



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL GENERAL REGIONAL 1 DR. CARLOS
MACGREGOR SANCHEZ NAVARRO**

**Obesidad, otras comorbilidades y parámetros de
laboratorio asociados a mortalidad por COVID-19 en
pacientes mayores de 19 años, del Hospital de
Infectología de Centro Médico Nacional La Raza**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL:
TÍTULO DE ESPECIALISTA**

**EN:
EPIDEMIOLOGÍA**

**PRESENTA:
CAROLINA AVILA HERNÁNDEZ**

Tutor: Dra. María del Carmen Silva Escamilla

Presidente comité tutorial: Dr. Oscar David Ovalle Luna
Secretario: Dra. María del Carmen Silva Escamilla
Vocal: Dra. Blanca Sandra Ruiz Betancourt

Circuito Interior, Av. Universidad 3000, Ciudad Universitaria, Coyoacán, Ciudad de
México, 2021.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Instituto Mexicano del Seguro Social
Coordinación de Vigilancia Epidemiológica

Título: “Obesidad, otras comorbilidades y parámetros de laboratorio asociados a mortalidad por COVID-19 en pacientes mayores de 19 años, del Hospital de Infectología de Centro Médico Nacional La Raza”.

Investigador principal: Dra. María del Carmen Silva Escamilla
Medico Epidemiólogo
Hospital de Infectología Centro Médico Nacional La Raza
Teléfono: 55 2882 4937
Correo: maria.silvae@imss.gob.mx

Investigador asociado: Dra. Carolina Avila Hernández
Residente de segundo año de Epidemiología
Coordinación de Vigilancia Epidemiológica
Teléfono: 55 3498 0662
Correo: rhcp921211@gmail.com

Índice

Resumen	5
Introducción	8
Marco Teórico	10
Justificación	25
Planteamiento del problema.....	26
Hipótesis	28
Objetivos	29
Material y métodos.....	30
Tipo de estudio:	30
Bases del estudio:	30
Criterios de selección:.....	30
Muestreo.....	30
Cálculo de tamaño de muestra	30
Operacionalización de variables	31
Plan general de trabajo	52
Instrumentos que se emplearon.....	52
Análisis estadístico	53
Aspectos éticos	55
Recursos humanos, físicos y financieros	57
Resultados	58
Discusión	69
Conclusiones	84
Referencias bibliográficas	86
Anexos.....	94
Anexo A. Dictamen de aprobación de protocolo de investigación	94
Anexo B. Cronograma de actividades	95
Anexo C. Instrumento de recolección de datos	96
Anexo D. Diagrama de selección de muestra	98
Anexo E. Tablas de resultados	99
Tabla 1	99
Tabla 2.1	101
Tabla 2.2	103

Tabla 2.3	104
Tabla 2.4	105
Tabla 3	106
Tabla 4	107
Tabla 5	109
Tabla 6.1	110
Tabla 6.2	112
Tabla 6.3	113
Tabla 6.4	115
Tabla 7	117

Resumen

Título: Obesidad, otras comorbilidades y parámetros de laboratorio asociados a mortalidad por COVID-19 en pacientes mayores de 19 años, del Hospital de Infectología de Centro Médico Nacional La Raza (CMNLR).

Silva-Escamilla María del Carmen*, Avila-Hernández Carolina**.

*Médico Epidemiólogo del Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández” del CMN La Raza. **Residente de tercer año de la Coordinación de Vigilancia Epidemiológica, HGR1 Dr. Carlos MacGregor.

Antecedentes: la COVID-19 es un problema de salud pública a nivel mundial. Se ha identificado a la edad y enfermedades crónicas como factores de riesgo para muerte. Dentro de los más frecuentes se encuentra la obesidad que se ha relacionado con el 24.4% de las muertes en nuestro país, mismo que cuenta con una alta prevalencia del padecimiento y con comorbilidad múltiple.

Objetivo: estimar la asociación entre obesidad, otras comorbilidades y parámetros de laboratorio con el riesgo de morir por COVID-19 en pacientes mayores de 19 años del Hospital de Infectología de CMNLR.

Material y métodos: se realizó una cohorte retrospectiva, con tamaño de muestra de 1117 pacientes. Se incluyeron pacientes mayores de 19 años, con diagnóstico de COVID-19 atendidos en el Hospital de Infectología de CMNLR en el periodo de marzo 2020 a diciembre 2020. Se excluyeron pacientes embarazadas o en puerperio y periodo de lactancia. Se eliminaron pacientes sin expediente clínico o sin datos sociodemográficos y clínicos indispensables.

Recursos e infraestructura: el estudio se llevó a cabo en el Instituto Mexicano del Seguro Social con recursos del Hospital de Infectología y de los investigadores responsables, con la participación de la Unidad de Vigilancia Epidemiológica.

Experiencia del grupo: investigadores expertos en epidemiología e infectología. Unidad con atención exclusiva de pacientes COVID-19 durante la pandemia. Dra. María Del Carmen Silva Escamilla. Especialista en Epidemiología por la Universidad Nacional Autónoma de México. Dra. Carolina Avila Hernández residente del curso

de especialización en Epidemiología, con formación académica en metodología de la investigación, bioestadística y epidemiología.

Tiempo para desarrollarse: marzo 2021 a octubre 2021.

Análisis estadístico: se utilizaron frecuencias absolutas y porcentaje para variables cualitativas, media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil acorde a la distribución de variables cuantitativas. Para estimar la asociación se realizó una regresión de Cox para la obtención de riesgos proporcionales o hazard ratio (HR) como medida de asociación, con intervalos de confianza al 95%. Para el análisis multivariado se realizaron dos modelos, el modelo 1 ajustado por edad y sexo y el modelo 2, ajustado por edad, sexo y número de comorbilidades.

Resultados: De los 1490 pacientes con COVID-19 ingresados al Hospital de Infectología de Centro Médico Nacional La Raza, 1117 pacientes fueron incluidos para el análisis. De los pacientes incluidos, para los no sobrevivientes se obtuvo una media (m) de edad de 63.17 años (DS 12.99) en comparación con el grupo de sobrevivientes con m 54.99 (DS 13.18); en el grupo de no sobrevivientes el sexo masculino tuvo una frecuencia de 68%, mientras que para el grupo de sobrevivientes representó el 57% del total. Para las comorbilidades, se encontró una prevalencia de obesidad de 42.9%, para el grupo de no sobrevivientes 42.2% vs 43.3% en los sobrevivientes, diabetes mellitus 31.2%, hipertensión arterial 40.3%, enfermedad cardíaca 5.1% y para enfermedad renal 3.2%. En el Modelo 1 se encontró para obesidad un HRa 1.12 (IC95% 0.92-1.38), para diabetes mellitus un HRa de 1.16 (IC95% 0.94-1.42), para hipertensión arterial un HRa 1.23 (IC95% 1-1.52), enfermedad cardíaca un HRa 1.31 (IC95% 0.90-1.92), para enfermedad renal un HRa 1.77 (IC95% 1.16-2.71). Ventilación mecánica invasiva tuvo un HRa 4.80 (IC95% 3.92-5.88). Para los parámetros de laboratorio se encontró lo siguiente: para leucocitos $>10 \times 10^3/\mu\text{l}$ un HRa 1.73 (IC95% 1.42-2.10), para linfocitos $\leq 0.60 \times 10^3/\mu\text{l}$ un HRa 1.43 (IC95% 1.16-1.76), neutrófilos $> 7 \times 10^3/\mu\text{l}$ un HRa 2.00 (IC95% 1.59-2.50), plaquetas $\leq 150 \times 10^3/\mu\text{l}$ un HRa 1.25 (IC95% 0.92-1.69), para DHL >300 U/L un HRa 2.60 (IC95% 1.84-3.66), CK > 180 U/L un HRa 2.32 (IC95% 1.89-2.84) y para DD > 225 ng/mL un HRa 1.83 (IC95% 1.34-2.50).

Conclusión: Los resultados del presente estudio revelan que no existe una asociación directa entre la obesidad y la defunción por COVID-19, sin embargo, la obesidad está asociada a la presencia de comorbilidades como hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, enfermedad cardíaca y enfermedad renal, las cuales si se encuentran directamente asociadas a la defunción por COVID-19. Los parámetros de laboratorio al ingreso juegan un papel importante en el desenlace de la enfermedad, se encontró asociación en la alteración de los niveles de leucocitos, linfocitos, neutrófilos y plaquetas, así como marcadores de inflamación (deshidrogenasa láctica, dímero d y procalcitonina) para la progresión de la enfermedad a defunción.

Palabras clave: Mortalidad, COVID-19, Obesidad.

Introducción

La infección por COVID-19 es un problema de salud pública. Hasta finales de septiembre del 2021, a nivel mundial se reportaron más de 234 millones de casos y cerca de 4.7 millones de defunciones. Mientras tanto en México se reportó una tasa de mortalidad de 216.08 por 100,000 habitantes, encontrándose dentro de los países con más defunciones a nivel mundial.

Diversos estudios han identificado factores de riesgo asociados a mortalidad como la edad y enfermedades crónico-degenerativas. Dentro de estos padecimientos se encuentra la obesidad, que se ha relacionado con al menos el 21.4% de las muertes en nuestro país. En México la obesidad tiene una prevalencia de 36.1%, siendo el segundo lugar a nivel mundial. Existe evidencia contradictoria respecto a la asociación entre obesidad y defunción por COVID-19, estudios previos han encontrado dentro de sus resultados asociación positiva entre estas variables, tal es el caso un estudio realizado en Estados Unidos, donde para un índice de masa corporal >35 se encontró un OR de 3.78 (IC95% 1.45–9.83), sin embargo, estudios recientes, principalmente metaanálisis han desmentido la hipótesis de esta asociación. Un metaanálisis encontró asociación positiva entre la obesidad y progresión de la enfermedad como ingreso a hospitalización o a terapia intensiva, no así para la asociación con defunción por COVID-19, por lo que se requiere de mayor investigación.

De la misma forma, en México la población se caracteriza por la presencia de una alta prevalencia en comorbilidades que están asociadas a complicaciones de COVID-19, como hipertensión arterial y diabetes mellitus, además de la presencia de comorbilidad múltiple, habitualmente en descontrol.

Estudios previos cuentan con un número limitado de muestra. No existen antecedentes donde se considere la comorbilidad múltiple y en los parámetros de laboratorio no se han encontrado asociaciones significativas o con intervalos de confianza precisos dentro de este rubro.

Derivado de lo anterior, se realizó una cohorte retrospectiva de los pacientes ingresados en el Hospital de Infectología de Centro Médico Nacional La Raza durante la pandemia por COVID-19, de marzo a diciembre del 2020, mayores de 19 años. El objetivo del estudio fue estimar la asociación entre obesidad, otras comorbilidades y parámetros de laboratorio con el riesgo de morir por COVID-19 en pacientes mayores de 19 años del Hospital de Infectología de Centro Médico Nacional La Raza.

