asocian con la diabetes son: sobrepeso y obesidad, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia aterogénica y, en algunos pacientes, enfermedad vascular periférica, daño renal, neuropatía y retinopatía. El descontrol crónico de la enfermedad se asocia con una mayor susceptibilidad a infecciones, las cuales generalmente cursan con pocos síntomas, aunque, generalmente, la hiperglucemia se magnifica, lo cual empeora el curso de las infecciones.¹

La diabetes es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por múltiples alteraciones metabólicas y vasculares que pueden afectar la respuesta a diversos gérmenes. La hiperglucemia y la resistencia a la insulina promueven una mayor síntesis de los productos finales de glucosilación, citocinas proinflamatorias y estrés oxidativo, además estimulan la producción de moléculas de adhesión que median la inflamación. Este proceso inflamatorio puede influir como un mecanismo subyacente que conduce a mayor propensión para infecciones.¹⁴

La diabetes mal controlada se relaciona con una respuesta inhibida de los linfocitos, así como con un deterioro en el funcionamiento de monocitos, macrófagos y neutrófilos. Además, existe una disfunción tanto en la reacción de hipersensibilidad de tipo retardado como en la activación del complemento en pacientes descompensados.¹⁵

La infección por SARS-CoV-2 desencadena condiciones de mayor estrés en personas con diabetes, lo que genera un incremento en la liberación de hormonas que causan hiperglucemia, tales como glucocorticoides y catecolaminas; éstas favorecen el aumento de la variabilidad y la concentración de la glucosa sanguínea.¹⁶

En la diabetes, además del marcado proceso inflamatorio, se produce un desequilibrio entre la coagulación y la fibrinólisis, con niveles aumentados de factores de coagulación e inhibición relativa del sistema fibrinolítico (inmunotrombosis). Al mismo tiempo, tanto la resistencia a la insulina como la diabetes están asociadas con la disfunción endotelial y con el aumento en la agregación y activación de las plaquetas, lo que favorece el desarrollo del estado protrombótico y de hipercoagulación.¹⁷

Estudios en animales infectados con SARS-CoV identificaron que la edad avanzada se relaciona con defectos en la función de las células T y células B, con elevados marcadores de inflamación. Esto sugiere que la diabetes sola o en combinación con edad avanzada, hipertensión y/o enfermedades cardiovasculares, las cuales se caracterizan por estados proinflamatorios, pueden contribuir a la replicación del SARS-CoV-2 y a una respuesta proinflamatoria más prolongada, la cual conduciría a una forma de la enfermedad más severa y finalmente más letal.¹⁸

El análisis de las implicaciones de la respuesta inmunitaria en el contexto de la presencia de diabetes mellitus y su respuesta ante una infección viral pueden dar luz respecto al incremento en la severidad de la enfermedad por SARS-CoV-2 en la misma diabetes. La inmunidad innata, que es la primera línea de defensa contra el SARS-CoV-2, se encuentra comprometida durante periodos cortos de hiperglucemia y en pacientes con diabetes descontrolada, lo que permite la proliferación del patógeno en el huésped.^{15,19}

Por otro lado, la diabetes se caracteriza por una respuesta exagerada de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral (TNF) y las IL 1 y 6, lo que puede inducir una

respuesta exagerada ante un estímulo, como se ha observado en pacientes con COVID-19 complicados que presentan SDRA.²⁰

Con base en los datos previos de infección por coronavirus, la respuesta inmunitaria participa de forma muy importante, por lo que una respuesta tardía o suprimida se asocia con gravedad del daño pulmonar. La replicación viral activa tardía produce un aumento en el IFN tipo I y en el influjo de neutrófilos y macrófagos que desencadenan una «tormenta» de citocinas proinflamatorias. En la infección por SARS- CoV-2 la neutrofilia y la linfocitopenia presentes en los pacientes graves posiblemente reflejan un retraso en la respuesta del IFN tipo 1 y en el control viral en la fase temprana de la infección.¹

Desde diciembre de 2019, cuando se identificó la enfermedad COVID-19 ha habido algunos reportes que asocian la presencia de diabetes con un mayor riesgo de mortalidad.¹

Por un lado, en México, la Secretaría de Salud ha reportado que la hipertensión arterial, la diabetes y la obesidad son los tres factores de riesgo más importantemente asociados con la muerte por infección de SARS-CoV-2. Por otro lado, los sujetos de edad mayor a 65 años con enfermedades preexistentes como hipertensión, diabetes, enfermedad arterial coronaria o cerebrovascular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedad renal tienen peores desenlaces cuando se infectan.¹

Por otro lado, se investigó la presencia de factores de riesgo de progresión y pronóstico de la enfermedad en una serie de 174 pacientes confirmados con COVID-19. De éstos, los que padecían diabetes y los que no tenían otras comorbilidades (n=24) presentaron un mayor riesgo de neumonía severa. Además, los pacientes con diabetes también se caracterizaron por tener valores más altos de marcadores de inflamación y coagulación; comparados con los sujetos sin diabetes, los pacientes con diabetes tuvieron una prevalencia mayor de enfermedad cardiovascular (32 frente a 14%), pero una prevalencia menor de fiebre (59.5 frente a 83.2%). Los datos bioquímicos mostraron además que los pacientes con diabetes tenían cifras más altas de proteína C reactiva (PCR) (32.8 frente a 16.3), velocidad de sedimentación globular (67

frente a 23) y dímero D (1.15 frente a 0.54). En contraste, la cuenta absoluta de linfocitos (0.86 frente a 0.97), eritrocitos (3.9 frente a 4.17) y los niveles de hemoglobina (11.7 frente a 12.7) fueron significativamente más bajos en el grupo de pacientes con diabetes.¹

La exclusión de pacientes con otro tipo de comorbilidades mostró que a pesar de no haber diferencia en la sintomatología basal ni en la prevalencia de sexo, los pacientes con diabetes se caracterizaron por ser de mayor edad (61 frente a 32 años) y tener una frecuencia más alta de náusea y vómito. La comparación de las tomografías de tórax expuso que los pacientes con diabetes mostraron alteraciones patológicas más severas que las observadas en los pacientes sin diabetes. Finalmente, el análisis mostró que la mortalidad fue más elevada entre los pacientes con diabetes (16.3%) comparados con aquéllos sin diabetes (10%).¹

El tratamiento farmacológico de los pacientes con diabetes infectados por SARS-CoV-2 es el mismo que en pacientes con diabetes que requieren hospitalización. Las estrategias terapéuticas y los objetivos óptimos de control de la glucosa deben formularse en función de la gravedad de la enfermedad, la presencia de comorbilidades y complicaciones relacionadas con la diabetes, la edad y otros factores. Se debe prestar especial atención a las personas con nefropatía diabética o complicaciones cardíacas relacionadas con la diabetes, ya que corren un mayor riesgo de desarrollar COVID-19 grave y de muerte.²¹ Algunos reportes han documentado una progresión más severa y un riesgo de mortalidad incrementado en 2.3 veces cuando se compara con sujetos sin diabetes. Las medidas que se recomiendan para prevenir la infección por SARS-CoV-2 prácticamente son las mismas que para la población sin diabetes.¹

Estudios publicados en diferentes países muestran que la hipertensión, la diabetes, la enfermedad cerebrovascular y la cardiopatía isquémica son marcadamente más frecuentes en los pacientes que requieren cuidados críticos o fallecen por COVID-19. Un posible nexo causal sería el daño y la disfunción miocárdica producidos por el SARS-CoV-2, evidenciado en los frecuentes hallazgos de elevación de la troponina I y anormalidades electrocardiográficas. Por otra parte, existen hipótesis a favor y en contra de un posible efecto deletéreo de los inhibidores de la ECA y los bloqueantes del receptor de angiotensina 2 en esta patología.²²

Un metaanálisis que incluyó 8 estudios con 46,248 pacientes estimó que el hecho de presentar hipertensión arterial sí se asocia con más de dos veces el riesgo de padecer formas severas de COVID-19 y, en aquellos con enfermedad cardiovascular, más de tres. Estudios realizados en Italia confirmaron la asociación de la mortalidad con enfermedades cardiovasculares y diabetes; el 30% tenían enfermedad coronaria, el 24.5% fibrilación auricular y el 9.6% antecedentes de accidente cerebrovascular. Las estimaciones de China coinciden con estos datos: que mientras la mortalidad sin comorbilidades fue del 0.9%, se incrementó al 10.5% con enfermedad cardiovascular, al 6.3% con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, al 6% con hipertensión arterial y al 5.6% con cáncer.²³

Por otra parte, también se ha encontrado que la obesidad se asocia con formas más severas de COVID-19, aún en pacientes jóvenes: en un estudio realizado en la ciudad de Nueva York, pacientes menores de 60 años con un índice de masa corporal entre 30 y 34 kg/m² tuvieron dos veces más riesgo de requerir cuidados intensivos por COVID-19, en comparación con pacientes con un índice de masa corporal menor a 30 kg/m².^{22,24}

La obesidad es un factor de riesgo para la morbilidad y la mortalidad prematura y las consecuencias de la obesidad para la salud y la calidad de vida de las personas que la padecen son múltiples y la enfermedad por COVID-19 no ha sido la excepción, ya que la obesidad es un factor de riesgo para la hospitalización, el ingreso en UCI y el desarrollo de consecuencias graves que llevan a la muerte. Existen diversos mecanismos biológicos mediante los cuales la enfermedad COVID-19 puede afectar más a personas con obesidad. Uno de estos mecanismos es la inflamación crónica, originada por el exceso de tejido adiposo en personas con obesidad. COVID-19 pueda exacerbar aún más la inflamación, exponiéndolos a niveles más altos de moléculas inflamatorias circulantes en comparación con los sujetos con índice de masa corporal normal. Esta inflamación puede producir una disfunción metabólica que puede conducir, entre otras patologías, a dislipidemia, resistencia a la insulina, diabetes tipo 2, hipertensión y enfermedad cardiovascular, que también se han considerado factores de riesgo de COVID-19.

Otro rasgo común en la obesidad es la deficiencia de vitamina D, que aumenta el riesgo de infecciones sistémicas y perjudica la respuesta inmune.²⁵

Las estatinas se utilizan como terapias de primera línea en la reducción de lípidos con pocos efectos secundarios, tienen un coste bajo y están ampliamente disponibles en todo el mundo. Los potentes efectos antiinflamatorios y moduladores del sistema inmune de las estatinas sugieren que podrían ser beneficiosas para contrarrestar las infecciones por coronavirus, incluyendo el sarS-CoV-2. De hecho, los estudios observacionales y los ensayos controlados y aleatorizados han demostrado un efecto protector significativo de las estatinas en la liberación de citoquinas pro inflamatorias y en las funciones de las células inmunitarias entre individuos con neumonía viral y bacteriana. Un informe más reciente basado en el análisis de acoplamiento molecular mostró que las estatinas podrían inhibir la entrada de SARS-CoV-2 en las células huésped mediante la unión directa de la proteasa principal del coronavirus. Estos datos sugieren que las estatinas podrían tener beneficios terapéuticos en el tratamiento de la COVID-19.²⁶

En pacientes con SDRA, elevaciones en el suero de IL-6 predicen menor supervivencia. Y también por otro lado, la lesión miocárdica es una afección común entre los pacientes hospitalizados por COVID-19 y se asocia a un mayor riesgo de mortalidad intrahospitalaria. El COVID-19 impacta de manera directa sobre el músculo cardíaco, por lo que los pacientes con enfermedad cardiovascular previa están predispuestos a la infección por SARS-CoV-2 y a un mayor riesgo de efectos adversos. Además, la infección por sí misma se asocia a complicaciones cardiovasculares.²⁶

Como otros hallazgos, dentro de la fase de hiperinflamación de la enfermedad, la hiperactivación de las células T se asocia con la hiperplasia de órganos linfoides, hepatoesplenomegalia y adenopatías. La excesiva actividad del sistema reticuloendotelial subsecuente se manifiesta como hemofagocitosis de la médula ósea y pruebas de función hepática y perfil lipídico alteradas, como resultado de la disfunción de las células de Kupffer en el hígado. Los macrófagos activados contribuyen a la coagulación intravascular diseminada (CID). La hiperreactividad inmunitaria parece estar más confinada al parénquima pulmonar y al

tejido linfático alveolar bronquial inmediatamente adyacente y está asociada con el desarrollo de SDRA. Se cree que la inflamación alveolar e intersticial severa y generalizada se extiende a la vascularización pulmonar estrechamente yuxtapuesta. Esta inflamación intrapulmonar podría influir en la propensión a la disfunción vascular local grave, incluida la microtrombosis.²⁶

Factores de mal pronóstico.