Se eligió el Hospital de Infectología ya que fue designado como hospital 100% COVID en etapas tempranas de la pandemia, siendo el primero en la Ciudad de México y al ser un hospital de tercer nivel se garantizó la toma de PCR en un porcentaje muy alto, así como la realización de perfil de laboratorio completo.

El presente estudio demostró que no existe asociación entre la obesidad y la defunción por COVID-19 sin la interacción de otras variables, sin embargo, al interactuar con variables confusoras el riesgo aumenta, sin ser estadísticamente significativo. Otras comorbilidades se asociaron con peor pronóstico de la enfermedad y tienen asociación con la presencia de obesidad como hipertensión arterial y diabetes mellitus, sin embargo, son necesarios estudios adicionales para determinar qué papel juega la obesidad en la presencia y evolución de otras comorbilidades en pacientes hospitalizados por COVID-19, mismas que condicionan desenlaces fatales de la enfermedad.

Además, los parámetros de laboratorio, principalmente marcadores de inflamación, están asociados a defunción por COVID-19.

Se espera en un futuro que estos resultados sean de utilidad en la creación de escalas pronóstico y de gravedad de los pacientes con COVID-19, enfocado principalmente en aquellos con enfermedades crónico-degenerativas y con comorbilidad múltiple.

Marco Teórico

Los primeros casos de enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19) se reportaron en la provincia de Wuhan, China a principios de diciembre del 2019. Tras una serie de investigaciones siguiendo el origen del brote, se sabe que la infección esta ocasionada por una variedad de Coronavirus Beta, mismo que causa un síndrome de distrés respiratorio agudo.(1) Estos casos tuvieron su origen en el mercado mayorista de mariscos Huanan en Wuhan.

El 7 de enero de 2020, en el Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades (CCDC) se identificó el agente causal de la neumonía desconocida como un coronavirus agudo severo relacionado con el síndrome respiratorio agudo, al que se le denominó SARS-CoV-2, por su similitud con el SARS-CoV descubierto en 2003.(2)

Este virus ocasiona enfermedades en animales y humanos, que pueden ser infecciones respiratorias, como el resfriado común, o infecciones más agudas como el síndrome respiratorio agudo severo.(3) Generalmente se puede encontrar en un reservorio animal, se cree que el reservorio para el SARS-CoV-2 puede ser el murciélago, aunque todavía no está totalmente probado.(4)(5)

Dentro de la serie de investigaciones realizadas al agente causal se encuentran los patrones de diseminación de la enfermedad, se ha reportado que se puede transmitir de persona a persona a través del contacto directo con un individuo infectado o cuando una persona tose o estornuda y genera unas pequeñas gotitas que quedan suspendidas en el aire y que se pueden desplazar hasta 1,8 metros. Se ha detectado que el virus se puede transmitir a través del contacto con superficies contaminadas o fómites.(4)

En poco tiempo la infección por COVID-19 se convirtió en una pandemia que actualmente afecta a las cinco regiones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) debido a su alta transmisibilidad, con un gran número de casos y muertes.(1)

Se han realizado una serie de investigaciones describiendo las características clínicas y presentación de la enfermedad. En un metaanálisis realizado por

Rodríguez-Morales y colaboradores, se determinó que la fiebre (88.7% IC95% 84.5-92.9%), tos (57.6% IC95% 40.8-74.4%) y disnea (45.6% IC95% 10.9-80.4%) son las manifestaciones clínicas más frecuentes. Otros síntomas son mialgias, artralgias, cefalea, confusión, dolor torácico, odinofagia y diarrea.(6) En menor proporción los pacientes presentaron síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (17%), falla orgánica (8%) y choque séptico (4%).

En general la presentación de la enfermedad es leve a moderada en un 80% de los pacientes, sin embargo alrededor del 14% presentaron cuadros severos y el 5% requirieron atención en Unidades de Cuidados Intensivos, así como ventilación mecánica.(6)(7)

A nivel mundial se han reportado un total de 234,809,103 casos, con un total de 4,800,375 defunciones, para el día 05 de octubre del 2021.(8) Desde el comienzo de la pandemia se han reportado un alto número de defunciones, principalmente entre personas mayores de 60 años o con comorbilidades.(9) Perú, Bosnia y Hungría son los países con tasas de mortalidad más altas hasta el momento reportadas con 604.93, 325.16 y 309.43 defunciones por 100,000 habitantes, respectivamente.(10)

En cuanto al número de defunciones, en la región de las Américas se reporta una tasa de 93.3 defunciones por 100,000 habitantes, convirtiéndose en la región de la OMS con más defunciones a nivel mundial, destacando países como Perú (604.93 por 100,000 habitantes) y Brasil (281.2 por 100,000 habitantes) con las tasas más altas. En el continente americano se reportan prevalencias altas de enfermedades crónico-degenerativas en comparación con el continente europeo y Asia. En México se reporta una tasa de 216.08 por 100,000 habitantes, actualmente en sexto lugar en mortalidad del continente. (8)(10)(11)(12) Es importante destacar que nuestro país también cuenta con una carga importante de patologías crónico-degenerativas, principalmente diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, dislipidemias, sobrepeso y obesidad, y en adición la población mexicana cuenta con la característica de la comorbilidad múltiple, es habitual que las personas presenten más de una comorbilidad, frecuentemente en descontrol, y con presentaciones a

edades más tempranas en comparación con países europeos o Estados Unidos de América.(13)

Richardson y colaboradores se encargan de describir las características de la población infectada por COVID-19, encontrando una mortalidad del 21%, con una mediana de estancia en días de 3.9 (2.4-6.7) para aquellos pacientes que sobrevivieron versus 4.8 (2.3-7.4) para aquellos que fallecieron, los autores mencionan que el retraso de atención podría estar relacionado con un aumento en la mortalidad.(14) Por otra parte, en un estudio realizado en Colombia se describió un 13.9% de mortalidad en la población de estudio.(6)

A raíz de la mortalidad presentada en algunos países, se han estudiado una serie de factores que se considera tienen relación con la mortalidad por COVID-19. Dentro de las investigaciones realizadas destacan países como Japón y China, quienes desde el inicio de la pandemia describieron las características en pacientes fallecidos consecuencia de la infección. En la mayoría de los estudios se menciona a la edad (> 65 años), como uno de los principales factores asociados, así como el sexo masculino y comorbilidades como hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus.(15) (16)

Algunas enfermedades crónico-degenerativas son consideradas factores de riesgo importantes, estudios previos demuestran que la hipertensión arterial (64%), seguida de diabetes mellitus (40%), enfermedades cardíacas (32%), patología renal (20%), enfermedad cerebro vascular (16%), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (8%) y tumores malignos (8%) son las principales patologías asociadas a un aumento de la mortalidad por COVID-19 o presentaciones graves de la enfermedad, tales como Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) y Choque séptico.(15)(17)(18)

Se han investigado también los predictores de mortalidad en pacientes con COVID-19 en la población asiática. Un estudio realizado en China describió a la edad y la enfermedad cardiovascular como principales predictores de mortalidad, sin embargo, estos resultados carecen de validez externa ya que se realizaron en un país específico, que cuenta con prevalencias bajas de comorbilidades crónicas. (19)

Dentro de los estudios realizados en Asia, son pocos los que describen a la obesidad como un factor de riesgo de relevancia para el desarrollo de complicaciones por COVID-19. Sin embargo, algunos países europeos y Estados Unidos describieron la obesidad como un factor de riesgo importante para mortalidad en pacientes con COVID-19, esto debido a una mayor prevalencia de obesidad en su población.(20)(21)

La obesidad es un posible factor de riesgo para mortalidad por COVID-19, tal como lo reportan algunos estudios realizados en el continente americano. El estado proinflamatorio que condiciona se asocia a presentaciones graves de la enfermedad. (22)(23)

La obesidad se define como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. De acuerdo con la OMS, se define a la obesidad por medio del índice de masa corporal (IMC), esto es el peso de una persona en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla en metros. Una persona con un IMC igual o superior a 30 es considerada obesa y con un IMC igual o superior a 25 es considerada con sobrepeso (para la población latina). (24)

La evidencia publicada hasta el momento, parece indicar que las personas con obesidad son más susceptibles a adquirir la infección por el virus respiratorio COVID-19 y a sus presentaciones graves, así como a los desenlaces más adversos de la infección, incluyendo tasas más altas de hospitalización, ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y muerte.(25) En una serie de casos en Estados Unidos, que incluyó a 5700 pacientes hospitalizados con COVID-19 en la ciudad de Nueva York, se encontró una mayor prevalencia de obesidad (41.7%) en comparación con diabetes (33.8%), considerado uno de los factores de riesgo más importantes, lo que sugiere que la obesidad es un factor de riesgo subestimado para COVID-19. (14)

El riesgo asociado con la obesidad podría ser particularmente relevante en los países con prevalencia alta de obesidad, como es el caso de Estados Unidos, donde la prevalencia es aproximadamente del 40% o México donde la prevalencia de

obesidad es del 36.1%, frente a una prevalencia del 6.2% en China, el 20% en Italia y el 24% en España. (24)(26)

Existen muchas teorías que explican la relación que podría existir entre la obesidad y las complicaciones por enfermedades infecciosas, principalmente respiratorias. La obesidad es un estado proinflamatorio asociado con la activación crónica del sistema inmunológico, que afecta negativamente las funciones inmunológicas del huésped, lo que resulta en altas tasas de complicaciones por infecciones, e incluso fallo de vacunas. Además, en un estado proinflamatorio como la obesidad, la fisiología pulmonar se encuentra alterada, con un aumento de receptores que favorecen la invasión de virus.(27)

La inflamación crónica es una característica común de la obesidad, principalmente como resultado del estrés metabólico del tejido inducido por el aumento de peso y la disfunción del adipocito. En la obesidad, los adipocitos hipertróficos son más propensos a activar el retículo endoplásmico y las respuestas al estrés mitocondrial, que promueven la activación de un estado proinflamatorio crónico.(28) El estrés y la inflamación persistentes conducen aún más a la apoptosis de los adipocitos y a la liberación de mediadores quimiotácticos, lo que lleva a la infiltración inflamatoria de leucocitos y al aumento de la secreción de citocinas proinflamatorias, que perpetúan aún más el estado disfuncional inducido por la hipertrofia. (23)(28)

Además, los virus también podrían expresar tropismo para diferentes tejidos y tipos de células, incluidos los adipocitos. Teniendo en cuenta el hecho de que el SARS-CoV2 utiliza un mecanismo de entrada celular dependiente del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), que también se expresa por el tejido graso, condicionando aún más a la inflamación intrapulmonar y sistémica.(27)(28)
Figura 1.