En adultos, la linfopenia, el incremento de lactato deshidrogenasa (LDH), proteína C reactiva (PCR), y del Dímero D, se asocian con un riesgo mayor de presentar enfermedad grave y de muerte.²⁷

La enfermedad COVID-19 produce una enfermedad respiratoria, que puede progresar a una forma de neumonía grave en el 10 a 15% de los pacientes, y continuar hasta un estado de enfermedad crítica, caracterizado por la presencia de síndrome de dificultad respiratoria agudo y falla orgánica múltiple. Estos pacientes críticos hacen parte del 5% que requieren tratamiento en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) y uso de ventilación mecánica. La atención en salud de los pacientes con enfermedad grave o crítica es responsable de los colapsos de sistemas de salud en otros países, secundarios a una crisis por la falta de insumos, personal sanitario y a la necesidad masiva de camas de hospitalización y UCI. A pesar del tratamiento, se estima que el 50% de los casos graves/críticos que requieren manejo en UCI fallecerán.²⁷

Entre los predictores de mal pronóstico de la enfermedad y mortalidad están la edad avanzada, el sexo masculino, contar con antecedente de comorbilidades, ciertos determinantes sociales de la salud (bajo nivel socioeconómico y educativo) y marcadores proinflamatorios ya descritos previamente.²⁷

En un reporte de 26 defunciones causadas por COVID-19 en Wuhan, China, se encontró que 42.3% de las muertes se asoció con la presencia de diabetes.²⁸ En contraste, un reporte del CDC chino que incluyó a 72,314 casos con COVID-19 mostró que la mortalidad se incrementaba

en sujetos con diabetes, en comparación con aquéllos que no tenían esta enfermedad (7.3 frente a 2.3%).²⁹

Un estudio realizado en 29 pacientes con COVID-19 y diabetes mostró que 69% de los pacientes tuvo valores no deseables de glucosa capilar preprandial y postprandial, además de que 10.3% sufrió al menos un episodio de hipoglucemia (glucosa <70 mg/dL).³⁰ Aunque se ha descrito que la hipoglucemia moviliza monocitos proinflamatorios y aumenta la reactividad plaquetaria (lo cual contribuye a una mayor mortalidad cardiovascular en pacientes con diabetes), se desconoce con precisión el mecanismo de la respuesta inflamatoria e inmunitaria en estos pacientes, así como el efecto de la hiperglucemia y la hipoglucemia sobre la virulencia del SARS-CoV-2 o viceversa.³¹ Aunque se ha descrito que los estados inflamatorios agudos y las respuestas agudas al estrés pueden elevar los niveles de glucosa, los autores sugieren que el SARS-CoV-2 puede dañar las células de los islotes pancreáticos.³²

En un reporte de 99 casos en Wuhan se encontró un incremento en los neutrófilos totales (38%), en la IL-6 (52%) y en la PCR (84%), mientras que los linfocitos disminuyeron 35%. En otro reporte, de 41 pacientes admitidos en un hospital de Wuhan, la mediana de edad fue de 49 años (rango intercuartil: 41-58) y 73% de los pacientes fue hombres y 32% tenía comorbilidades (20% tenía diabetes, 32% hipertensión y 15% enfermedad cardiovascular). Todos estos pacientes tuvieron neumonía documentada por tomografía de tórax y la presencia de neutrofilia y linfocitopenia se les asoció con la severidad de la enfermedad y con mortalidad.³³

Qin *et al*, reportó exámenes de laboratorio de ingreso a hospitalización de 452 pacientes. La mayoría de los pacientes tenían linfopenia, elevación de biomarcadores relacionados con infección (principalmente, procalcitonina, velocidad de sedimentación globular, ferritina sérica y PCR), y elevación de varias citoquinas inflamatorias (entre ellas, factor de necrosis tumoral (TNF) - α , interleucina (IL) -2 e IL-6).^{27,34}

Jain *et al*, en una revisión sistemática con meta-análisis (7 estudios, 1813 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. La disnea fue el único síntoma predictivo, tanto de enfermedad grave como de admisión a UCI, mientras la EPOC fue la comorbilidad con más fuerte asociación a la predicción de ambos desenlaces, aumentando el riesgo de enfermedad grave en 6 veces y el riesgo de admisión a UCI en 17 veces. Otras comorbilidades con fuerte asociación pronóstica fueron la enfermedad cardiovascular y la hipertensión arterial, las cuales incrementan el riesgo de enfermedad grave y de admisión a UCI en alrededor de 4 veces.³⁵

Otra revisión sistemática y metaanálisis de Li *et al*, (6 estudios, 1527 pacientes), reportó en los pacientes con COVID-19 una frecuencia de comorbilidades como hipertensión, enfermedad cardio-cerebrovascular y diabetes de 17.1%, 16.4% y 9.7%, respectivamente. La hipertensión y diabetes en los pacientes graves y admitidos a UCI fue dos veces más alta que en los pacientes graves no admitidos a este servicio; la enfermedad cardio-cerebrovascular fue tres veces más alta en los pacientes graves admitidos a UCI. Este estudio reporta además que un 8% de los pacientes con COVID-19 sufrieron un evento cardíaco agudo, siendo la incidencia de estos eventos, 13 veces más alto en los pacientes graves admitidos a UCI en comparación con quienes no lo fueron.¹⁸

Lippi *et al*, realizaron un metaanálisis de nueve estudios con 1779 pacientes con COVID-19, de los cuales 399 (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 COVID-19 grave en los cuatro estudios que informaron este dato (n = 1427).⁵

La revisión sistemática de Borges *et al*, (61 estudios, con 101,905 pacientes), reportó el nivel de linfocitos solo en 464 pacientes, y datos del valor de la PCR solo en 1,637; encontrando linfopenia y PCR anormal en los pacientes con COVID-19.³⁶

La revisión sistemática y metaanálisis de Ma *et al*, (30 estudios, con 53,000 pacientes), reportó que, el incremento de LDH y PCR aumentan de forma independiente el riesgo de enfermedad

grave en 4 veces. En ese mismo sentido, el incremento del dímero D y la linfopenia, aumenta cada uno alrededor de tres veces el riesgo de enfermedad grave.³⁷

Para las pruebas de laboratorio con probable valor pronóstico para este desenlace, se consideraron el recuento de linfocitos, niveles de LDH, dímero-D, IL-6, PCR y procalcitonina. Se encontró que la linfopenia se presenta con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad grave al compararse con aquellos con enfermedad leve-moderada. En contraposición, en estos pacientes aumentan los niveles de LDH, dímero-D, IL-6, PCR, y en menor medida, la procalcitonina.^{34,38,39,40,41}

Los estudios epidemiológicos han mostrado una mortalidad mayor en pacientes de edad avanzada.³⁶ La edad mayor de 60 años incrementa de forma independiente el riesgo de morir en más de 9 veces. Se encontró que a mayor edad aumenta la mortalidad con una edad media mínima de 68 años ± 2.5 y máxima de 72 ± 9 en el grupo de defunciones, en comparación con una edad media mínima de 41 años ± 4 y máxima de 60 ± 3.17 en los sobrevivientes.³⁷

La hipertensión arterial y la diabetes incrementaron el riesgo de morir por COVID-19 en más de cuatro veces, mientras la enfermedad cardiovascular lo hizo en más de seis veces. Comorbilidades como enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial, diabetes mellitus y enfermedad renal crónica; duplican el riesgo de morir por COVID-19 en comparación con los pacientes sin estas comorbilidades.³⁷ En cuanto a las pruebas de laboratorio, se consideraron el recuento de linfocitos, niveles de LDH, dímero-D, IL-6, PCR y procalcitonina. La linfopenia fue más profunda, y los niveles de LDH, dímero-D, IL-6, PCR, y procalcitonina fueron más altos en quienes fallecieron.^{40,42,43,46}

Un estudio retrospectivo sobre 13,981 pacientes con COVID-19 en la provincia de Hubei, China, analizó los resultados de 1,219 individuos que recibieron estatinas. Y encontraron que el riesgo de mortalidad por todas las causas a los 28 días era del 5.2% y del 9.4% en los grupos de estatinas y no estatinas respectivamente, con una reducción del riesgo de más de un 50%.²⁶

3. Planteamiento del problema.

La enfermedad por COVID-19 es un problema de salud pública muy grave a nivel mundial, ya que, si bien los coronavirus se describieron desde hace mucho tiempo, esta variedad es mucho más agresiva que las demás (incluyendo al SARS y al MERS). Este virus ha hecho que prácticamente todos los investigadores del mundo estén volcando sus recursos y conocimientos para entender, predecir, diagnosticar, tratar y evitar la infección.

La enfermedad por SARS-CoV-2, también llamada COVID-19, es una infección de origen viral que ha puesto a los sistemas de salud del mundo en constante alerta. Su aparición súbita, así como su gran contagiosidad, la convirtió rápidamente en una pandemia. En la actualidad, ya hay varios millones de casos en el mundo, cuyo impacto es y será muy importante en todos los determinantes sociales de los individuos, y si bien su letalidad y mortalidad es más baja que otros virus de la familia de los coronavirus, es relevante el conocer y describir los factores de riesgo relacionados al momento con una mayor mortalidad en los pacientes (comorbilidades, cuadro clínico y valores de laboratorio), con la finalidad de conocer los factores de riesgo establecidos y observar si se comportan de forma similar con el resto del mundo, por lo que el presente protocolo pretende establecer y describir la relación de estos factores con la severidad de la enfermedad COVID-19.

3.1. Pregunta de investigación.

Al ser un estudio de tipo observación descriptivo retrospectivo transversal y analítico nos hacemos la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuáles son los factores de riesgo que incrementan mortalidad en pacientes con enfermedad por Coronavirus 19 (SARS-CoV-2) atendidos en la terapia intensiva del Hospital Ángeles Clínica Londres, en el período de marzo 2020 a marzo 2021?

4. Justificación.

La enfermedad COVID-19 es un problema de salud pública, la cual se encuentra en constante investigación con la finalidad de establecer los mecanismos de prevención, control, diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la misma.

Se ha descrito que esta enfermedad podría agravarse con la presencia de comorbilidades, tales como diabetes mellitus, obesidad e hipertensión arterial principalmente, lo cual es importante a considerar ya que nuestro país tiene altas prevalencias en dichas patologías, lo que conlleva a mayores complicaciones en los pacientes. Además, se han descrito también varios factores clínicos y paraclínicos que son indicadores de una mayor mortalidad, los cuales son importantes conocer y describir en nuestra población.

Por lo anterior, nosotros justificamos la realización de este estudio el cual tiene el propósito de estar enfocado en describir los factores de riesgo que ocasiona la severidad del cuadro clínico de COVID-19 llegando a causar la muerte en pacientes del Hospital Ángeles Clínica Londres, con la finalidad de conocer si son similares los factores de riesgo para causa de muerte con el resto de otras poblaciones.

5. Objetivos.

5.1. Objetivo general.

- Describir los factores de riesgo que incrementan mortalidad en pacientes con enfermedad por Coronavirus 19 (SARS-CoV-2) atendidos en la terapia intensiva del Hospital Ángeles Clínica Londres, en el período marzo 2020 a marzo 2021.

5.2. Objetivos específicos.

-Describir la edad más frecuente en morbi-mortalidad en pacientes con COVID-19 atendidos en el Hospital Ángeles Clínica Londres.