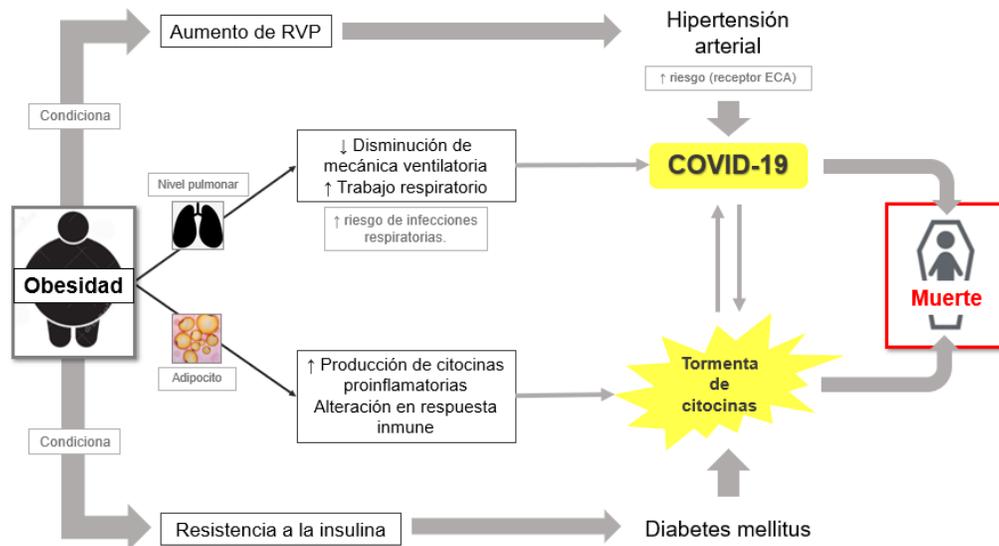


Figura 1 Diagrama de plausibilidad biológica entre la variable independiente principal (obesidad) y mortalidad por COVID-19

La obesidad actualmente representa un gran problema de salud en México. A nivel nacional, en 2018, el porcentaje de adultos de 20 años y más con sobrepeso y obesidad fue de 75.2% (39.1% sobrepeso y 36.1% obesidad), porcentaje que en 2012 fue de 71.3%. Se reporta un porcentaje mayor de obesidad en el sexo femenino (40.2%), con un porcentaje combinado de sobrepeso y obesidad de 76.8% versus un porcentaje de 30.5% para obesidad en el sexo masculino y un 73% combinado de sobrepeso y obesidad. (26)

Uno de los primeros estudios en explorar la asociación entre obesidad y muerte por COVID-19 fue el realizado por Palaiodimos y colaboradores, donde su objetivo fue determinar el papel de la obesidad en los resultados adversos de los pacientes con COVID-19. Dentro de los resultados se examinaron las asociaciones univariadas con la mortalidad hospitalaria para todas las características demográficas y clínicas. Se encontró que la edad avanzada (analizada en cuartiles), sexo masculino, IMC ≥ 35 kg/m² (referencia: IMC 25-34 kg/m²), insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria y enfermedad renal crónica tienen una asociación significativa. En el análisis multivariado, sexo masculino (OR: 2.74 IC95%: 1.25–5.98; p = 0.011), edad avanzada (OR: 1.73; IC95%: 1.13–2.63; p = 0.011) e IMC ≥ 35 kg/m² (OR:

3.78; IC95%: 1.45–9.83; $p = 0.006$) con asociaciones significativas.(20) Este fue uno de los primeros estudios en considerar a la obesidad como un factor de riesgo de peso para la mortalidad en los pacientes. El autor hace referencia a la alta prevalencia de obesidad en el país de realización (Estados Unidos) y en la importancia de estudiarlo como factor de riesgo asociado a mortalidad y otros desenlaces adversos de los pacientes en hospitalización por COVID-19, sin embargo, se analizó a la obesidad como un factor aislado.

El estudio realizado por Zhang F y colaboradores, también en Estados Unidos describió la asociación entre obesidad mórbida y la mortalidad por COVID-19, encontrando una asociación positiva y significativa para aquellos con IMC >40 kg/m² OR 1.6 (IC95% 1.2–2.3, $p=0.004$), así como para comorbilidades como enfermedad coronaria (OR 1.3, IC95% 1.1–1.6, $p=0.006$), diabetes mellitus (OR 1.4, IC95% 1.2–1.7, $p<0.001$) y enfermedad renal crónica (OR 1.7, IC95% 1.4–2.1, $p<0.001$). Sin embargo, este estudio tiene la limitante importante que solo se estudió a pacientes menores de 50 años. (29)

Otras publicaciones preliminares han relacionado la obesidad con COVID-19 grave. Una cohorte de la ciudad de Nueva York describió que la obesidad está fuertemente asociada con la progresión a una enfermedad crítica con una razón de probabilidad sustancialmente más alta que cualquier enfermedad cardiovascular o pulmonar (IMC 30–40 kg/m² OR: 1.38; IC95%: 1.03–1.85; IMC >40 kg/m² OR: 1.73; IC95%: 1.03–2.90).(30) Una cohorte en China reveló que la obesidad aumenta significativamente el riesgo de desarrollar neumonía severa en el contexto de COVID-19 (OR: 3.42; IC 95%: 1.42–8.27), pero no se buscó la relación con el riesgo de muerte por COVID-19.(31)

Otro estudio en Estados Unidos reveló una asociación independiente positiva entre obesidad y mortalidad por COVID-19, específicamente en pacientes jóvenes (<50 años), el IMC por encima de 40 kg/m² se asoció independientemente con la mortalidad (ORa 5.1, IC95%: 2.3-11.1). Otros factores de riesgo asociados independientemente con la mortalidad en el grupo de jóvenes incluyeron insuficiencia cardíaca crónica (ORa 4.0, IC95%: 1.6-10.4) y enfermedad renal

crónica (ORa 3.3, IC95%: 1.4 - 7.7).(32) Cabe destacar que en este estudio solo se encontró una asociación con mortalidad en aquellos pacientes con obesidad grado II. En la población mayor, el IMC ≥ 40 kg/m² (ORa 1.6, IC95%: 1.2-2.3), también se asoció independientemente con la mortalidad. Otros factores de riesgo asociados independientemente con la mortalidad en la población de edad avanzada incluyeron enfermedad coronaria (ORa 1.4, IC95%: 1.2-1.6), diabetes mellitus (ORa 1.4, IC95%: 1.2-1.7) y enfermedad renal crónica (ORa 1.7, IC95%: 1.4 - 2.1), una de las principales ventajas de este estudio fue el análisis de factores de riesgo estratificado por edad, pero los riesgos obtenidos para obesidad en la población mayor fueron cercanos a la unidad, el autor menciona como una debilidad del estudio la falta de pacientes con exposición (obesidad) en el grupo de > 50 años. (32)

En la literatura actual se han publicado una serie de metaanálisis evaluando la relación entre obesidad y diferentes desenlaces en hospitalización, como admisión a UCI, inicio de ventilación mecánica invasiva (VMI) y mortalidad.

Un estudio realizado por Seidu S y colaboradores determinó que existe una asociación positiva entre obesidad y hospitalización (11 estudios, 70795 sujetos), con OR 1.54 (IC95% 1.33-1.78) I² 60.9%; admisión a UCI (15 estudios, 30268 sujetos) con OR 1.48 (IC95% 1.24-1.77) I² 67.5%; inicio de VMI (14 estudios, 25945 sujetos) con OR 1.47 (IC95% 1.31-1.65) I² 18.8%; y mortalidad (23 estudios, 54938 sujetos), OR 1.14 (IC95% 1.04-1.26) I² 74.4%.(33) Otro metaanálisis realizado en China encontró resultados similares, con un riesgo aumentado de hospitalización OR 2.36 (IC95% 1.37-4.07) p=0.002; ingreso a UCI OR 2.32 (IC95% 1.38-3.90) p=0.001; inicio de VMI OR 2.63 (IC95% 1.32-5.25) p=0.006; y mortalidad OR 1.49 (IC95% 1.20-1.85) p<0.001, en aquellos pacientes con obesidad versus normopeso. (34)

Uno de los primeros metaanálisis disponibles en la literatura fue el realizado por Tamara A y colaboradores, cuyo objetivo fue evaluar el efecto de la obesidad como factor de mal pronóstico en el desenlace de la enfermedad por COVID-19, los autores describen una asociación positiva entre la obesidad grado I (OR 1.30, IC95% 1.09-1.54; p=0.003) y grado II (OR 3.6, IC95% 2.5-5.3; p<0.0001) con el mal

pronóstico de COVID-19, pero al ser uno de los primeros tiene la limitación de solo incluir 3 estudios en su análisis. (35)

En México uno de los estudios con mayor relevancia hasta el momento, es el realizado por Carrillo-Vega, en el cual estimaron los factores de riesgo para hospitalización y muerte en la población mexicana infectada por SARS-CoV-2. Los resultados mostraron a la edad 50-74 años (OR 1.96, IC95% 1.63-2.64), > 75 años (OR 3.74, IC95% 2.80-4.98), como uno de los principales factores asociados a defunción, así como la obesidad (OR 1.74, IC95% 1.35-2.26), hipertensión arterial (OR 1.49, IC95% 1.15-1.92), y diabetes mellitus (OR 1.50, IC95% 1.13-1.98), como las principales comorbilidades.(36) El estudio previamente mencionado no ha sido el único realizado en el país, sin embargo ninguno de los estudios publicados hasta el momento han evaluado como objetivo principal la relación entre obesidad y mortalidad por COVID-19. En otro estudio realizado en el Instituto Mexicano del Seguro Social en Colima, se evaluó la supervivencia y principales factores asociados a mortalidad, donde se encontró una supervivencia a los 7 días de 72.2%, que disminuyó a 47.6% en el día 15, 35% al día 21 y 23.9% al día 30 de hospitalización. Dentro de los factores asociados más importantes se encontró la edad >60 años (HR 3.55, IC95% 3.20-3.94), IMC >30 (HR 1.08, IC95% 1.05-1.11) y comorbilidades como diabetes mellitus tipo 2 (HR 1.09, IC95% 1.07-1.12), hipertensión arterial (HR 1.08, IC95% 1.05-1.11) y enfermedad renal crónica (HR 1.36, IC95% 1.31-1.42).(37)

Un estudio realizado más recientemente por Bello-Chavolla y colaboradores en nuestro país, describe predictores de mortalidad para COVID-19, así como la asignación de una puntuación y el riesgo calculado para cada categoría. Dentro de sus resultados, la edad > 65 años (HR 2.02, IC95% 1.89-2.16; Score 3); diabetes (HR 1.34, IC95% 1.26-1.43; Score 1); diabetes en <40 años (HR 2.86, IC95% 2.19-3.76; Score 5); obesidad (HR 1.25, IC95% 1.17-1.34; Score 1); neumonía (HR 5.21, IC95% 4.84-5.60 Score 7); enfermedad renal crónica (HR 1.99, IC95% 1.77-2.23; Score 3); enfermedad pulmonar obstructiva crónica (HR 1.40, IC95% 1.23-1.59; Score 1); inmunosupresión (HR 1.27, IC95% 1.07-1.51; Score 1), fueron

significativos y para su escala, riesgo leve (Score 1-3) HR 6.01 (IC95% 5.24-6.91); riesgo moderado (Score 4-6) HR 15.83 (IC95% 13.88-18.05); alto riesgo (Score 7-9) HR 25.61 (IC95% 22.57-29.06); muy alto riesgo (>10) HR 39.58 (IC95% 34.58-45.30). El estudio tiene la fortaleza de un gran tamaño de muestra (177,133), sin embargo, se realizó con fuentes de datos secundarias, por lo que podrían existir sesgos importantes en obtención de las variables de estudio. (38)

Es bien conocido que nuestro país posee una prevalencia muy alta de obesidad y sobrepeso, sin embargo y adicionalmente, una característica importante de la población mexicana es la comorbilidad múltiple como se mencionó previamente, la mayoría de las personas que padecen obesidad, también sufren de alguna otra patología, principalmente diabetes mellitus tipo 2 o hipertensión arterial sistémica, sin un control adecuado de las mismas. En el estudio realizado por Richardson y colaboradores describen que el 88% de los participantes fallecidos, poseían más de una comorbilidad, con una mediana de 4 (rango intercuartil 2-8). (14) Sin embargo su estudio no tenía como objetivo principal la búsqueda de la asociación entre la comorbilidad múltiple y la defunción por COVID-19.