-Describir el sexo más frecuente en morbi-mortalidad en pacientes con COVID-19 atendidos en el Hospital Ángeles Clínica Londres.

-Describir la diabetes asociada a la morbi-mortalidad de los pacientes con COVID-19 atendidos en el Hospital Ángeles Clínica Londres.

-Describir la hipertensión arterial asociada a la morbi-mortalidad de los pacientes con COVID-19 atendidos en el Hospital Ángeles Clínica Londres.

-Describir la obesidad asociada a la mortalidad de los pacientes con COVID-19 atendidos en el Hospital Ángeles Clínica Londres.

-Describir los factores clínicos como tos descritos en las defunciones de los pacientes con COVID-19 atendidos en el Hospital Ángeles Clínica Londres.

-Describir los factores clínicos como disnea descritos en las defunciones de los pacientes con COVID-19 atendidos en el Hospital Ángeles Clínica Londres.

-Describir los factores clínicos como cefalea descritos en las defunciones de los pacientes con COVID-19 atendidos en el Hospital Ángeles Clínica Londres.

-Describir los factores paraclínicos triglicéridos, asociados a la mortalidad de los pacientes con COVID-19 atendidos en el Hospital Ángeles Clínica Londres.

-Describir los factores paraclínicos colesterol, asociados a la mortalidad de los pacientes con COVID-19 atendidos en el Hospital Ángeles Clínica Londres.

-Describir los factores paraclínicos CPK, asociados a la mortalidad de los pacientes con COVID-19 atendidos en el Hospital Ángeles Clínica Londres.

-Describir los factores paraclínicos DHL, asociados a la mortalidad de los pacientes con COVID-19 atendidos en el Hospital Ángeles Clínica Londres.

-Describir los factores paraclínicos dímero D, asociados a la mortalidad de los pacientes con COVID-19 atendidos en el Hospital Ángeles Clínica Londres.

-Describir los factores paraclínicos ferritina asociados a la mortalidad de los pacientes con COVID-19 atendidos en el Hospital Ángeles Clínica Londres.

-Describir los factores paraclínicos creatinina asociados a la mortalidad de los pacientes con COVID-19 atendidos en el Hospital Ángeles Clínica Londres.

6. Hipótesis.

H1: Los factores de riesgo sociodemográficos, clínicos y paraclínicos causan morbi-mortalidad en pacientes con enfermedad por Coronavirus 19 (SARS-CoV-2) atendidos en la terapia intensiva del Hospital Ángeles Clínica Londres, en el período de marzo 2020 a marzo 2021.

7. Material y métodos.

7.1 Tipo de estudio: Se realizó un estudio observacional descriptivo analítico y retrospectivo.

7.2 Universo de trabajo: Los expedientes de los pacientes con diagnóstico de COVID-19 atendidos en el Hospital Ángeles Clínica Londres, en el período de marzo 2020 a marzo 2021.

Lugar: Hospital Ángeles Clínica Londres.

7.3 Muestreo y cálculo de tamaño mínimo de muestra.

Tipo de muestreo: Se realizó un muestreo consecutivo, ya que se incluyeron todos los pacientes con COVID-19 que se encontraron en la base de mortalidad del hospital.

Tamaño mínimo de muestra: Todos los pacientes con diagnóstico de COVID-19.

7.4. Criterios de selección.

-Inclusión:

Los expedientes de los pacientes con diagnóstico de COVID-19 confirmado, atendidos en la terapia intensiva del Hospital Ángeles Clínica Londres.

-Exclusión:

Los expedientes de los pacientes de cualquier edad que no tenían diagnóstico de COVID-19 confirmado, atendidos en el Hospital Ángeles Clínica Londres.

-Eliminación:

Los expedientes de los pacientes con diagnóstico de COVID-19 confirmado, atendidos en el Hospital Ángeles Clínica Londres y que no estuvieron completos.

7.5. Definición de las variables.

Variable dependiente:

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable y escala de medición	Indicador
Mortalidad por COVID-19	Defunción del paciente con diagnóstico de COVID-19 confirmado.	Se obtuvo la información de la base de datos del hospital en el período marzo 2020 a marzo 2021, por número de días desde el ingreso hasta la defunción del paciente.	Cualitativa dicotómica.	Número de defunciones en el tiempo establecido.

Variables Independientes:

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Fuente de información	Tipo de variable y escala de medición	Indicador
Edad	Tiempo transcurrido desde la fecha de nacimiento hasta el presente.	Se obtuvo la edad medida en años.	Expediente Clínico	Cuantitativa.	Años cumplidos.
Sexo	Características biológicas que clasifican al individuo en hombre o mujer.	Se obtuvo el sexo del paciente.	Expediente Clínico	Cualitativa dicotómica.	0) Masculino 1) Femenino
Diabetes mellitus	Enfermedad producida por un descontrol del metabolismo de la glucosa.	Confirmación del diagnóstico de Diabetes Mellitus en antecedentes de expediente clínico	Expediente Clínico	Cualitativa dicotómica.	0) Sí 1) No
Hipertensión arterial	Enfermedad producida por elevaciones de la tensión arterial.	Se obtuvo la información del paciente de la base de datos de mortalidad.	Expediente Clínico	Cualitativa dicotómica.	0) Sí 1) No

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Fuente de información	Tipo de variable y escala de medición	Indicador
Presión Arterial Media	Presión que se registra con la sumatoria de tensión sistólica y dos diastólica entre tres	Se obtuvo la información del paciente de la base de datos de mortalidad	Expediente Clínico	Cuantitativa continua	Media
Obesidad	Enfermedad detectada por presentar un índice de masa corporal ≥ 30 kg/m ² de superficie corporal.	Se obtuvo la información del paciente de la base de datos de mortalidad	Expediente Clínico	Cuantitativa dicotómica.	0) Sí 1) No
Tos	Es un movimiento reflejo con expulsión del aire contenido en la vía respiratoria.	Se obtuvo la información del paciente de la base de datos de mortalidad	Expediente Clínico	Cualitativa dicotómica.	0) Sí 1) No
Cefalea	Es una sensación dolorosa en cualquier parte de la cabeza.	Se obtuvo la información del paciente de la base de datos de mortalidad	Expediente Clínico	Cualitativa dicotómica.	0) Sí 1) No
Disnea	Es la presencia de dificultad para respirar.	Se obtuvo la información del paciente de la base de datos de mortalidad	Expediente Clínico	Cualitativa dicotómica.	0) Sí 1) No
Triglicéridos	Es un éster derivado de glicerol y 3 ácidos grasos presente en la sangre.	Se obtuvo la información del paciente de la base de datos de mortalidad	Expediente Clínico	Cuantitativa. discreta.	Valor de laboratorio registrado

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Fuente de Información	Tipo de variable y escala de medición	Indicador
Colesterol	Es un lípido presente en la sangre.	Se obtuvo la información del paciente de la base de datos de mortalidad	Expediente Clínico	Cuantitativa. Razón, discreta.	Valor de laboratorio registrado
Creatinfosfoquinasa (CPK)	Es una enzima que actúa en el músculo, en el cerebro y el corazón, medida para evaluar posibles daños en estos órganos.	Se obtuvo la información del paciente de la base de datos de mortalidad	Expediente Clínico	Cuantitativa. Razón, discreta.	Valor de laboratorio registrado
Deshidrogenasa láctica (DHL)	Es una enzima que se encuentra prácticamente en todos los tejidos del organismo y ayuda a producir energía en el mismo.	Se obtuvo la información del paciente de la base de datos de mortalidad	Expediente Clínico	Cuantitativa. Razón, discreta.	Valor de laboratorio registrado
Dímero D	Es un compuesto proteico que se produce en el momento en que un coágulo de sangre se disuelve en el organismo.	Se obtuvo la información del paciente de la base de datos de mortalidad	Expediente Clínico	Cuantitativa. Razón, discreta.	Valor de laboratorio registrado

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Fuente de Información	Tipo de variable y escala de medición	Indicador
Ferritina	Es la principal proteína que almacena, transporta y libera de forma controlada el hierro.	Se obtuvo la información del paciente de la base de datos de mortalidad	Expediente Clínico	Cuantitativa. Razón, discreta.	Valor de laboratorio registrado
Creatinina	Es un compuesto orgánico generado a partir de la degradación de la creatina y es útil para evaluar el daño renal.	Se obtuvo la información del paciente de la base de datos de mortalidad	Expediente Clínico	Cuantitativa. Razón, discreta.	Valor de laboratorio registrado
ABC- GOALS	Escala que fue diseñada para evaluación de riesgo de progresión para tratamiento en terapia intensiva por medio de evaluación clínica y bioquímica de pacientes con SARS-CoV-2.	Se obtuvo la información del paciente de la base de datos de mortalidad	Expediente Clínico	Cuantitativa, razón discreta.	0-4: Bajo riesgo 5-9: Riesgo intermedio ≥10: Riesgo alto

8. Plan general de trabajo.

Con previa revisión y registro del protocolo en el Comité Local de Investigación correspondiente, se solicitó la base de datos de mortalidad del hospital, del período marzo 2020 a marzo 2021, para identificar aquellos pacientes con COVID-19 que hayan sido atendidos en el servicio de terapia intensiva y que cumplieron con los criterios de inclusión.

Debido a que es un estudio basado en la revisión de una base de datos, no fue necesaria la utilización de un consentimiento informado, ya que es considerada una investigación sin riesgo.

Posterior a la exploración de la base de datos correspondiente, se identificaron las variables de interés:

- Variables sociodemográficas: sexo, edad.
- Comorbilidades (diabetes, hipertensión, obesidad).
- Cuadro clínico (tos, disnea, cefalea).
- Valores de laboratorio (triglicéridos, colesterol, CPK, DHL, dímero D, ferritina, creatinina).

Los datos se analizaron por medio del paquete estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 20, para obtener los resultados correspondientes y que respondieran a los objetivos planteados.

Con la revisión y análisis que realizaron el investigador principal y el investigador asociado, se redactaron los resultados, elaboraron las tablas y gráficas correspondientes, se buscaron los artículos necesarios para la elaboración de los apartados de discusión y conclusiones de la tesis.

9. Recursos, financiamiento y factibilidad.

Recursos Humanos: Comprendidos por el investigador principal y asociado. El residente de segundo año de medicina crítica solicitó la base de datos de mortalidad del hospital de pacientes con COVID-19 e identificó las variables de interés. El investigador principal y asociado realizaron el análisis de la información y la redacción de la tesis.

Recursos materiales: Se realizó en la Clínica Londres del Hospital Ángeles y la información se extrajo de la base de datos del hospital. Se requirieron hojas blancas, plumas y lap top, los costos se desglosaron de la siguiente manera:

-Hojas blancas tamaño carta: \$30.00.

-2 plumas: \$15.00.

-1 laptop para analizar base de datos y realizar la redacción de la tesis: Sin costo ya que ya se cuenta con ella.

-Costo total: \$45.00.

Obtención de financiamiento: El protocolo no requirió financiamiento ya que los costos que se generaron fueron cubiertos por el investigador principal.

Factibilidad: El presente trabajo de investigación fue factible de llevarlo a cabo ya que se contó con los recursos humanos, materiales y el financiamiento por el propio investigador, así como también se tuvo acceso a la información de la base de datos de mortalidad del hospital en pacientes por COVID-19.

10. Análisis estadístico.

Para el análisis estadístico se usará el programa SPSS 20 para las variables cuantitativas se utilizara cálculo de frecuencias, medidas de tendencia central y dispersión, medidas de asociación y chi cuadrada.

11. Aspectos éticos.

De acuerdo con la Declaración de Helsinki de la 64ª Asamblea General de la Asociación Médica Mundial del año 2013, el presente estudio no afecta los derechos humanos, ni las normas éticas y de salud en materia de investigación, por lo tanto, no se comprometen la integridad física, moral o emocional de las personas.

De acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación en salud, artículo 17, fracción I, se considera esta investigación como sin riesgo, ya que únicamente se analizó la base de datos de mortalidad por COVID-19 del hospital.

I. Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

12. Cronograma de actividades.

ACTIVIDAD	2020		2021											
	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC
Revisión Bibliográfica	■	■	■	■										
Realización de Protocolo	■	■	■	■										
Revisión y aceptación por comité de investigación							■	■	■					
Recolección de información								■	■	■				
Redacción de tesis											■	■	■	
Presentación de tesis													■	■

13. Resultados.

Se analizaron un total de 60 pacientes atendidos en la terapia intensiva del Hospital Ángeles Clínica Londres, 46 fueron hombres (76.7%) y 14 mujeres (23.3%). **(Gráfico 1)**. Al dividir los casos con y sin defunción, se puede observar que la razón hombre/mujer es 2.5 a 1 en las defunciones y 4 a 1 en los sobrevivientes. **(Gráfico 2)**.

Gráfico 1. Distribución de la población de acuerdo al sexo

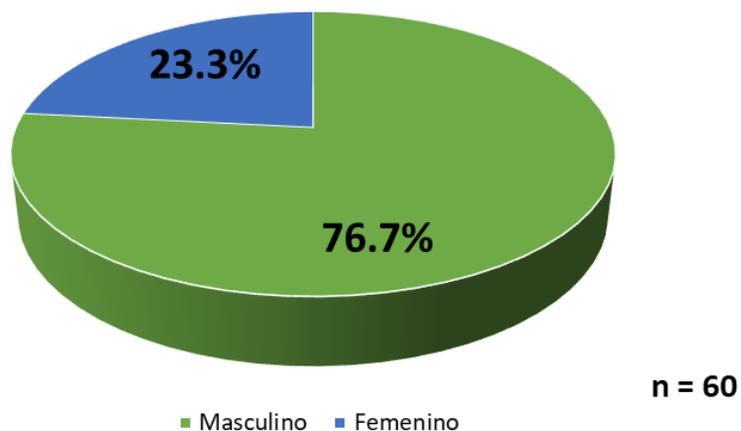
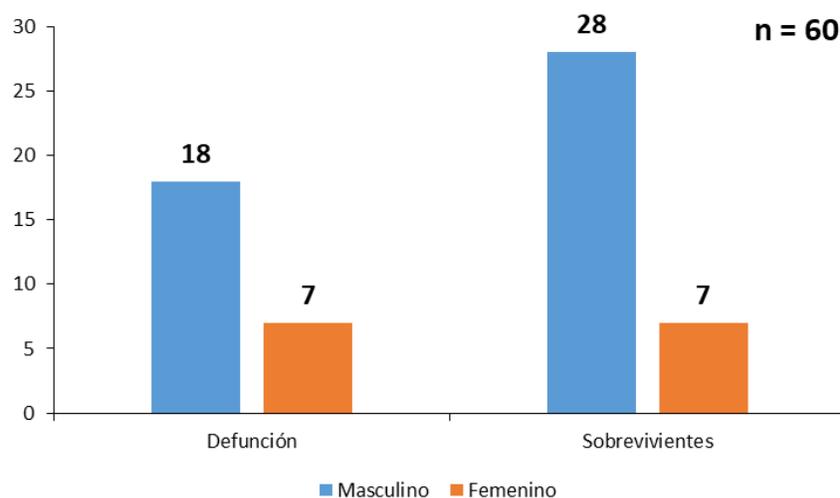
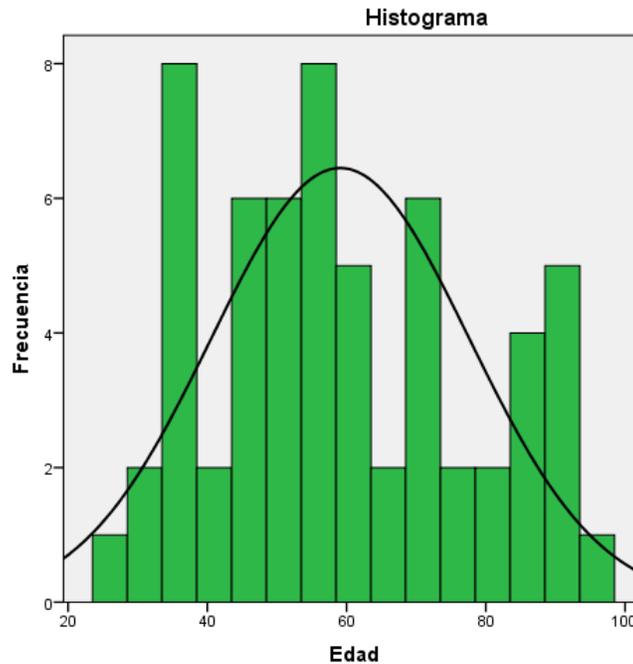


Gráfico 2. Distribución de la población dividida por sexo y desenlace en los pacientes



La media de edad fue 59.1 años, con desviación estándar de 18.6, edad mínima 26 y edad máxima 96 años. **(Gráfico 3).**

Gráfico 3. Distribución de la edad de los pacientes

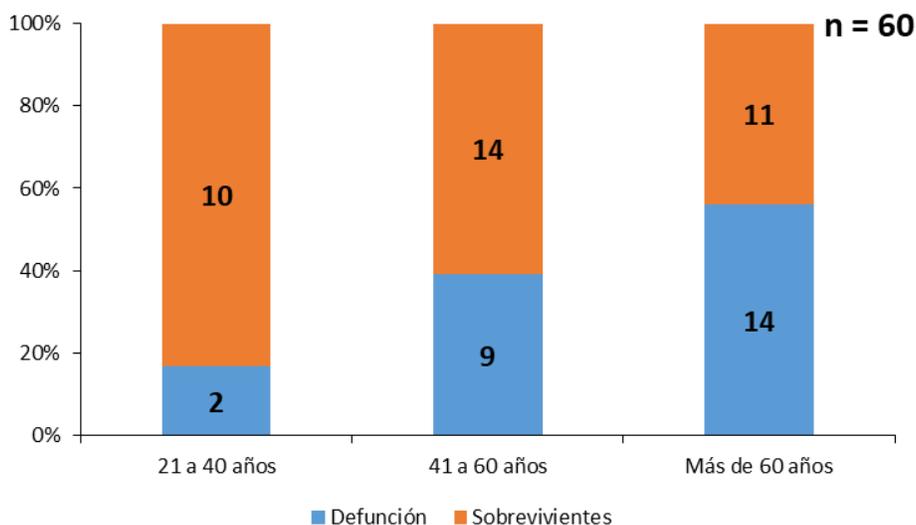


Al conjuntar por grupos de edad, se observó que 12 pacientes (41.7%) tenían más de 60 años, seguido del grupo de 41 a 60 años con 23 pacientes (38.3%) y 21 a 40 años con 12 (20.0%). **(Tabla 1).** Dividiendo de acuerdo con la presencia o ausencia de defunción, se observa que a mayor edad, mayor es el número de pacientes que fallecieron, mientras que a menor edad, mayor es el número de pacientes que sobrevivieron. **(Gráfico 4).**

Tabla 1. Distribución por grupos de edad

Grupo de edad	No.	%
		60
21 a 40 años	12	20.0
41 a 60 años	23	38.3
Más de 60 años	25	41.7

Gráfico 4. Distribución de la edad de acuerdo con la presencia o ausencia de defunción



La media de días de estancia en UTR fue 9.2 días, con desviación estándar 9.9, valor mínimo 1 y valor máximo 43 días; mientras que la media de días de estancia hospitalaria fue 13.1, con desviación estándar 12.4, valor mínimo 0 y máximo 45 días. **(Tabla 2).**

Tabla 2. Descripción cuantitativa de los días de estancia

Días de estancia				
	Media	Desviación estándar	Valor mínimo	Valor máximo
UTR	9.2	9.9	1	43
Hospitalaria	13.1	12.4	0	45

En cuanto a los antecedentes de comorbilidad en los pacientes, se obtuvo que el más frecuente fue el antecedente de tabaquismo (55.0%), antecedente de ingesta de alcohol (40.0%), obesidad (35.0%), hipertensión arterial sistémica (33.3%) y diabetes mellitus (31.7%); mientras que los menos frecuentes fueron tener cardiopatía (6.7%) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (3.3%). Además, 26.7% tenían alguna otra comorbilidad, tales como embarazo y preeclampsia, cáncer de mama, enfermedad renal crónica KDIGO 5, dislipidemia, leucemia o fibromialgia. **(Tabla 3).**

Tabla 3. Comorbilidades en los pacientes con COVID-19

Comorbilidad	No.	%
	60	100.0
Diabetes mellitus		
Sí	19	31.7
No	41	68.3
Hipertensión arterial sistémica		
Sí	20	33.3
No	40	66.7
Obesidad		
Sí	21	35.0
No	39	65.0
EPOC		
Sí	2	3.3
No	58	96.7
Cardiopatía		
Sí	4	6.7
No	56	93.3
Antecedente de tabaquismo		
Sí	33	55.0
No	27	45.0
Ingesta de alcohol		
Sí	24	40.0
No	36	60.0
Otra comorbilidad		
Sí	16	26.7
No	44	73.3

Respecto a las características clínicas de los pacientes con COVID-19, se observó que el más frecuente fue la presencia de tos (78.3%), seguido de fiebre (76.7%), disnea (76.7%), mialgias y artralgias (68.3%) y cefalea (65.0%), mientras que otros síntomas menos frecuentes fueron náusea, conjuntivitis y diarrea. **(Tabla 4).**

Tabla 4. Características clínicas en los pacientes con COVID-19

Síntoma	No.	%
	60	100.0
Odinofagia		
Sí	32	53.3
No	28	46.7
Fiebre		
Sí	46	76.7
No	14	23.3
Náusea		
Sí	10	16.7
No	50	83.3
Tos		
Sí	47	78.3
No	13	21.7
Mialgias y artralgias		
Sí	41	68.3
No	19	31.7
Cefalea		
Sí	39	65.0
No	21	35.0
Disnea		
Sí	46	76.7
No	14	23.3
Dolor torácico		
Sí	17	28.3
No	43	71.7
Conjuntivitis		
Sí	2	3.3
No	58	96.7
Rinorrea		
Sí	25	41.7
No	35	58.3
Diarrea		
Sí	14	23.3
No	46	76.7
Otro síntoma		
Sí	2	3.3
No	58	96.7

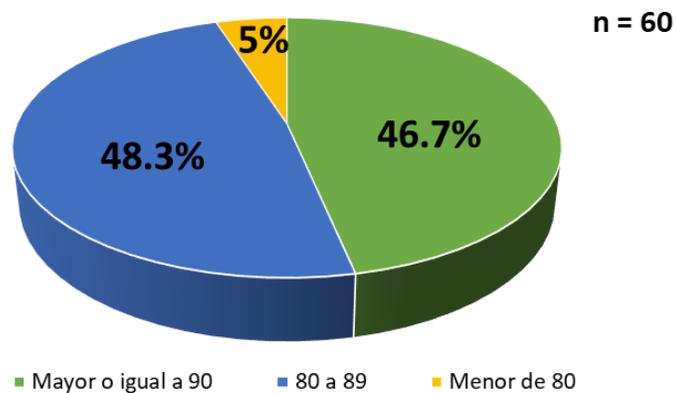
En la evaluación de los signos vitales y saturación de oxígeno, se obtuvo la media, desviación estándar, valor mínimo y máximo para cada uno de ellos, obteniendo lo siguiente: **(Tabla 5)**.

Tabla 5. Descripción cuantitativa de los valores de signos vitales y saturación de oxígeno de los pacientes con COVID-19

	Media	Desviación estándar	Valor mínimo	Valor máximo
Frecuencia cardiaca	92	15	50	125
Frecuencia respiratoria	23	5	7	40
TA sistólica	122	26	90	230
TA diastólica	69	13	45	110
TA media	86	17	60	156
Saturación de oxígeno	88	8	45	98

La saturación de oxígeno principalmente fue reportada entre 80 y 89% en 48.3% de los pacientes y en 5.0% se detectó menor a 80%. **(Gráfico 5)**.

Gráfico 5. Saturación de oxígeno reportada en los pacientes



En cuanto a los resultados obtenidos de PCR para enfermedad respiratoria viral, 8.3% de los pacientes fueron positivos a influenza, y referente a COVID-19, la carga viral fue severa en la mayoría de los pacientes (48.3%), moderada en 41.7%, leve en 6.7% y desconocida en 3.3%.

Referente a los resultados de laboratorio tomados al ingreso hospitalario, se obtuvo la media, desviación estándar, valor mínimo y valor máximo para cada uno de ellos, reportando de la siguiente manera: **(Tabla 6)**.

Tabla 6. Descripción cuantitativa de los valores de laboratorio al ingreso

	Media	Desviación estándar	Valor mínimo	Valor máximo
Leucocitos	10.08	3.82	3.7	18.5
Linfocitos	996	980	34	3900
Plaquetas	233.5	84.1	68	428
Procalcitonina	1.09	3.31	0.5	23.97
Glucosa	159.8	74.2	73	525
Creatinina	1.39	2.16	0.3	11.9
DHL	339.5	149.4	162	777
Triglicéridos	170.8	153.5	34	1127
Colesterol	157.8	53.4	56	312
Dímero D	546	705	0	5053
PCR	156.7	135.2	0	445
CPK	228	216	23	893
Toponina I	124	908	0	7042
Ferritina sérica	434	430	0	2503

En los resultados de la gasometría arterial reportados, predominó en 33.3% de los pacientes la alcalosis respiratoria, en 35.0% los resultados fueron normales y en 16.7% se observaron trastornos mixtos. **(Tabla 7).**

Tabla 7. Resultados de la gasometría arterial en los pacientes con COVID-19

Gasometría arterial	No.	%
	60	100.0
Acidosis metabólica	5	8.3
Alcalosis metabólica	2	3.3
Acidosis respiratoria	2	3.3
Alcalosis respiratoria	20	33.3
Normal	21	35.0
Trastornos mixtos	10	16.7

Con base en los valores de laboratorio obtenidos y en lo reportado en la literatura, se establecieron puntos de corte para identificar un valor anormal de mal pronóstico en los pacientes y se obtuvo elevación de PCR 85.0%, incremento de Dímero D 78.3%, linfopenia en 66.7%, trombocitopenia 58.3%, hiperglucemia 56.7%, incremento de CPK 55.0%, elevación de DHL 50.0%, alteración en leucocitos en 48.3%, hipertrigliceridemia 43.3%, elevación de

procalcitonina 36.7%, incremento de troponina I 31.7%, de ferritina sérica 30.0%, de creatinina 18.3% e hipercolesterolemia 15.0%. **(Tabla 8).**

Tabla 8. Valores anormales y de mal pronóstico de los marcadores de laboratorio

Marcador de laboratorio	No.	%
	60	100.0
Leucocitos		
Sí	29	48.3
No	31	51.7
Linfocitos		
Sí	40	66.7
No	20	33.3
Trombocitopenia		
Sí	35	58.3
No	25	41.7
Procalcitonina		
Sí	22	36.7
No	38	63.3
Glucosa		
Sí	34	56.7
No	26	43.3
Creatinina		
Sí	11	18.3
No	49	81.7
DHL		
Sí	30	50.0
No	30	50.0
Triglicéridos		
Sí	26	43.3
No	34	56.7
Colesterol		
Sí	9	15.0
No	51	85.0
Dímero D		
Sí	47	78.3
No	13	21.7
PCR		
Sí	51	85.0
No	9	15.0
CPK		
Sí	33	55.0
No	27	45.0
Troponina I		
Sí	19	31.7
No	41	68.3
Ferritina sérica		
Sí	18	30.0
No	42	70.0

Con base en la evaluación de los pacientes y el tratamiento instalado, 51.7% ameritaron intubación endotraqueal, en los que en promedio el número de días intubados fue entre 0 y 5 días (61.7% de los pacientes) y 16.7% por más de 10 días. A 13.3% de los pacientes se les realizó traqueostomía, con promedio de 0 a 5 días (90.0% de los pacientes). Se colocó a los pacientes en decúbito prono en 43.3% de los casos, con promedio de 0 a 5 días. Se indicó tratamiento con antibiótico en 83.3%, sedación en 50.0%, tromboprolifaxis en 93.3%, uso de esteroides 68.3% y se observó alargamiento del segmento QT en 20.0% de los pacientes. (Tabla 9).

Tabla 9. Tratamiento instalado en los pacientes con COVID-19

Tratamiento	No.	%
	60	100.0
Intubación orotraqueal		
Sí	31	51.7
No	29	48.3
Días con intubación orotraqueal		
0 a 5 días	37	61.7
6 a 10 días	13	21.7
Más de 10 días	10	16.7
Traqueostomía		
Sí	8	13.3
No	52	86.7
Días con traqueostomía		
0 a 5 días	54	90.0
6 a 10 días	5	8.3
Más de 10 días	1	1.7
Decúbito prono		
Sí	26	43.3
No	34	56.7
Días en decúbito prono		
0 a 5 días	54	90.0
6 a 10 días	6	10.0
Uso de antibiótico		
Sí	50	83.3
No	10	16.7
Sedación		
Sí	30	50.0
No	30	50.0
Tromboprolifaxis		
Sí	56	93.3
No	4	6.7
Uso de esteroides		
Sí	41	68.3
No	19	31.7
Alargamiento del segmento QT		
Sí	12	20.0
No	48	80.0

En los cultivos realizados a los pacientes, se observó fueron resultado positivo en 16 pacientes (26.7%), detectando principalmente *C. albicans* (33.3%), *E. faecalis* (33.3%) y *P. aeruginosa* (12.5%); además en 37.5% de los pacientes se identificaron 2 o más microorganismos. **(Tabla 10).**

Tabla 10. Microorganismos reportados en los cultivos realizados

Resultado	No.	%
	60	100.0
Resultado de cultivo		
Positivo	16	26.7
Negativo	44	73.3
Microorganismo (n=16)		
<i>P. aeruginosa</i>	2	12.5
<i>E. coli</i>	1	6.3
Staph. Spp	1	6.3
<i>C. albicans</i>	3	18.8
<i>E. faecalis</i>	3	18.8
2 ó más	6	37.5

En cuanto al uso de antibióticos, en la mayoría de los pacientes se usó ceftriaxona (60.0%), azitromicina (46.7%) y meropenem (40.0%); mientras que los menos frecuentes fueron imipenem (3.3%), fosfomicina (3.3%), ceftazidima/tazobactam (1.7%) y ciprofloxacino (1.7%). **(Tabla 11).**

En cuanto a otro tipo de medicamentos utilizados en los pacientes, en 38.3% se utilizó tocilizumab, en 36.7% hidroxiclороquina, en 15.0 lopinavir/ritonavir, en 10.0% ivermectina, en 3.3% nitaxozanida, en 3.3% darunavir/ritonavir y en 1.7% caspofungina. **(Tabla 12).**

Tabla 11. Uso de antibióticos en los pacientes con COVID-19

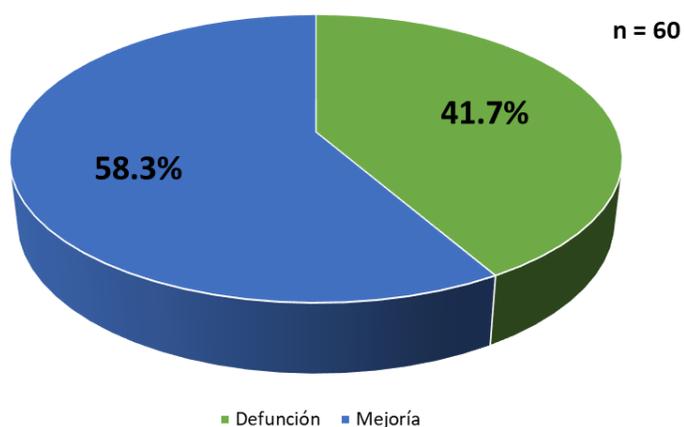
Antibiótico	No.	%
	60	100.0
Azitromicina		
Sí	28	46.7
No	32	53.3
Ceftriaxona		
Sí	36	60.0
No	24	40.0
Imipenem		
Sí	2	3.3
No	58	96.7
Meropenem		
Sí	24	40.0
No	36	60.0
Linezolid		
Sí	13	21.7
No	47	78.3
Ceftazidima/Tazobactam		
Sí	1	1.7
No	59	98.3
Piperacilina/Tazobactam		
Sí	7	11.7
No	53	88.3
Ciprofloxacino		
Sí	1	1.7
No	59	98.3
TMP-SMX		
Sí	3	5.0
No	57	95.0
Vancomicina		
Sí	10	16.7
No	50	83.3
Fosfomicina		
Sí	2	3.3
No	58	96.7

Tabla 12. Uso de otros medicamentos en los pacientes con COVID-19

Medicamento	No.	%
	60	100.0
Hidroxicloroquina		
Sí	22	36.7
No	38	63.3
Tocilizumab		
Sí	23	38.3
No	37	61.7
Ivermectina		
Sí	6	10.0
No	54	90.0
Nitaxozanida		
Sí	2	3.3
No	58	96.7
Lopinavir/Ritonavir		
Sí	9	15.0
No	51	85.0
Darunavir/Ritonavir		
Sí	2	3.3
No	58	96.7
Casprofungina		
Sí	1	1.7
No	59	98.3

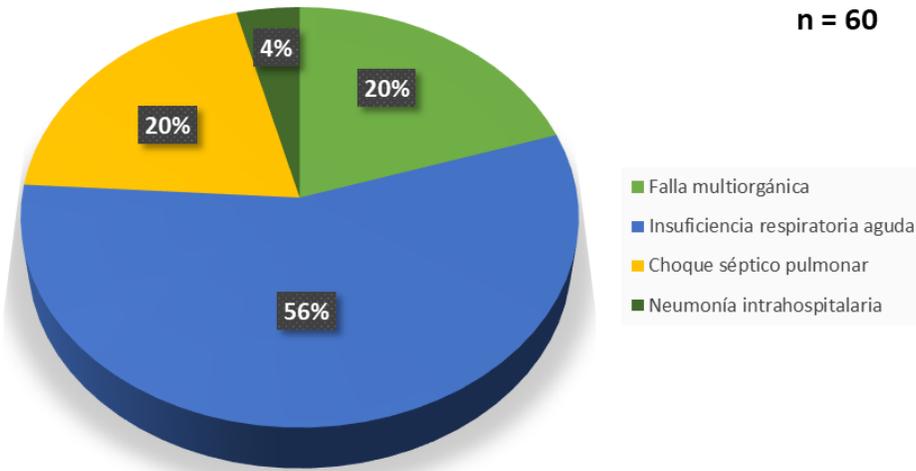
En cuanto a la mortalidad, de los 60 pacientes incluidos en el estudio, 41.7% fallecieron, lo que corresponde a 25 pacientes. **(Gráfico 6).**

Gráfico 6. Distribución de la población por desenlace de la enfermedad



En los 25 pacientes que fallecieron, la causa de defunción más frecuente fue insuficiencia respiratoria aguda (56.0%), seguida de falla multiorgánica (20.0%), choque séptico pulmonar (20.0%) y neumonía intrahospitalaria (4.0%). **(Gráfico 7).**

Gráfico 7. Causa de defunción en los pacientes con COVID-19



Dentro de la evaluación de los pacientes, se utilizaron diversas escalas para poder identificar el pronóstico en los mismos. Al respecto, en los resultados obtenidos con la escala SAPS III, casi el 50% de los pacientes del estudio tuvieron un puntaje mayor a 20, lo que incrementa la probabilidad de defunción al menos a 81.1%, se observa que hay una correlación adecuada entre la mortalidad esperada con la mortalidad obtenida de acuerdo con el puntaje calculado. **(Tabla 13).**