Otro estudio realizado durante el mismo año (2020) por Ayed y colaboradores en Kuwait, determinó la asociación entre la coexistencia de al menos dos comorbilidades y la defunción por COVID-19 en pacientes ingresados a Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), determinaron que el 37.2% de los participantes ingresados a UCI tenían dos o más comorbilidades, con diferencias significativas entre los pacientes egresados de terapia y aquellos que fueron defunción ($p=0.004$). En el análisis multivariado encontraron una asociación positiva entre más de dos comorbilidades y la muerte con un OR 2.9 (IC95% 0.9-9.2) $p=0.072$. Donde la comorbilidad mayormente asociada a defunción fue la hipertensión arterial sistémica con OR 3.2 (IC95% 1.2-8.9) $p=0.02$. (39) Dentro de las limitaciones de este estudio se encuentran, el tamaño de muestra ($n=103$) y el tiempo de seguimiento.

En México Kammar-García y colaboradores evaluaron el impacto de las comorbilidades en la tasa de letalidad y el desarrollo de adversos en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo por COVID-19 en población mexicana.

Encontraron que el riesgo de hospitalización (OR 3.1, IC95% 2.7-3.7), admisión a UCI (OR 2, IC95% 1.5-2.7) y la tasa de letalidad (HR 3.5, IC95% 2.9-4.2), fue mayor en aquellos pacientes con tres o más comorbilidades que en aquellos con dos o menos. (40)

Dentro de los antecedentes que exploran la asociación de otros factores de riesgo con la mortalidad o desenlaces adversos, se encuentran los realizados por Xiaochen Li y Zhou F, quienes determinaron factores asociados a muerte. Variables importantes de análisis son los parámetros de laboratorio, puesto que indican la gravedad del padecimiento, en pacientes obesos es de importancia por el estado proinflamatorio condicionado por la hipertrofia adipocitaria, lo que conlleva a un incremento de citocinas proinflamatorias.

El estudio realizado por Xiaochen Li en China reveló que el sexo masculino (HRa 1.7 IC95% 1.0-2.8), edad > 65 años (HRa 1.7 IC95% 1.1-2.7), recuento de leucocitos en sangre de más de 10 células por milímetro cúbico (cél/mm³) (HRa 2.0 IC95% 1.3-3.3), y Deshidrogenasa Láctica (DHL) > 445 unidades por litro (U/L) (HRa 2.0 IC95% 1.2-3.3) al ingreso, lesión cardíaca (HRa 2.9 IC95% 1.8-4.8), hiperglucemia (HRa 1.8 IC95% 1.1-2.8) y la administración de corticosteroides en dosis altas (HRa 3.5 IC95% 1.8-6.9) durante la hospitalización fueron factores de riesgo significativos asociados con muerte en casos graves de COVID-19. (15) Las tasas de mortalidad por COVID-19 se estimaron en 1.1% (3 de 277) en casos no severos y 32.5% (87 de 268) en casos severos durante el promedio de 32 días de seguimiento. El 72,9% de los casos no graves y el 31,7% de los casos graves fueron dados de alta del hospital. (15)

En el estudio realizado por Zhou F, encontraron que la edad avanzada, una puntuación SOFA más alta y un dímero D superior a 1 µg/ml al ingreso se asociaron con mayores probabilidades de muerte. Además, los niveles elevados de interleucina 6 (IL-6) en sangre, la troponina I cardíaca de alta sensibilidad, DHL y la linfopenia se observaron con mayor frecuencia en la enfermedad grave por COVID-19.(41) Este estudio evaluó escalas pronósticas y de gravedad de la enfermedad

para estratificar por riesgo en el análisis estadístico, una de las principales fortalezas de este.

Wu C y colaboradores encontraron que los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y la progresión de SDRA a muerte incluyeron: edad avanzada, neutrofilia, disfunción orgánica y alteraciones en la coagulación (elevación de DHL y dímero D). Además, los autores reportan que varios factores asociados con el desarrollo de SDRA no se asociaron con la muerte (comorbilidades, recuentos de linfocitos, recuentos de células T CD3 y CD4, albúmina, creatinina, glucosa, lipoproteína de baja densidad, ferritina sérica, tiempo de protrombina). (42)

En este estudio, los pacientes con neumonía por COVID-19 que habían desarrollado SDRA tenían recuentos de neutrófilos significativamente más altos que los que no tenían SDRA, lo que quizás condujo a la activación de neutrófilos para ejecutar una respuesta inmune contra el virus, pero también contribuyó a la tormenta de citoquinas. Esto puede en parte explicar la asociación positiva de fiebre alta y SDRA que se encuentra en las primeras etapas de COVID-19. Además, teniendo en cuenta que la edad avanzada se asocia con una disminución de la competencia inmunológica, los resultados mostraron que la edad avanzada se asociaba con SDRA y muerte. (42)(43)

En el año 2021 se publicaron una serie de artículos explorando los factores de riesgo que podrían aumentar la probabilidad de morir por COVID-19, dentro de ellos se encuentra el realizado por Bonifazi M y colaboradores, donde describen las características clínicas y el papel de predictores de mal pronóstico en pacientes menores de 50 años. Los autores describen como factores de mal pronóstico para el inicio de ventilación mecánica el IMC 25–29 con OR 1.43 (IC95% 0.54-3.81); IMC >30 OR 3.50 (IC95% 1.44-8.79); y las comorbilidades de alto riesgo OR 1.06 (IC95% 0.43-2.63), así como los factores de mal pronóstico para defunción, donde se menciona a la comorbilidad de alto riesgo HR 6.51 (IC95% 2.07-20.48) y niveles elevados de Dímero D HR 1.28 (IC95% 1.04-1.57). La principal limitación de este

estudio es que no divide las comorbilidades, las presenta como aquellas de alto riesgo y no se obtuvieron riesgos individuales para cada comorbilidad. (44)

Otro estudio de relevancia fue el publicado en Reino Unido a cargo de Morys F, los investigadores obtuvieron el riesgo de morir o de infectarse de COVID-19 según la salud metabólica de los participantes. Sus resultados presentan que la salud metabólica se encuentra asociada positivamente con la mortalidad por COVID-19 con OR 1.75 (IC95% 1.30-2.37). También se obtuvieron los riesgos individuales con ↑PAS OR 1.32 (IC95% 1.02-1.70), ↑Glucosa OR 1.27 (IC95% 1.04-1.55), ↑CC OR 1.34 (IC95% 1.05-1.72), siendo los únicos significativos. (45)

Se han descrito variables de laboratorio en estudios previos asociados a mortalidad en los pacientes que ingresan por COVID-19. Los resultados de un estudio realizado en China mostraron que la proteína C reactiva estaba significativamente elevada en el grupo de progresión en comparación con el grupo de mejoría (38.9 [14.3, 64.8] mg/L vs. 10.6 [1.9, 33.1] mg/L, p 0,024). La albúmina disminuyó significativamente en el grupo de progresión en comparación con el grupo de mejoría (36.62 ± 6.60 g/L vs 41.27 ± 4.55 g/L, p 0.006). No hubo diferencias significativas en el dímero D, cuenta de leucocitos, linfocitos, neutrófilos, plaquetas, alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), creatinina, velocidad de sedimentación globular, procalcitonina y presión parcial de oxígeno entre los dos grupos (todos p > 0.05). En el análisis multivariado se demostró dentro de las variables de laboratorio que la albúmina (ORa 7.35 IC95%: 1.09-50; p 0.003) y la proteína C reactiva (ORa 10.53 IC95%: 1.22-34.70; p 0.028) fueron factores de riesgo para la progresión de la enfermedad. Cabe mencionar que estos resultados se deben tomar con cautela por la amplitud de sus intervalos de confianza.(46) Dentro de los estudios que evalúan variables de laboratorio se encuentran algunas limitaciones, principalmente la pérdida de datos, ya que no todos los pacientes contaban con perfiles de laboratorio completos.

Dentro de la evidencia consultada encontramos diversas limitaciones, ya mencionadas, en la literatura más recientemente publicada, principalmente metaanálisis se ha observado una discrepancia en la asociación de obesidad con

mortalidad, ya que algunos de los estudios no encontraron asociación positiva entre estas variables, otra limitante es que pocos autores exploran la asociación en la comorbilidad múltiple de la población y no midieron las variables de laboratorio, de importancia principalmente para valorar el estado clínico en el que se recibe al paciente. Otras variables de importancia son los días transcurridos del inicio de síntomas a la búsqueda de atención médica, ya que el retraso en la atención podría estar relacionado con la mortalidad por COVID-19, así como el retraso en el inicio de tratamiento, variables que pocas veces se describen en la literatura consultada.

Estas variables interactúan entre sí para el desenlace fatal de la infección por COVID-19, como se muestra en el diagrama causal propuesto para este estudio de investigación. Figura 2. El cual ilustra en forma de escalera el riesgo sumativo de los factores de riesgo para el desenlace de la enfermedad. En la base encontramos aquellos factores de riesgo no modificables con la magnitud del riesgo expresada en OR, de los cuales son de relevancia la edad > 65 años y el sexo masculino, posteriormente encontramos las comorbilidades de base de los pacientes, incluida la obesidad como principal variable dependiente, con sus respectivos riesgos reportados en la literatura, donde ubicamos a la hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad cardíaca y renal crónica. El recuadro amarillo indica el momento en que el paciente entra en contacto con el virus de SARS-CoV-2 y el periodo de incubación para el inicio de la enfermedad. Se ha reportado que el cuadro clínico inicial de los pacientes determina la progresión de la enfermedad, principalmente la presencia de disnea desde etapas tempranas de la infección. Para la atención médica influyen diferentes factores, como el inicio del tratamiento y la búsqueda de atención, por lo que el tiempo es un factor determinante en el desenlace. Finalmente se incluyen los factores de laboratorio, la literatura demuestra que los marcadores de inflamación elevados en etapas iniciales de la enfermedad se asocian a peor pronóstico de la misma y a desenlaces fatales como ingreso a UCI, inicio de ventilación mecánica invasiva y la defunción, por lo que son variables para tomar en cuenta. La evidencia actual indica que para establecer defunción por COVID-19, deberá ser dentro de los 30 primeros días a partir del inicio

del cuadro clínico, por lo que el tiempo es un determinante fundamental en la historia natural de la enfermedad.