Tabla 13. Escala SAPS III en los pacientes con COVID-19

Puntuación	Mortalidad esperada	Defunción	Sobreviviente	Mortalidad obtenida
		n = 25	n = 35	
5 a 6	10.7	1	6	14.3
7 a 8	13.3	0	2	0.0
9 a 10	19.4	0	3	0.0
11 a 12	24.5	0	4	0.0
13 a 14	30.0	0	4	0.0
15 a 16	32.1	1	4	20.0
17 a 18	44.2	0	0	0.0
19 a 20	50.0	3	3	50.0
Más de 20	81.1	20	9	69.0

Con la escala APACHE II, una tercera parte de los pacientes obtuvieron puntaje mayor a 25, incrementando la probabilidad de defunción a 56.4% y 70.0%, y se observó que hay una correlación adecuada entre la mortalidad esperada con la mortalidad obtenida de acuerdo con el puntaje calculado, sobre todo en puntuación mayor a 25, mientras que por debajo de este valor, en las diferentes categorías existieron discrepancias, ya que la mortalidad observada fue mayor a la esperada. **(Tabla 14).**

Tabla 14. Escala APACHE II en los pacientes con COVID-19

Puntuación	Mortalidad esperada	Defunción	Sobreviviente	Mortalidad obtenida
		n = 25	n =35	
0 a 5	2.3	0	10	0.0
6 a 10	4.3	5	9	35.7
11 a 15	8.6	3	4	42.9
16 a 20	16.4	2	3	40.0
21 a 25	28.6	1	2	33.3
26 a 30	56.4	2	3	40.0
Más de 30	70.0	11	5	68.8

Con la escala SOFA, de igual forma, una tercera parte de los pacientes obtuvieron puntaje mayor o igual a 10, incrementando la probabilidad de defunción entre 50.0% y 95.2%, y se observó que hay una correlación adecuada entre la mortalidad esperada con la mortalidad obtenida de acuerdo con el puntaje calculado, sobre todo en puntuación mayor a 10, mientras que por debajo de este valor, en las diferentes categorías existieron discrepancias, ya que la mortalidad observada fue mayor a la esperada. **(Tabla 15).**

Tabla 15. Escala SOFA en los pacientes con COVID-19

Puntuación	Mortalidad esperada	Defunción	Sobreviviente	Mortalidad obtenida
		n = 25	n =35	
0 a 1	0.0	1	11	8.3
2 a 3	6.4	6	10	37.5
4 a 5	20.2	2	2	50.0
6 a 7	21.5	1	2	33.3
8 a 9	33.3	0	6	0.0
10 a 11	50.0	1	2	33.3
12 a 14	95.2	4	1	80.0
Más de 14	95.2	10	1	90.9

Al evaluar el riesgo de progresión de la neumonía por COVID-19, mediante la escala CALL se obtuvo que la mayoría de los pacientes (41.7%) reflejaron un riesgo de progresión del 50%, ubicándose en clase C, 28.3% reflejaron un riesgo de progresión del 10-40%, 25% un riesgo de progresión <10% y 5% de los pacientes no tuvieron riesgo de progresión. **(Tabla 16).**

Tabla 16. Escala CALL en los pacientes con COVID-19

Puntuación	Riesgo de progresión	Defunción	Sobreviviente
		n = 25	n =35
1 a 3	Sin riesgo	1	2
4 a 6	<10%	2	13
7 a 9	10-40%	5	12
10 a 13	50%	17	8

En la evaluación mediante la escala ABC Goals para predecir el ingreso a terapia intensiva, 21.7% de los pacientes se identificó como riesgo leve, 38.3% con riesgo moderado y 41.7% con riesgo severo. **(Tabla 17).**

Tabla 17. Escala ABC Goals en los pacientes con COVID-19

Puntuación	Riesgo	Defunción	Sobreviviente
		n = 25	n =35
0 a 2	Leve	2	11
3 a 7	Moderado	6	17
8 a 16	Severo	17	7

Para evaluar la asociación de los factores de riesgo que pueden incrementar la mortalidad en los pacientes con COVID-19, se agruparon en 3 sectores: a) factores sociodemográficos y comorbilidades, b) factores clínicos, evolución y tratamiento hospitalario, y c) factores paraclínicos (valores anormales de laboratorio de mal pronóstico).

Con respecto a los factores sociodemográficos y comorbilidades, se obtuvo como hallazgos significativos que ser hombre tiene 2 veces más riesgo de probabilidad de defunción, comparado con ser mujer. Tener edad mayor a 60 años, riesgo de defunción de 6 veces más que en edades menores a 60 años. Para las comorbilidades, las que mostraron mayor riesgo

para defunción fueron hipertensión arterial sistémica que incrementa casi 5 veces el riesgo, obesidad con riesgo 3 veces mayor y diabetes mellitus 2 veces mayor riesgo, el antecedente de fumar de igual forma representó un riesgo con resultado 2 veces mayor comparado con quienes no fuman. (Tabla 18).

Tabla 18. Factores sociodemográficos y comorbilidades relacionados con la mortalidad en pacientes con COVID-19

Variable	Sí	No	RM	p
Sexo				
Masculino	18	28	2.14	<0.05
Femenino	7	7	1.00	
Edad				
Más de 60 años	14	11	6.36	<0.05
41 a 60 años	9	14	3.21	
21 a 40 años	2	10	1.00	
Diabetes mellitus				
Sí	11	8	2.65	<0.05
No	14	27	1.00	
Hipertensión arterial				
Sí	10	10	4.93	<0.05
No	15	25	1.00	
Obesidad				
Sí	9	12	3.16	<0.05
No	16	23	1.00	
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica				
Sí	1	1	1.41	<0.05
No	24	34	1.00	
Cardiopatía				
Sí	2	2	1.44	<0.05
No	23	33	1.00	
Ingesta de alcohol				
Sí	11	13	1.33	<0.05
No	14	22	1.00	
Antecedente de fumar				
Sí	15	18	2.27	<0.05
No	10	17	1.00	

Dentro de los factores clínicos, la evolución y el tratamiento hospitalario, se observó que los síntomas que estuvieron más asociados con la mortalidad fueron dolor torácico, disnea, cefalea y fiebre, incrementando entre 2 a 4 veces el riesgo de defunción, comparado con los pacientes

que no presentaron dicha sintomatología. En la evaluación del estado respiratorio, tener una saturación menor a 90% al ingreso hospitalario, incrementó 4 veces el riesgo de morir por COVID-19, por ende, dadas las características clínicas de los pacientes, se requirió el tratamiento mediante intubación orotraqueal, lo que contribuye a la mortalidad 5 veces más comparado con quienes no fueron intubados, riesgo que se acentúa sobre todo en pacientes que permanecieron intubados por más 10 días. De igual forma, la estancia hospitalaria mayor a 10 días mostró un incremento en la mortalidad de casi 3 veces más. Se observaron 4 factores que fueron benéficos en los pacientes, mostrando riesgos menores de defunción, fueron: 1) el uso de traqueostomía en etapa temprana, independientemente del tiempo que se requirió, 2) colocar al paciente en decúbito prono, 3) uso de tromboprofilaxis y 4) uso de esteroides; enfatizando en estos 2 últimos, en los pacientes en que no se realizó tromboprofilaxis el riesgo de defunción incrementó 8 veces, y en los pacientes en quienes no se utilizaron esteroides se incrementó 4 veces. **(Tabla 19).**

Por último, en cuanto a los valores alterados de laboratorio, se identificaron puntos de corte a partir de los cuales representan mal pronóstico en los pacientes. Al respecto se identificó un riesgo 7 veces mayor de defunción si tenía elevación de PCR; riesgo 5 veces mayor con elevación de DHL o incremento en el Dímero D; riesgo de 3.5 veces más si se identificó cultivo positivo; riesgo 3 veces mayor para factores como tener linfopenia, hiperglucemia o elevación de CPK; y riesgo 2 veces mayor para factores como tener elevación de procalcitonina, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, elevación de troponina I o elevación de ferritina sérica. **(Tabla 20).**

Tabla 19. Factores clínicos, la evolución y el tratamiento hospitalario relacionados con la mortalidad en pacientes con COVID-19

Variable	Sí	No	RM	p
Dolor torácico				
Sí	11	6	3.79	<0.05
No	14	29	1.00	
Disnea				
Sí	22	24	3.36	<0.05
No	3	11	1.00	
Fiebre				
Sí	21	25	2.10	0.21
No	4	10	1.00	
Tos				
Sí	19	28	1.73	0.47
No	6	7	1.00	
Cefalea				
Sí	19	20	2.38	0.10
No	6	15	1.00	
Saturación de oxígeno <90% al ingreso hospitalario				
Sí	16	16	3.95	<0.05
No	9	19	1.00	
Requerir intubación				
Sí	21	10	4.91	<0.05
No	4	25	1.00	
Días de intubación				
Mayor a 10 días	6	4	3.44	<0.05
Menor o igual a 10 días	19	31	1.00	
Traqueostomía				
Sí	4	4	1.48	0.44
No	21	31	1.00	
Días de traqueostomía				
Mayor a 5 días	2	4	1.68	0.30
Menor o igual a 5 días	23	31	1.00	
Debúbito prono				
Sí	14	12	0.41	<0.05
No	11	23	1.00	
Días de estancia hospitalaria				
Mayor a 10 días	11	15	2.94	<0.05
Menor o igual a 10 días	14	20	1.00	
Tromboprofilaxis				
No	2	2	8.77	<0.05
Sí	23	33	1.00	
Uso de antibióticos				
Sí	24	26	2.31	<0.05
No	1	9	1.00	
Uso de esteroides				
No	5	14	4.66	<0.05
Sí	20	21	1.00	

Tabla 20. Alteración en valores de laboratorio de relacionados con la mortalidad en pacientes con COVID-19

Variable	Sí	No	RM	p
Leucocitos				
Sí	15	14	2.25	0.10
No	10	21	1.00	
Linfocitos				
Sí	20	20	3.00	<0.05
No	5	15	1.00	
Plaquetas				
Sí	14	21	1.07	0.48
No	11	14	1.00	
Procalcitonina				
Sí	12	10	2.31	0.10
No	13	25	1.00	
Glucosa				
Sí	18	16	3.06	<0.05
No	7	19	1.00	
Creatinina				
Sí	5	6	1.21	0.51
No	20	29	1.00	
Deshidrogenasa láctica (DHL)				
Sí	18	12	4.92	<0.05
No	7	23	1.00	
Triglicéridos				
Sí	12	14	2.19	<0.05
No	13	21	1.00	
Colesterol				
Sí	4	5	2.40	<0.05
No	21	30	1.00	
Dímero D				
Sí	23	24	5.27	<0.05
No	2	11	1.00	
Proteína C Reactiva (PCR)				
Sí	24	27	7.11	<0.05
No	1	8	1.00	
Creatinfosfoquinasa (CPK)				
Sí	12	21	2.91	0.35
No	13	14	1.00	
Troponina I				
Sí	9	10	2.41	0.37
No	16	25	1.00	
Ferritina sérica				
Sí	7	11	2.62	0.50
No	18	24	1.00	
Desarrollo de microorganismo en cultivo				
Sí	7	9	3.57	<0.05
No	18	26	1.00	

14. Discusión.

La pandemia por COVID-19 se ha convertido en un grave problema de salud pública, dada su elevada morbilidad y la considerable mortalidad en los pacientes afectados. Se han evaluado múltiples factores de riesgo que contribuyen a este panorama.

En nuestro estudio se observó que el género predominante fue el masculino (76.7%) comparado con el femenino (23.3%). Este predominio es consistente con lo reportado por Juárez-Hernández *et al*, en un estudio realizado en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Ciudad de México que incluyó a 56 pacientes, obteniendo que el género masculino tuvo mayor afectación con 71%.⁹ Y es concordante con lo reportado a nivel nacional por la Secretaría de Salud, con una distribución predominante en hombres.¹⁰ Se ha propuesto que este patrón de presentación es explicado por diferencias en la respuesta biológica de hombres y mujeres ante la enfermedad, ya que se ha observado mayor dificultad en la activación de la respuesta inmune de células T en los hombres principalmente, pero también se han descrito diferencias centradas en aspectos hormonales, receptores celulares y genética vinculada al cromosoma X.⁹

La media de edad fue de 59.1 años, predominando el grupo de edad de 60 años y más (41.7%). Esto es similar a lo observado por Huang *et al*, con predominio de igual manera del grupo de edad de adultos mayores (73.0%),³³ y lo reportado por Lozano-Salce *et al*,¹ y lo emitido por la Secretaría de Salud a nivel nacional, siendo más frecuente el grupo de 50 a 65 años.¹⁰ Con respecto a este factor, se ha planteado que la edad avanzada se relaciona con defectos en la función de las células T y células B, con elevados marcadores de inflamación, además de producción de anticuerpos erróneos que bloquean la respuesta inmune,¹⁸ y por ende, determinados grupos de edad han sido los más afectados por esta enfermedad.

Las comorbilidades predominantes en nuestro estudio fueron obesidad (35.0%), hipertensión arterial sistémica (33.3%) y diabetes mellitus (31.7%). Juárez-Hernández *et al*, reportaron que su proyecto que entre la población estudiada 52% tenían antecedentes de al menos una

comorbilidad, siendo la diabetes mellitus más frecuente con 62%, seguido de otras comorbilidades como hipertensión arterial (35%) y obesidad (45%),⁹ y la Secretaria de Salud por su parte, ha reportado de igual forma predominio de hipertensión, obesidad y diabetes principalmente,¹⁰ datos que son concordantes con nuestro estudio.

Esto es explicado porque se sabe que la presencia de diabetes, la hipertensión y obesidad son promotores de morbilidad y mortalidad en pacientes con COVID-19 y algunos de los mecanismos que podrían contribuir con este aumento en la susceptibilidad de COVID-19 en pacientes con diabetes son: a) unión celular de mayor afinidad y entrada de virus eficiente, b) eliminación viral disminuida, c) disminución de la función de las células T, d) aumento de la susceptibilidad a la hiperinflamación y el síndrome de tormenta de citosinas, e) presencia de enfermedad cardiovascular,^{12,13} f) desequilibrio entre la coagulación y la fibrinólisis, g) resistencia a la insulina asociada con la disfunción endotelial y con el aumento en la agregación y activación de las plaquetas,¹⁷ y h) inmunidad innata comprometida en periodos de hiperglucemia en pacientes con diabetes descontrolada, lo que permite la proliferación del patógeno en el huésped.^{15,19}

Con respecto a hipertensión un posible nexo causal sería el daño y la disfunción miocárdica producidos por el SARS-CoV-2, evidenciado en los frecuentes hallazgos de elevación de la troponina y anomalías electrocardiográficas; además del efecto deletéreo de los inhibidores de la enzima convertidora y los bloqueadores del receptor de angiotensina 2 en esta patología.²² Y con respecto a obesidad, COVID-19 puede exacerbar aún más la inflamación, con exposición a niveles más altos de moléculas inflamatorias circulantes, que puede producir una disfunción metabólica; asimismo, en la obesidad existe deficiencia de vitamina D, que aumenta el riesgo de infecciones sistémicas y perjudica la respuesta inmune.²⁵

En cuanto a hábitos dañinos para la salud, se observó en nuestro estudio antecedente de alcoholismo (40.0%) y antecedente de tabaquismo (55.0%) en la población estudiada, lo cual es concordante con lo reportado por la Secretaria de Salud Federal.¹⁰ Esto es importante de considerar debido a que proporcional al tiempo de consumo, el tabaquismo deteriora la función

pulmonar y considerando que éste órgano es el más afectado por COVID-19, representa un factor de riesgo importante para la predisposición a complicaciones e incremento de la mortalidad.²⁷

La mortalidad general obtenida en este estudio fue 41.7%, las defunciones predominaron en el grupo de 60 años y más, así como también predominaron en el género masculino comparado con el femenino; lo cual es consistente con lo reportado en la literatura por Juárez-Hernández *et al*, con una mortalidad de 45%, la cual predominó en pacientes mayores de 50 años de edad (52%) y en el género masculino (72%).⁹ La Secretaria de Salud Federal de igual manera reporta predominio en hombres (62.3%), con predominio entre los 60 y 80 años de edad.¹⁰ Respecto a esto, considerando los defectos en el sistema inmunológico que se acentúan con la edad, Ma C *et al*, reportan que la edad mayor de 60 años incrementa de forma independiente el riesgo de morir en más de 9 veces, comparado con población más joven.³⁷

En nuestro estudio, la principal comorbilidad asociada a las defunciones observadas fueron obesidad, hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus. Esto fue similar a lo observado por Deng *et al*, quienes reportaron 42.3% de las defunciones se encontraba asociado de forma predominante a diabetes mellitus.²⁸ De igual forma, Yang *et al*, confirmaron la asociación de la mortalidad con enfermedades cardiovasculares y diabetes; el 30% tenían enfermedad coronaria, el 24.5% fibrilación auricular y el 9.6% antecedentes de accidente cerebrovascular.²³ La Secretaria de Salud concuerda en que son 3 las principales comorbilidades identificadas en las defunciones de pacientes con COVID-19 y son hipertensión (44.3%), diabetes (36.7%) y obesidad (21.7%).¹⁰ Esto explicado por los factores fisiopatológicos que estas enfermedades desencadenan en los pacientes y los predisponen al desarrollo de complicaciones y con ello al mayor riesgo de fallecer por COVID-19.

Aunado a todo lo anterior, es importante también mencionar que en nuestro país se reportan año con año prevalencias elevadas en determinadas comorbilidades como diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica y obesidad, lo que aunado a que la población predominante se encuentra en edades productivas (entre 40 y 60 años), y considerando las características

fisiopatológicas de COVID-19, crean el ambiente idóneo para el desarrollo de complicaciones pulmonares y sistémicas, que incrementan el riesgo de fallecer en los pacientes; por lo cual es importante el realizar una adecuada valoración de los pacientes afectados, sobre todo los que evolucionan a formas graves de la enfermedad, incrementando la probabilidad de complicaciones y el mal pronóstico en las escalas de valoración.

Se ha investigado también la presencia de factores de riesgo de progresión y pronóstico de la enfermedad en una serie de 174 pacientes confirmados con COVID-19. De éstos, los que padecían diabetes y los que no tenían otras comorbilidades (n=24) presentaron un mayor riesgo de neumonía severa. Además, los pacientes con diabetes también se caracterizaron por tener valores más altos de marcadores de inflamación y coagulación,¹ hallazgo consistente en nuestro estudio en donde la mayoría de los marcadores se detectaron elevados de forma considerable, incrementando la probabilidad de defunción comparado con quienes reflejaron un valor en parámetros normales.

Un metaanálisis que incluyó 8 estudios con 46,248 pacientes estimó que el hecho de presentar hipertensión arterial sí se asocia con más de dos veces el riesgo de padecer formas severas y defunción por COVID-19 y, en aquellos con enfermedad cardiovascular, más de tres veces. Estudios realizados en Italia confirmaron la asociación de la mortalidad con enfermedades cardiovasculares y diabetes; el 30% tenían enfermedad coronaria, el 24.5% fibrilación auricular y el 9.6% antecedentes de accidente cerebrovascular. Las estimaciones de China coinciden con estos datos, en donde la mortalidad sin comorbilidades fue del 0.9%, pero se incrementó al 10.5% con enfermedad cardiovascular, al 6.3% con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, al 6% con hipertensión arterial y al 5.6% con cáncer.²³

Por otra parte, también se ha encontrado que la obesidad se asocia con formas más severas de COVID-19, aún en pacientes jóvenes: en un estudio realizado en la ciudad de Nueva York, pacientes menores de 60 años con un índice de masa corporal entre 30 y 34 kg/m² tuvieron dos veces más riesgo de requerir atención médica en la unidad de cuidados intensivos por COVID-19 y fallecer, en comparación con pacientes con un índice de masa corporal menor a 30

kg/m².^{22,24} Al respecto en nuestro estudio, la probabilidad de fallecer teniendo antecedente de obesidad fue de 2.6 veces más comparado con aquellos pacientes con índice de masa corporal normal.

Esto se debe a que la obesidad es un factor de riesgo para la morbilidad y la mortalidad prematura y las consecuencias de la obesidad para la salud y la calidad de vida de las personas que la padecen son múltiples y la enfermedad por COVID-19 no ha sido la excepción, ya que la obesidad es un factor de riesgo para la hospitalización, el ingreso en terapia intensiva y el desarrollo de consecuencias graves que llevan a la muerte.

Respecto a los datos clínicos que han sido relacionados con una progresión severa de la enfermedad y con el riesgo de defunción, Jain et al, en una revisión sistemática con metaanálisis (7 estudios, 1813 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. La disnea fue el único síntoma predictivo de 4 veces más, tanto de enfermedad grave como de admisión a UCI.³⁵ En nuestro estudio, el haber referido disnea presentó 3.5 veces la probabilidad de defunción, derivado de que dicho síntoma traduce una hipoxia moderada a severa que dificulta el intercambio de gases.

Respecto a los marcadores de mal pronóstico que se tienen a elevar en la enfermedad por COVID-19, una revisión sistemática de Borges *et al*, (61 estudios, con 101,905 pacientes), reportó el nivel de linfocitos solo en 464 pacientes, y datos del valor de la PCR solo en 1,637; encontrando linfopenia y PCR anormal en los pacientes con COVID-19.³⁶ La revisión sistemática y metaanálisis de Ma *et al*, (30 estudios, con 53,000 pacientes), reportó que, el incremento de LDH y PCR aumentan de forma independiente el riesgo de enfermedad grave en 4 veces. En ese mismo sentido, el incremento del dímero D y la linfopenia, aumenta cada uno alrededor de tres veces el riesgo de enfermedad grave.^{16,37} En nuestro estudio, la elevación de dichos biomarcadores predispone a una mayor probabilidad de defunción por COVID-19, obteniendo para linfopenia un incremento de 3.53 veces la probabilidad de defunción, mientras que para DHL fue de 2.29 veces, para PCR 2.95 veces; lo que se explica debido a que la

linfopenia se presenta con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad grave al consumirse constantemente la reacción de su sistema inmunológico, lo que predispone o permite que la enfermedad avance y genere un estado de inflamación constante que deriva en el desarrollo de algunas alteraciones como complicación, como en el caso de neumonía observada en los pacientes, y constantemente, en estos pacientes aumentan los niveles de LDH, dímero-D, IL-6, PCR, y en menor medida, la procalcitonina.^{34,38,39,40,41}

Los pacientes con COVID-19 comúnmente muestran linfopenia y, en menor medida, trombocitopenia y leucopenia, estas últimas son las más destacadas entre los pacientes con la forma grave de la enfermedad. Además, se ha reportado que la gravedad de la infección se asocia con los niveles elevados de citocinas proinflamatorias (interleucina 6, PCR) y con mayor actividad de coagulación, definida por concentraciones elevadas de dímero D que, adicionalmente, se asocia con un mal pronóstico en los pacientes con COVID-19.¹ En nuestro estudio la elevación de dicho marcador contribuyó a elevar la mortalidad al menos 5 veces más.

Qin *et al*, reportó exámenes de laboratorio de ingreso a hospitalización de 452 pacientes. La mayoría de los pacientes tenían linfopenia, elevación de biomarcadores relacionados con infección (principalmente, procalcitonina, velocidad de sedimentación globular, ferritina sérica y PCR), y elevación de varias citoquinas inflamatorias (entre ellas, factor de necrosis tumoral (TNF) - α , interleucina (IL) -2 e IL-6).^{27,34}

En estos pacientes, dadas las múltiples alteraciones, si se agregan factores como la estancia hospitalaria, el uso de dispositivos invasivos, el múltiple uso de antimicrobianos sin justificación en etapas tempranas de la infección por COVID-19, la edad, el descontrol de patologías principalmente de diabetes descontrolada, predispone en conjunto por los mecanismos anteriormente comentados a la adquisición de múltiples infecciones de curso prolongado, entre ellas el desarrollo de neumonía bacteriana, la cual el curso clínico depende de una serie de factores, siendo preponderante el tipo de microorganismo aislado en el cultivo, así como el perfil de sensibilidad y resistencia, ya que en este último caso, de presentar resistencia antimicrobiana, se reducen las posibilidades terapéuticas.