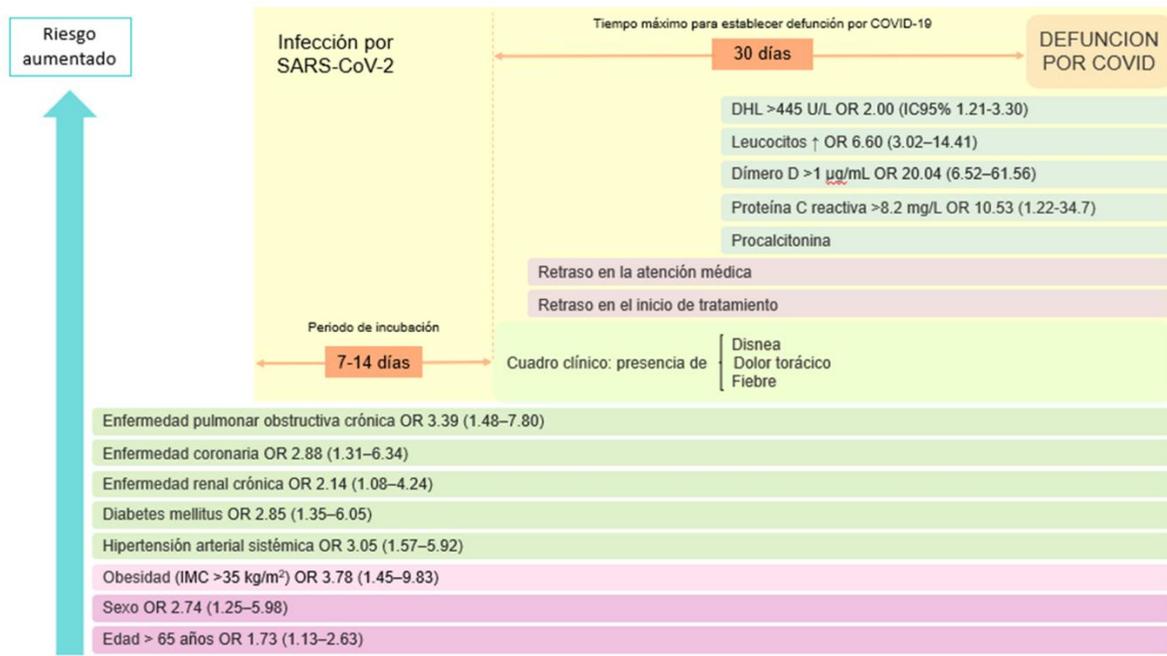


Figura 2 Diagrama causal: riesgo de morir por COVID-19. DHL (Deshidrogenasa láctica). IMC (Índice de masa corporal) OR (Odds Ratio).

Justificación

La realización de este estudio permitió conocer la asociación entre obesidad y las comorbilidades más comunes en la población mexicana con el riesgo de morir por COVID-19, con la finalidad de determinar los factores que representan mayor riesgo para los derechohabientes.

El principal beneficio fue aportar conocimiento sobre la situación actual de COVID-19 en el instituto. Brindó información con sustento científico a médicos tratantes para mejorar el abordaje clínico de los pacientes con comorbilidades e infección por COVID-19 y el inicio de tratamiento oportuno, con la finalidad de prevenir defunciones.

Generó nueva evidencia científica sobre la asociación ya descrita, específicamente en la población del Instituto Mexicano del Seguro Social, así como nuevas hipótesis y líneas de investigación a nivel institucional sobre factores de riesgo asociados a mortalidad por COVID-19.

A largo plazo estos resultados permitirán informar a personas atendidas en la institución con obesidad y otras comorbilidades sobre el riesgo elevado de complicaciones por COVID-19, que hasta el momento no cuenta con tratamiento específico efectivo, por lo que el control de los padecimientos crónico-degenerativos será de vital importancia para evitar consecuencias graves de la infección.

Planteamiento del problema

La infección por COVID-19 se convirtió rápidamente en un problema de salud pública, en la actualidad se encuentra en todas las regiones de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Hasta lo reportado para finales de septiembre del 2021, a nivel mundial se han reportado más de 234 millones de casos y cerca de 4.7 millones de defunciones.(8)

En la región de las Américas se reporta una tasa de 93.3 defunciones por 100,000 habitantes, convirtiéndose en la región de la OMS con más defunciones, destacando países como Perú, Brasil y Argentina con las tasas más altas. En México se reporta una tasa de 216.08 por 100,000 habitantes, encontrándose dentro de los países con más defunciones a nivel mundial.(9)(10)(11)

Se han investigado los factores asociados a mortalidad en los pacientes con COVID-19, donde se identificó a la edad como un factor importante en el desarrollo de complicaciones y a las enfermedades crónico-degenerativas (hipertensión arterial, diabetes mellitus, sobrepeso y obesidad). Sin embargo, existen antecedentes limitados en países con prevalencias elevadas de estos padecimientos.

Dentro de estos padecimientos se encuentra la obesidad que se ha relacionado con al menos el 24.4% de las muertes. La obesidad representa un gran problema de salud en México con una prevalencia en adultos de 20 años de 36.1%, y del 75.2% en conjunto con sobrepeso, porcentaje que en 2012 fue de 71.3 por ciento. (26)

México cuenta con una alta prevalencia no solo de obesidad, también de otros padecimientos crónico-degenerativos que se han asociado a muerte por COVID-19, cabe mencionar que la población mexicana generalmente no cuenta con una comorbilidad aislada, se caracteriza por comorbilidad múltiple y en descontrol.

Si bien existe bibliografía que ha analizado la relación entre obesidad y mortalidad por COVID-19, algunos de ellos cuentan con fallas metodológicas importantes, principalmente en el número limitado de tamaño de muestra, además solo se analiza a la obesidad como un factor de riesgo aislado y no se considera la comorbilidad múltiple.

Dentro de la literatura se han realizado estudios que evalúan parámetros de laboratorio como factores de riesgo, sin embargo, al no contar con datos completos en la población de estudio, no se han encontrado asociaciones significativas o con intervalos de confianza precisos dentro de este rubro.

El Hospital de Infectología de La Raza fue designado como hospital 100% COVID en etapas tempranas de la pandemia, fue el primero en la Ciudad de México, por lo que se convirtió en una de las primeras unidades de referencia de la Ciudad de México y área metropolitana, así como del interior de la República Mexicana. Al ser un hospital de tercer nivel se garantizó la toma de PCR-SARS-CoV2 en un porcentaje muy alto de la población ingresada para su atención, así como la realización de perfil de laboratorio completo.

Con lo anterior se propuso la siguiente pregunta ¿Cuál es la asociación entre obesidad, otras comorbilidades y parámetros de laboratorio, con la mortalidad por COVID-19 en pacientes mayores de 19 años del Hospital de Infectología de Centro Médico Nacional La Raza?

Hipótesis

La presencia de obesidad ($\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$), otras comorbilidades (hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, enfermedad cardiaca, enfermedad renal) y parámetros de laboratorio alterados (leucocitos $>10 \times 10^3/\mu\text{l}$, linfocitos $<0.60 \times 10^3/\mu\text{l}$, neutrófilos $>7 \times 10^3/\mu\text{l}$, plaquetas $<150 \times 10^3/\mu\text{l}$, dímero D $>255 \text{ ng/ml}$, deshidrogenasa láctica $>300 \text{ U/L}$) aumentarán el riesgo de morir por COVID-19 en pacientes mayores de 19 años del Hospital de Infectología de Centro Médico Nacional La Raza.

Objetivos

Objetivo Principal:

Estimar la asociación entre obesidad, otras comorbilidades y parámetros de laboratorio con el riesgo de morir por COVID-19 en pacientes mayores de 19 años del Hospital de Infectología de Centro Médico Nacional La Raza.

Objetivos Específicos:

- Describir las características sociodemográficas, clínicas y de laboratorio al ingreso en pacientes con infección por COVID-19 mayores de 19 años en Hospital de Infectología de Centro Médico Nacional La Raza.
- Analizar la diferencia entre grupos de variables cualitativas y cuantitativas de los pacientes con infección por COVID-19 mayores de 19 años del Hospital de Infectología de Centro Médico Nacional La Raza.
- Estimar la asociación de obesidad con el riesgo de morir por COVID-19 en pacientes mayores de 19 años del Hospital de Infectología de Centro Médico Nacional La Raza.
- Estimar la asociación de otras comorbilidades con el riesgo de morir por COVID-19 en pacientes mayores de 19 años del Hospital de Infectología de Centro Médico Nacional La Raza.
- Estimar la asociación de parámetros de laboratorio al ingreso con el riesgo de morir por COVID-19 en pacientes mayores de 19 años del Hospital de Infectología de Centro Médico Nacional La Raza.
- Estimar la asociación de obesidad y el riesgo de morir por COVID-19 en pacientes mayores de 19 años del Hospital de Infectología de Centro Médico Nacional La Raza, ajustado por variables confusoras.

Material y métodos

Tipo de estudio: Cohorte retrospectiva

Bases del estudio:

- Tiempo: 1 de marzo del 2021 a 28 de febrero del 2022.
- Lugar: Hospital de Infectología de Centro Médico Nacional La Raza.
- Persona: hombres y mujeres mayores de 19 años con infección por COVID-19.

Criterios de selección:

- Inclusión: pacientes mayores de 19 años con diagnóstico de COVID-19 confirmado por Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR) ingresados al Hospital de Infectología de Centro Médico Nacional La Raza de marzo del 2020 a diciembre del 2020.
- Exclusión: mujeres embarazadas, mujeres en estado de puerperio, mujeres en periodo de lactancia.
- Eliminación: pacientes sin expediente clínico o sin datos sociodemográficos y clínicos indispensables.

Muestreo

Se realizó un muestreo no probabilístico, se incluyó a todo paciente ingresado a hospitalización de la unidad médica, con diagnóstico confirmado de COVID-19 por PCR para SARS-CoV-2, que cumpliera los criterios de inclusión del estudio.

Cálculo de tamaño de muestra

Se realizó el cálculo de tamaño de muestra con la fórmula para un estudio de cohorte o de seguimiento, obteniendo un total de 235 participantes en cada grupo (expuestos y no expuestos), con un total mínimo de muestra de 470 participantes, el cálculo realizado se muestra en la Figura 3.(47)

$$n = z_{1-\alpha/2}^2 \frac{(1-P_1)/P_1 + (1-P_2)/P_2}{(\ln(1-\varepsilon))^2}$$

$$n = (1.96)^2 \frac{(1-0.30)/0.30 + (1-0.60)/0.60}{(\ln(1-0.2))^2}$$

$$n = 3.8416 \frac{(2.3333) + (0.6666)}{(0.049)}$$

$$n = 235.19 = \mathbf{235 \text{ en cada grupo}}$$

Nivel de confianza: 0.05 (1.96)
 P1: 0.30 (proporción en expuestos)*
 P2: 0.60 (proporción en no expuestos)
 ε: Precisión 0.2

Figura 3. Cálculo de tamaño mínimo de muestra para una cohorte, nivel de significancia 0.05, precisión 0.2.

Operacionalización de variables

Variable dependiente: muerte por COVID-19

- Definición: Fallecido que cumpla definición de caso sospechoso y cuente con diagnóstico confirmado por laboratorio de la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública reconocidos por el InDRE.
- Definición operacional: Fallecido que cumpla definición de caso sospechoso y cuente con diagnóstico confirmado por laboratorio de la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública reconocidos por el InDRE.
- Clasificación: Variable cualitativa nominal dicotómica.
- Indicador: 1= Sí, 2= No

Variable independiente principal: obesidad

- Definición: Acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud, medida a través del índice de masa corporal (IMC), un IMC igual o superior a 30.
- Definición operacional: Se clasificará por medio del índice de masa corporal, obtenido dividiendo kilogramos sobre metros cuadrados. Se considerará obesidad con un IMC > 30 Kg/m²).
- Clasificación: Variable cualitativa nominal dicotómica.
- Indicador: 1= Obeso, 2= No obeso

Otras variables:

Índice de masa corporal

- Definición: el índice de masa corporal (IMC) es un indicador simple de la relación entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos. Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilos por el cuadrado de su talla en metros (kg/m^2).
- Definición operacional: se obtendrá por medio del peso y talla del participante referidos en ingreso hospitalario u hoja de admisión de triage respiratorio. Se calculará dividiendo el peso en kilogramos (Kg) entre la talla elevada al cuadrado, reportada en metros (m^2).
- Clasificación: cuantitativa de razón.
- Indicador: kilogramos sobre metro cuadrado (Kg/m^2)

Edad

- Definición: tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.
- Definición operacional: edad medida en años, cumplidos hoy en día.
- Clasificación: cuantitativa de razón.
- Indicador: años

Sexo

- Definición: conjunto de características biológicas, físicas, fisiológicas y anatómicas que definen a los seres humanos como hombre y mujer.
- Definición operacional: sexo biológico reportado en expediente clínico.
- Clasificación: cualitativa nominal dicotómica.
- Indicador: 1= Masculino, 2= Femenino

Estado civil

- Definición: situación personal en que se encuentra o no una persona física en relación con otra, con quien se crean lazos jurídicamente reconocidos sin que sea su pariente, constituyendo con ella una institución familiar, y adquiriendo derechos y deberes al respecto.
- Definición operacional: estado civil reportado por el paciente en expediente clínico.
- Clasificación: cualitativa nominal politómica.
- Indicador: 1= Soltero, 2= Casado, 3= Unión libre, 4= Divorciado, 5= Viudo

Estado de residencia

- Definición: lugar donde alguien habita, alude a la permanencia del sujeto en determinado estado de la república mexicana.
- Definición operacional: estado de residencia referida por el paciente, reportada en expediente clínico.
- Clasificación: cualitativa nominal politómica.
- Indicador: 1= Aguascalientes, 2= Baja California, 3= Baja California Sur, 4= Campeche, 5= Coahuila, 6= Colima, 7= Chiapas, 8= Chihuahua, 9= Ciudad de México, 10= Durango, 11= Guanajuato, 12= Guerrero, 13= Hidalgo, 14= Jalisco, 15= México, 16= Michoacán, 17= Morelos, 18= Nayarit, 19= Nuevo León, 20= Oaxaca, 21= Puebla, 22= Querétaro, 23= Quintana Roo, 24= San Luis Potosí, 25= Sinaloa, 26= Sonora, 27= Tabasco, 28= Tamaulipas, 29= Tlaxcala, 30= Veracruz, 31= Yucatán, 32= Zacatecas.

Escolaridad

- Definición: máximo grado de estudios alcanzado por una persona.
- Definición operacional: se definirá como el máximo grado de estudios terminado para cada participante, referido en el interrogatorio al ingreso.
- Clasificación: cualitativa ordinal politómica.
- Indicador: 1= Sin estudios, 2= Primaria, 3= Secundaria, 4= Preparatoria, 5= Licenciatura, 6= Posgrado.

Trabajador de la salud

- Definición: ocupación relacionada a áreas de la salud o con área laboral dentro de una unidad médica (médico, enfermería, laboratorio, nutrición, asistente médica, psicología, trabajo social, higiene y limpieza).
- Definición operacional: se definirá como cualquier ocupación involucrada al área de salud, referida por el participante al momento del interrogatorio al ingreso y plasmado en expediente clínico.
- Clasificación: cualitativa nominal dicotómica.
- Indicador: 1= Si, 2= No

Tabaquismo

- Definición: consumo constante y repetido a los que se denominan productos del tabaco, aquellos hechos total o parcialmente con tabaco sean para fumar, chupar, masticar o esnifar.
- Definición operacional: estado de consumo de tabaco referido por el participante al momento del interrogatorio por médico y plasmado en expediente clínico o ingreso a hospitalización.
- Clasificación: cualitativa nominal politómica.
- Indicador: 1= actual, 2= previo, 3= nunca

Alcoholismo

- Definición: consumo constante y repetido de bebidas alcohólicas.
- Definición operacional: estado de consumo de alcohol referido por el participante al momento del interrogatorio por médico y plasmado en expediente clínico o ingreso a hospitalización.
- Clasificación: cualitativa nominal politómica.
- Indicador: 1= actual, 2= previo, 3= nunca

Uso de drogas

- Definición: uso medicinal o recreativo de cualquier tipo de droga o sustancia psicoactiva.
- Definición operacional: estado de consumo de drogas o sustancias narcóticas referido al momento del interrogatorio por médico y plasmado en expediente clínico o ingreso a hospitalización.
- Clasificación: cualitativa nominal dicotómica.
- Indicador: 1= Sí, 2= No

Diabetes mellitus

- Definición: enfermedad metabólica crónica caracterizada por la glucosa en sangre elevada (hiperglucemia). Se asocia con una deficiencia absoluta o relativa de la producción y/o de la acción de la insulina.
- Definición operacional: estado de enfermedad referido como el antecedente de diagnóstico de diabetes mellitus o el consumo de hipoglucemiantes al momento del interrogatorio por médico y plasmado en expediente clínico o ingreso a hospitalización.
- Clasificación: cualitativa nominal dicotómica.
- Indicador: 1= Sí, 2= No

Hipertensión arterial

- Definición: trastorno caracterizado por tensión arterial alta o elevada, en los vasos sanguíneos, que condiciona alteraciones cardiacas.
- Definición operacional: estado de enfermedad referido por el participante como el antecedente de diagnóstico de hipertensión arterial sistémica o el consumo de antihipertensivos al momento del interrogatorio por médico y plasmado en expediente clínico o ingreso a hospitalización.
- Clasificación: cualitativa nominal dicotómica.
- Indicador: 1= Sí, 2= No

Enfermedad cardíaca

- Definición: conjunto de trastornos del corazón, clasificados en: cardiopatía coronaria (infarto de miocardio), insuficiencia cardíaca, cardiopatía reumática, valvulopatías, cardiopatía congénita, miocardiopatías.
- Definición operacional: estado de enfermedad referido por el participante como el antecedente de diagnóstico de enfermedad cardíaca de cualquier tipo, incluyendo enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, cardiopatías congénitas, cardiopatía reumática y valvulopatías, al momento del interrogatorio por médico y plasmado en expediente clínico.
- Clasificación: cualitativa nominal dicotómica.
- Indicador: 1= Sí, 2= No

Enfermedad renal

- Definición: afección en el funcionamiento de los riñones, por alteraciones propias del riñón o secundarias a padecimientos metabólicos y circulatorios.
- Definición operacional: estado de enfermedad referido por el participante como el antecedente de diagnóstico de enfermedad renal, incluyendo insuficiencia renal crónica de cualquier etiología, glomerulopatías, alteraciones renales secundarias a enfermedades reumatológicas y otras enfermedades renales crónicas, al momento del interrogatorio por médico y plasmado en expediente clínico o ingreso a hospitalización.
- Clasificación: cualitativa nominal dicotómica.
- Indicador: 1= Sí, 2= No

Enfermedad hepática crónica

- Definición: afección en el funcionamiento hepático de larga evolución, de cualquier origen.
- Definición operacional: estado de enfermedad referido por el participante como antecedente de diagnóstico de enfermedad hepática crónica, incluyendo hígado graso, hipertensión portal, cirrosis de cualquier etiología,

al momento del interrogatorio por médico y plasmado en expediente clínico o ingreso a hospitalización.

- Clasificación: cualitativa nominal dicotómica.
- Indicador: 1= Sí, 2= No

Enfermedad pulmonar crónica

- Definición: alteración en el funcionamiento pulmonar, con la limitación del flujo de aire en los pulmones o del intercambio de oxígeno.
- Definición operacional: estado de enfermedad referido por el participante como el antecedente de diagnóstico de enfermedad pulmonar crónica, incluyendo enfermedad obstructiva crónica, apnea del sueño, asma, neumopatías de etiología reumatológica, al momento del interrogatorio por médico y plasmado en expediente clínico o ingreso a hospitalización.
- Clasificación: cualitativa nominal dicotómica.
- Indicador: 1= Sí, 2= No

VIH/SIDA

- Definición: VIH: infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), con la alteración o anulación del sistema inmunológico. SIDA: es el estadio más avanzado de la infección por VIH y se define por la presencia de alguna de las más de 20 infecciones oportunistas o de cánceres relacionados con el VIH.
- Definición operacional: estado de enfermedad referido por el participante como el antecedente de diagnóstico de VIH o SIDA o el inicio de tratamiento con antirretrovirales, al momento del interrogatorio por médico y plasmado en expediente clínico o ingreso a hospitalización.
- Clasificación: cualitativa nominal dicotómica.
- Indicador: 1= Sí, 2= No

Cáncer

- Definición: proceso de crecimiento y diseminación incontrolados de células alteradas. Puede aparecer en cualquier lugar del cuerpo. El tumor suele invadir el tejido circundante y puede provocar metástasis en puntos distantes del organismo.
- Definición operacional: estado de enfermedad referido por el participante como el antecedente de diagnóstico de cáncer en cualquier localización o estadio al momento del interrogatorio por médico y plasmado en expediente clínico o ingreso a hospitalización.
- Clasificación: cualitativa nominal dicotómica.
- Indicador: 1= Sí, 2= No

Dislipidemia

- Definición: aumento de la concentración plasmática de colesterol y/o lípidos en la sangre, y es una condición que se encuentra asociada al desarrollo de una gran cantidad de padecimientos crónico-degenerativos
- Definición operacional: estado de enfermedad referido por el participante como el antecedente de diagnóstico de dislipidemia o el tratamiento con estatinas o fibratos al momento del interrogatorio por médico y plasmado en expediente clínico o ingreso a hospitalización.
- Clasificación: cualitativa nominal dicotómica.
- Indicador: 1= Sí, 2= No

Otras comorbilidades

- Definición: cualquier enfermedad padecida por el participante, no englobada en los apartados previos.
- Definición operacional: estado de enfermedad referido como el antecedente de cualquier enfermedad no englobada en las previamente presentadas, al

momento del interrogatorio por médico y plasmado en expediente clínico o ingreso a hospitalización.