Y en cuanto a la dislipidemia aterogénica, en un estudio realizado por Bellia y colaboradores, los triglicéridos se asociaron significativamente con biomarcadores inflamatorios seleccionados (PCR, procalcitonina y Dímero D) y un peor resultado de COVID-19 durante la hospitalización, lo que resultó en más de tres veces mayor probabilidad de asociación con muerte intrahospitalaria (RM 3.63), situación consistente en nuestro estudio en el incremento de la mortalidad.⁴⁶

Dentro de las fortalezas de este estudio, es que se presenta información muy variada y detallada, respecto a las diversas variables estudiadas, lo que otorga una amplia información, con la finalidad de conocer los antecedentes más importantes, así como los factores más asociados con el incremento en la mortalidad en los pacientes con COVID-19, que fueron consistentes con lo descrito en la literatura. Para evaluar el pronóstico de los pacientes, se utilizaron diversas escalas, que en su mayoría fueron consistentes entre lo observado y lo esperado en los pacientes, demostrando su adecuada sensibilidad y especificidad.

15. Conclusiones.

En los 60 pacientes, con predominio del sexo masculino (76.7%).

La media de edad fue 59.1 años, con desviación estándar de 18.6, predominó el grupo de edad mayor a 60 años (41.7%).

La media de días de estancia en UTR fue 9.2 días y de estancia hospitalaria de 13.1 días.

Las comorbilidades más frecuentes fueron antecedente de tabaquismo (55.0%), antecedente de ingesta de alcohol (40.0%), obesidad (35.0%), hipertensión arterial sistémica (33.3%) y diabetes mellitus (31.7%).

Los datos clínicos más comunes fueron tos (78.3%), fiebre (76.7%), disnea (76.7%), mialgias y artralgias (68.3%) y cefalea (65.0%).

La saturación de oxígeno principalmente fue reportada entre 80 y 89% en 48.3% de los pacientes y en 5.0% se detectó menor a 80%.

Los valores de laboratorio con mayor alteración fueron elevación de PCR 85.0%, incremento de Dímero D 78.3%, linfopenia en 66.7%, trombocitopenia 58.3%, hiperglucemia 56.7%, incremento de CPK 55.0%, elevación de DHL 50.0%, alteración en leucocitos en 48.3%, hipertrigliceridemia 43.3%, elevación de procalcitonina 36.7%, incremento de troponina I 31.7%, de ferritina sérica 30.0%, de creatinina 18.3% e hipercolesterolemia 15.0%.

La mortalidad global obtenida fue 41.7%.

Factores sociodemográficos y comorbilidades que incrementaron el riesgo de mortalidad, fueron ser hombre (RM 2.14), edad mayor a 60 años (RM 6.36), tener hipertensión arterial sistémica (RM 4.93), obesidad (RM 3.16), diabetes mellitus (RM 2.65), antecedente de fumar (RM 2.27).

Factores clínicos, de la evolución y tratamiento hospitalario que elevaron la mortalidad, fueron presencia de dolor torácico (RM 3.79), disnea (RM3.36), cefalea (RM 2.38) y fiebre (RM 2.10), saturación menor a 90% al ingreso hospitalario (RM 3.95), intubación orotraqueal (RM 4.91), intubación por más 10 días (RM 3.44), estancia hospitalaria mayor a 10 días (RM 2.94). Por el contrario, se observaron 4 factores que fueron benéficos en los pacientes, mostrando riesgos menores de defunción, fueron uso de traqueostomía en etapa temprana (RM 1.48), debúbito prono (RM 0.41), tromboprofilaxis y uso de esteroides.

Factores paraclínicos que contribuyeron a la mortalidad, fueron elevación de PCR (RM 7.11), elevación de DHL (RM 4.92), incremento en el Dímero D (RM 5.27), cultivo positivo (RM 3.57), linfopenia (RM 3.00), hiperglucemia (RM 3.06), elevación de CPK (RM 2.91), elevación de procalcitonina (RM 2.31), hipertrigliceridemia (RM 2.19), hipercolesterolemia (RM 2.40), elevación de troponina I (RM 2.41) o elevación de ferritina sérica (RM 2.62).

16. Referencias bibliográficas.

1. Lozano-Zalce H, Chávez-Alanís AN, Álvarez-Valero IG, Ochoa-Morales X, Rodríguez-Sandoval R, Escamilla-Llano P. Clinical-radiological diagnosis of pneumonia by COVID-19 (SARS-CoV-2) at Hospital Ángeles Lomas. *Acta Médica Grupo Ángeles*. 2020;18(2):224-228.
2. Torres-Tamayo M, Caracas-Portillo NA, Peña-Aparicio B, Juárez-Rojas JG, Medina-Urrutia AX, Martínez-Alvarado MR. Coronavirus infection in patients with diabetes. *Cardiovasc Metab Sci*. 2020;31(3):235-246.
3. Sánchez-Oro R, Torres-Nuez J, Martínez-Sanz G. Radiological findings for diagnosis of SARS-CoV-2 pneumonia (COVID-19). *Med Clin Barc*. 2020;155(1):36-40.
4. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, *et al*. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020:1-10.
5. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020;0(0):1-5.
6. Pérez-Canga JL. Coronavirus y riñón. Actualización completa. Hospital Universitario Valdecilla. 2020:1-10.
7. Worldometer. Coronavirus. [Actualizado 15 Enero 2021, Consultado 15 Enero 2021]. Disponible en: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>.
8. Bonanad C, García-Blas S, Tarazona-Santabalbina F, Sanchis J, Bertomeu-González V, Fácila L, *et al*. The Effect of Age on Mortality in Patients With COVID-19: A Meta-Analysis With 611,583 Subjects. *J Am Med Dir Assoc*. 2020 Jul;21(7):915-918.

9. Juárez-Hernández F, García-Benítez MP, Hurtado-Duarte AM, Rojas-Varela R, Farías-Contreras JP, Pensado-Piedra LE, et al. CT findings in COVID-19 lung disease, initial experience at Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México. *Neumol Cir Torax*. 2020;79(2):71-77.
10. Secretaria de Salud. Coronavirus COVID 19. [Actualizado 14 Enero 2021, Consultado 14 Enero 2021]. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/597002/Comunicado_Tecnico_Diario_COVID-19_2021.01.14.pdf
11. CONACYT. Coronavirus COVID 19 Tablero de control. [Actualizado 14 Enero 2021, Consultado 14 Enero 2021]. Disponible en: <https://datos.covid-19.conacyt.mx/>
12. Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, corona-viruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020;318(5):736-741.
13. Bellido V, Pérez A. Consequences of COVID-19 on people with diabetes. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2020;67(6):355-356.
14. Abregú AV, Carrizo TR, Díaz EI, Velarde MS, Fonio MC, Bazán MC. Subclinical inflammation in children and adolescents with type 1 diabetes. *Acta Biochim Clin Latinoam*. 2015;49:393-398.
15. Geerlings SE, Hoepelman AIM. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunol Med Microbiol*. 1999; 26: 259-265.
16. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020:3319-3320.

17. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, *et al.* COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 2020;1(2):1-6.
18. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L *et al.* Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol.* 2020; 109 (5): 531-538.
19. Fraser C, Riley S, Anderson RM, Ferguson NM. Factors that make an infectious disease outbreak controllable. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004; 101: 6146-6151.
20. Perlman S, Dandekar AA. Immunopathogenesis of coronavirus infections: implications for SARS. *Nat Rev Immunol.* 2005; 5 (12): 917-927.
21. Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. CO-VID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;162:108142.
22. Salazar M, Barochiner J, Espeche W, Ennis I. COVID-19, hipertensión y enfermedad cardiovascular. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2020;37(4):176-180.
23. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, *et al.* Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARSCoV-2: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;94:91-95.
24. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020:1708-1720.
25. Petrova D, Salamanca-Fernández E, Rodríguez –Barranco M, Navarro-Pérez P, Jiménez-Moleón JJ, Sánchez MJ. La obesidad como factor de riesgo en personas con COVID-19: posibles mecanismos e implicaciones. *Aten Primaria.* 2020;52(7):496-500.

26. Zhang X. In-Hospital Use of Statins Is Associated with a Reduced Risk of Mortality among Individuals with COVID-19. *Cell Metabolism*. 2020;32:1–12.
27. Vélez M, Velásquez-Salazar P, Acosta-Reyes J, Vera-Giraldo CY, Santiago-Franco J, Jiménez C, et al. Clinical factors for the prognosis of severe illness and death in patients with COVID-19. *Universidad de Antioquía*. 2020:1-57.
28. Deng SQ, Peng HJ. Characteristics of and public health responses to the coronavirus disease 2019 outbreak in China. *J Clin Med*. 2020;9(2):575.
29. Wu Z, McGoogan JM. 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 pre-vention. *JAMA*. 2020:1-8.
30. Zhou J, Tan J. Diabetes patients with COVID-19 need better blood glucose management in Wuhan, China. *Metabolism*. 2020; 107:154216.
31. Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020; 162:108142.
32. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coro-navirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol*. 2010;47(3):193-199.
33. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, *et al*. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395 (10223): 497-506.
34. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, *et al*. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020:1-12.

35. Jain V, Yuan J-M. Systematic review and meta-analysis of predictive symptoms and comorbidities for severe COVID-19 infection. medRxiv. 2020:1–25.
36. Borges do Nascimento IJ, Marusic A, Cacic N, Mohamed Abdulazeem H, Abdar Esfahani M, Jayarajah U, *et al.* Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infection in Humans: A Scoping Review and Meta-Analysis. SSRN Electron J. 2020:77–91.
37. Ma C, Gu J, Hou P, Zhang L, Bai Y, Guo Z, *et al.* Incidence, clinical characteristics and prognostic factor of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. 2020;(21):1–9.
38. Gong J, Ou J, Qiu X, Jie Y, Chen Y, Yuan L, *et al.* Multicenter Development and Validation of a Novel Risk Nomogram for Early Prediction of Severe 2019-Novel Coronavirus Pneumonia. Prepr with LANCET. 2020:1-8.
39. Gao Y, Li T, Han M, Li X, Wu D, Xu Y, *et al.* Diagnostic Utility of Clinical Laboratory Data Determinations for Patients with the Severe COVID-19. J Med Virol. 2020:0–1.
40. Juyi Li, Yi Cai, Meng Li. Leukopenia predicts risk for death in critically ill patients with COVID-19 in Wuhan, China: a single-centered , retrospective study. Lancet Infect Dis. 2020:1–26.
41. Cao Chao, Chen Meiping, Li Yitting, Yu Lili HW. Clinical Features and Predictors for Patients with Severe SARS-CoV-2 Pneumonia: a retrospective multicenter cohort study. Lancet Infect Dis. 2020.
42. Shi Q, Zhao K, Yu J, Feng J, Zhao K, Zhang X, *et al.* Clinical Characteristics of 101 Non-Survivors Hospitalized with COVID-19 - A Single Center, Retrospective Study. SSRN Electron J. 2020.

43. Lu Z, Chen M, Fan Y, Wu X, Zhang L, Guo T, *et al.* Clinical Characteristics and Risk Factors for Fatal Outcome in Patients with 2019-Coronavirus Infected Disease (COVID-19) in Wuhan. *Lancet.* 2020.
44. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, *et al.* Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *Bmj.* 2020;(2):1-5.
45. Zhang L, Sun W, Chen L, Wang Q, Liu Y, Zhao S, *et al.* Clinical Features and a Simple Model for Predicting the Mortality of Coronavirus Disease 2019 Patients on Admission. *SSRN Electron J.* 2020:1–34.
46. Bellia A, Andreadi A, Giudice L, Taddeo S. Atherogenic Dyslipidemia on Admission Is Associated With Poorer Outcome in People With and Without Diabetes Hospitalized for COVID-19. *Diabetes Care.* 2021;28(8):1-6.