- Clasificación: cualitativa nominal dicotómica
- Indicador: 1= Sí, 2= No

Tiempo desde inicio de síntomas a atención médica

- Definición: tiempo transcurrido en días desde la fecha de inicio de síntomas de sospecha de enfermedad respiratoria viral a la fecha de atención médica.
- Definición operacional: tiempo transcurrido en días desde la fecha de inicio de síntomas de sospecha de enfermedad respiratoria viral a la fecha de atención médica.
- Clasificación: cuantitativa de razón
- Indicador: días

Tiempo desde inicio de síntomas a inicio de tratamiento

- Definición: tiempo transcurrido en días desde la fecha de inicio de síntomas de sospecha de enfermedad respiratoria viral a la fecha de inicio de tratamiento.
- Definición operacional: tiempo transcurrido en días desde la fecha de inicio de síntomas de sospecha de enfermedad respiratoria viral a la fecha de inicio de tratamiento.
- Clasificación: cuantitativa de razón.
- Indicador: días

Tratamiento

- Definición: Esquema de tratamiento indicado para COVID-19, según guías de tratamiento, recibido por el participante durante su estancia hospitalaria en la unidad médica, plasmado en expediente clínico.
- Definición operacional: cualquier tratamiento recibido por el paciente durante su estancia en hospitalización, referido en notas medicas de expediente clínico.
- Clasificación: cualitativa nominal politómica.
- Indicador: 1= Antibiótico 2= Cloroquina/Hidroxicloroquina, 3= Plasma, 4= Remdesivir, 5= Antirretrovirales, 6= Otro

Ventilación mecánica invasiva

- Definición: estrategia terapéutica de asistencia ventilatoria mecánica espontánea cuando ésta es inexistente o ineficaz para la vida, por medio de una cánula introducida a la tráquea del paciente.
- Definición operacional: uso de ventilación mecánica invasiva referido en expediente clínico de cada participante.
- Clasificación: cualitativa nominal dicotómica.
- Indicador: 1= Sí, 2= No

Egreso

- Definición: causa o motivo de egreso hospitalario del participante de la unidad médica.
- Definición operacional: situación de egreso del participante de la unidad médica, reportada en expediente clínico y validada por servicio de epidemiología en plataforma SINOLAVE.
- Clasificación: cualitativa nominal politómica.
- Indicador: 1= Defunción, 2= Alta, 3= Referencia

Tiempo desde inicio de síntomas a egreso

- Definición: tiempo transcurrido en días desde la fecha de inicio de síntomas a la fecha de egreso hospitalario, independientemente del tipo de egreso, reportada en expediente clínico.
- Definición operacional: tiempo transcurrido en días desde la fecha de inicio de síntomas a la fecha de egreso hospitalario, independientemente del tipo de egreso, reportada en expediente clínico.
- Clasificación: cuantitativa de razón.
- Indicador: días

Tiempo desde atención médica a egreso hospitalario

- Definición: tiempo transcurrido en días desde la fecha de atención médica hasta la fecha de egreso hospitalario, independientemente del tipo de egreso, reportada en expediente clínico.
- Definición operacional: tiempo transcurrido en días desde la fecha de atención médica a la fecha de egreso hospitalario, independientemente del tipo de egreso, reportada en expediente clínico.
- Clasificación: cuantitativa de razón.
- Indicador: días

Tos

- Definición: expulsión brusca, violenta y ruidosa del aire contenido en los pulmones producida por la irritación de las vías respiratoria
- Definición operacional: presencia de tos referida por el paciente desde el inicio del cuadro al momento de su ingreso a la unidad médica, reportado en estudio epidemiológico de enfermedad respiratoria viral.
- Clasificación: cualitativa nominal dicotómica.
- Indicador: 1= Sí, 2= No

Fiebre

- Definición: aumento de la temperatura corporal por encima de la normal, que va acompañado por un aumento de la frecuencia cardiaca y respiratoria, y manifiesta la reacción del organismo frente a alguna enfermedad. Medida en grados centígrados. Se define como una temperatura mayor o igual a 38°C.
- Definición operacional: presencia de fiebre referida por el paciente desde el inicio del cuadro al momento de su ingreso a la unidad médica, reportado en estudio epidemiológico de enfermedad respiratoria viral.
- Clasificación: cualitativa nominal dicotómica.
- Indicador: 1= Sí, 2= No

Cefalea

- Definición: dolor de cabeza recurrente.
- Definición operacional: presencia de cefalea referida por el paciente desde el inicio del cuadro al momento de su ingreso a la unidad médica, reportado en estudio epidemiológico de enfermedad respiratoria viral
- Clasificación: cualitativa nominal dicotómica.
- Indicador: 1= Sí, 2= No

Disnea

- Definición: sensación subjetiva de dificultad en la respiración, que engloba sensaciones cualitativamente diferentes y de intensidad variable.
- Definición operacional: presencia de dificultad respiratoria referida por el paciente desde el inicio del cuadro clínico o al momento de su ingreso a la unidad médica, reportado en estudio epidemiológico de enfermedad respiratoria viral.
- Clasificación: cualitativa nominal dicotómica.
- Indicador: 1= Sí, 2= No

Artralgias

- Definición: dolor articular
- Definición operacional: presencia de dolor articular referida por el paciente desde el inicio del cuadro clínico o al momento de su ingreso a la unidad médica, reportado en estudio epidemiológico de enfermedad respiratoria viral.
- Clasificación: cualitativa nominal dicotómica.
- Indicador: 1= Sí, 2= No

Mialgias

- Definición: dolor muscular
- Definición operacional: presencia de dolor muscular referido por el paciente desde el inicio del cuadro clínico o al momento de su ingreso a la unidad médica, reportado en estudio epidemiológico de enfermedad respiratoria viral
- Clasificación: cualitativa nominal dicotómica.
- Indicador: 1= Sí, 2= No

Dolor torácico

- Definición: dolor desde el interior del tórax que va desde leve y temporal a intenso.
- Definición operacional: presencia de dolor torácico referida por el paciente desde el inicio del cuadro clínico o al momento de su ingreso a la unidad médica, reportado en estudio epidemiológico de enfermedad respiratoria viral.
- Clasificación: cualitativa nominal dicotómica.
- Indicador: 1= Sí, 2= No

Anosmia

- Definición: disminución o pérdida del sentido del olfato. Dificultad para distinguir olores.
- Definición operacional: disminución o pérdida del sentido del olfato referida por el paciente desde el inicio del cuadro clínico o al momento de su ingreso a la unidad médica, reportado en estudio epidemiológico de enfermedad respiratoria viral.
- Clasificación: cualitativa nominal dicotómica.
- Indicador: 1= Sí, 2= No

Disgeusia

- Definición: pérdida o disminución del sentido del gusto. Dificultad para distinguir sabores.
- Definición operacional: pérdida o disminución del sentido del gusto referida por el paciente desde el inicio del cuadro clínico o al momento de su ingreso a la unidad médica, reportado en estudio epidemiológico de enfermedad respiratoria viral.
- Clasificación: cualitativa nominal dicotómica.
- Indicador: 1= Sí, 2= No

Tensión arterial

- Definición: es una medición de la fuerza ejercida contra las paredes de las arterias a medida que el corazón bombea sangre a su cuerpo, medida mediante baumanómetro y registrada en milímetros de mercurio.
- Definición operacional: valor de presión arterial obtenido en la exploración física inicial del participante en el servicio de admisión y plasmado en expediente clínico.
- Clasificación: cuantitativa de razón
- Indicador: milímetros de mercurio (mmHg)

Frecuencia cardiaca

- Definición: número de latidos por minuto del corazón.
- Definición operacional: latidos por minuto obtenidos en la exploración física inicial del participante y plasmado en expediente clínico.
- Clasificación: cuantitativa de razón
- Indicador: latidos por minuto (lpm)

Frecuencia respiratoria

- Definición: número de respiraciones por minuto de los pulmones.
- Definición operacional: respiraciones por minuto obtenidos en la exploración física inicial del participante y plasmado en expediente clínico.
- Clasificación: cuantitativa de razón
- Indicador: respiraciones por minuto (rpm)

Temperatura

- Definición: medida de la capacidad del organismo de generar y eliminar calor, medida en grados centígrados.
- Definición operacional: temperatura registrada en la exploración física inicial del participante y plasmado en expediente clínico.
- Clasificación: cuantitativa de razón
- Indicador: grados centígrados (°C)

Saturación de oxígeno

- Definición: dimensión de la cantidad de oxígeno circulante en sangre a través de la hemoglobina en un momento dado, medida en porcentaje.
- Definición operacional: saturación de oxígeno registrada en la exploración física inicial del participante en el servicio de admisión y plasmado en expediente clínico.
- Clasificación: cuantitativa de razón
- Indicador: porcentaje (%)

Leucocitos

- Definición: glóbulos blancos, son células incoloras o blanquecinas que se encuentran en la linfa y en la sangre. Encargados de ejecutar la respuesta inmunitaria, son producidos en el tejido linfático y en la médula ósea.
- Definición operacional: cuenta leucocitaria reportada en los laboratorios de ingreso de cada participante.
- Clasificación: cuantitativa de razón.
- Indicador: células por microlitro ($10^3/\mu\text{l}$)

Linfocitos

- Definición: tipo de leucocito que proviene de la diferenciación linfoide de las células madre hematopoyéticas ubicadas en la médula ósea, representan aproximadamente el 30 % del total en la sangre periférica. La función principal de los linfocitos es la regulación de la respuesta inmunitaria adaptativa (o específica).
- Definición operacional: cuenta de linfocitos reportada en los laboratorios de ingreso de cada participante.
- Clasificación: cuantitativa de razón.
- Indicador: células por microlitro ($10^3/\mu\text{l}$)

Neutrófilos

- Definición: leucocitos de tipo granulocito también denominados polimorfonucleares, tipo de leucocito más abundante de la sangre, representando en torno al 60-70 % de los mismos.
- Definición operacional: cuenta de neutrófilos reportada en los laboratorios de ingreso de cada participante.
- Clasificación: cuantitativa de razón.
- Indicador: células por microlitro ($10^3/\mu\text{l}$)

Hemoglobina

- Definición: proteína en los glóbulos rojos que transporta oxígeno.
- Definición operacional: cantidad de hemoglobina en sangre reportada en los laboratorios de ingreso de cada participante.
- Clasificación: cuantitativa de razón.
- Indicador: gramos sobre decilitro (g/dl)

Hematocrito

- Definición: volumen de glóbulos rojos con relación al total de la sangre; se expresa de manera porcentual.
- Definición operacional: porcentaje de hematocrito reportado en laboratorios de ingreso de cada participante.
- Clasificación: cuantitativa de razón.
- Indicador: porcentaje (%)

Plaquetas

- Definición: fragmentos citoplasmáticos, irregulares, carentes de núcleo, derivados de la fragmentación de los megacariocitos, involucradas en la hemostasia, iniciando la formación de coágulos o trombos.
- Definición operacional: cantidad de plaquetas en sangre reportada en los laboratorios de ingreso de cada participante.
- Clasificación: cuantitativa de razón.
- Indicador: células por microlitro ($10^3/\mu\text{l}$)

Alanina aminotransferasa/Transaminasa glutámico-pirúvica (ALT/TGP)

- Definición: enzima perteneciente al grupo de las transaminasas o aminotransferasas. Esta enzima se encuentra en las células del hígado, la elevación de las cifras normales puede indicar lesión hepática por destrucción de hepatocitos (citólisis).
- Definición operacional: cantidad de enzima ALT/TGP en sangre reportada en los laboratorios de ingreso de cada participante.

- Clasificación: cuantitativa de razón.
- Indicador: unidades sobre litro (U/L)

Aspartato aminotransferasa/Transaminasa glutámico-oxalacética (AST/TGO)

- Definición: enzima aminotransferasa encontrada en tejidos del organismo de los mamíferos, especialmente corazón, hígado y tejido muscular. Su elevación en suero es indicativa de alteraciones cardíacas, hepáticas y miopatías.
- Definición operacional: cantidad de enzima AST/TGO en sangre reportada en los laboratorios de ingreso de cada participante.
- Clasificación: cuantitativa de razón.
- Indicador: unidades sobre litro (U/L)

Bilirrubina total

- Definición: pigmento biliar que resulta de la degradación de la hemoglobina, utilizado como marcador de daño hepático.
- Definición operacional: cantidad en sangre reportada en los laboratorios de ingreso de cada participante.
- Clasificación: cuantitativa de razón.
- Indicador: miligramos sobre decilitros (mg/dl)

Albúmina

- Definición: proteína que se encuentra en gran proporción en el plasma sanguíneo, es la principal proteína de la sangre, cuya función es el mantenimiento de la presión oncótica, transporte de hormonas tiroideas, liposolubles y ácidos grasos.
- Definición operacional: cantidad de proteína albumina en sangre reportada en los laboratorios de ingreso de cada participante.
- Clasificación: cuantitativa de razón.
- Indicador: gramos sobre decilitro (g/dl)

Globulina

- Definición: proteína sanguínea, utilizada en medicina como marcador de daño orgánico, principalmente hepático y renal.
- Definición operacional: cantidad de proteína globulina en sangre reportada en los laboratorios de ingreso de cada participante.
- Clasificación: cuantitativa de razón.
- Indicador: miligramos sobre decilitro (mg/dl)

Deshidrogenasa Láctica (DHL)

- Definición: enzima que facilita el proceso de transformación de glucosa en energía, marcador de inflamación.
- Definición operacional: cantidad en sangre de DHL reportada en los laboratorios de ingreso de cada participante.
- Clasificación: cuantitativa de razón.
- Indicador: unidades sobre litro (U/L)

Creatinina

- Definición: compuesto orgánico generado a partir de la degradación de la creatina, utilizado en medicina como marcador de daño renal.
- Definición operacional: cantidad en sangre de creatinina reportada en los laboratorios de ingreso de cada participante.
- Clasificación: cuantitativa de razón.
- Indicador: miligramos sobre decilitros (mg/dl)

BUN (Nitrógeno ureico)

- Definición: cantidad de nitrógeno circulando en forma de urea en el torrente sanguíneo, utilizado en medicina como marcador de daño renal.
- Definición operacional: cantidad en sangre de BUN reportada en los laboratorios de ingreso de cada participante.
- Clasificación: cuantitativa de razón.
- Indicador: miligramos sobre decilitros (mg/dl)

Glucosa

- Definición: principal monosacárido en sangre, fuente de energía principal para el organismo y la formación de ATP.
- Definición operacional: cantidad en sangre de glucosa reportada en los laboratorios de ingreso de cada participante.
- Clasificación: cuantitativa de razón.
- Indicador: miligramos sobre decilitros (mg/dl)

Tiempo de protrombina (TP)

- Definición: examen de sangre que mide el tiempo que tarda la porción líquida de la sangre (plasma) en coagular.
- Definición operacional: tiempo de protrombina reportado en segundos en laboratorios de ingreso del participante.
- Clasificación: cuantitativa de razón.
- Indicador: segundos

Tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa)

- Definición: examen que mide la capacidad de la sangre para coagular.
- Definición operacional: tiempo de tromboplastina reportado en segundos en laboratorios de ingreso del participante.
- Clasificación: cuantitativa de razón.
- Indicador: segundos

Creatina cinasa (CK)

- Definición: enzima de células musculares cardíacas, utilizado como marcador de daño cardíaco.
- Definición operacional: valor de CK reportado en sangre en laboratorios de ingreso del participante.
- Clasificación: cuantitativa de razón
- Indicador: unidades sobre litro (U/L)

Dímero D

- Definición: producto de degradación de la proteína fibrina, utilizado en medicina como marcador de inflamación sistémica.
- Definición operacional: valor reportado en sangre en laboratorios de ingreso del participante.
- Clasificación: cuantitativa de razón.
- Indicador: nanogramos sobre mililitro (ng/ml)

Procalcitonina

- Definición: péptido precursor de la calcitonina. Biomarcador de sepsis.
- Definición operacional: valor reportado en sangre en laboratorios de ingreso del participante.
- Clasificación: cuantitativa de razón.
- Indicador: nanogramo sobre mililitro (ng/ml)

Ferritina Sérica

- Definición: proteína dentro de las células que almacena hierro.
- Definición operacional: valor reportado en sangre en laboratorios de ingreso del participante.
- Clasificación: cuantitativa de razón.
- Indicador: nanogramos sobre decilitro (ng/dl)

Proteína C reactiva

- Definición: proteína plasmática circulante, que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación.
- Definición operacional: valor reportado en sangre en laboratorios de ingreso del participante.
- Clasificación: cuantitativa de razón.
- Indicador: miligramos sobre litro (mg/L)

Plan general de trabajo

Con la autorización del protocolo de investigación por parte del Comité de investigación de Centro Médico Nacional La Raza se inició la recolección de pacientes para la cohorte.

En base al censo de pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19 (diagnóstico por PCR) se seleccionaron aquellos que cumplieran con los criterios de inclusión y fueran ingresados al Hospital de Infectología de Centro Médico Nacional La Raza.

Una vez reunida la cohorte se inició la búsqueda y recolección de datos por medio de la captura de información (datos sociodemográficos, antecedentes personales patológicos, inicio y características del cuadro clínico y laboratorios de ingreso) a partir del expediente clínico, estudio epidemiológico y certificado de defunción, se cotejaron los datos con la base de pacientes ingresados en plataforma SINOLAVE como fuente de información oficial y se plasmaron en una plantilla de Access, para la posterior realización de la base de datos.

Se realizó el seguimiento de los participantes desde su ingreso a hospitalización hasta su egreso (alta, defunción o referencia) por medio del expediente clínico, considerando como desenlace de interés a la defunción.

Con la base de datos completa se realizó la limpieza de datos y validación para su posterior análisis.

El análisis estadístico se realizó por medio del programa SPSS versión 25 y se reportaran los resultados de la investigación junto con la discusión y conclusiones.

Instrumentos que se emplearon

Dentro de los instrumentos para la realización de esta investigación se utilizó una plantilla en el programa Access de Microsoft Office para la captura de datos en la base correspondiente. El instrumento de recolección de datos consta de una serie

de casillas que fueron llenadas con información de expediente clínico de cada participante, se complementó con información del certificado de defunción y estudio epidemiológico. (Anexo C).

Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos se dividió en tres fases. Para el análisis univariado se realizó la descripción de las variables de acuerdo con su naturaleza, para las variables cualitativas (sexo, estado civil, estado de residencia, escolaridad, trabajador de salud, comorbilidades, variables de cuadro clínico, tratamiento, ventilación mecánica invasiva, egreso) se reportaron los resultados en frecuencias simples y porcentajes, para las variables cuantitativas (edad, índice de masa corporal, tensión arterial, saturación de oxígeno, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, temperatura, tiempo de evolución de comorbilidades, días para la atención, días para inicio de tratamiento, variables de laboratorio) de distribución normal se reportaron resultados en media y desviación estándar, para variables cuantitativas de distribución no normal, se reportaron los resultados en mediana y percentil 25 – 75.

Para la segunda fase se realizó el análisis bivariado de los datos. Se evaluó la existencia de diferencias significativas entre los grupos de IMC por medio de la prueba de ANOVA y Kruskal Wallis para variables cuantitativas (edad, índice de masa corporal, tensión arterial, saturación de oxígeno, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, temperatura, tiempo de evolución de comorbilidades, días para la atención, días para inicio de tratamiento, variables de laboratorio) según su distribución. Para las variables de naturaleza cualitativa (sexo, estado civil, estado de residencia, escolaridad, trabajador de salud, comorbilidades, variables de cuadro clínico, tratamiento, ventilación mecánica invasiva, egreso), se realizó prueba de Chi cuadrada.

Para estimar la asociación entre obesidad y el riesgo de muerte por COVID-19 se calcularon riesgos proporcionales (HR) como medida de asociación, con intervalos de confianza al 95%.

Para el análisis multivariado se realizaron modelos de regresión de Cox múltiple para la obtención de HR e intervalo de confianza al 95% con ajuste por variables confusoras. Se construyeron 2 modelos de ajuste, para el modelo 1 se ajustó por edad y sexo, en el modelo 2 se ajustó por las variables previamente mencionadas y por número de comorbilidades presentes en los pacientes.

Aspectos éticos

El presente protocolo se ajusta a las normas éticas e institucionales de este Hospital con apego al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación en Salud: título segundo, Capítulo I, Artículo 17, Sección I. El presente protocolo de investigación se clasifica como sin riesgo, por lo que no requiere de consentimiento informado, pero si del dictamen favorable del Comité de Ética en Investigación.(48)

Se apegará también al Artículo 13 y 16. En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar. En las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándolo sólo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice.

Cumplirá con los principios éticos de acuerdo con la Declaración de Helsinki 2013, promulgada por la Asociación Médica Mundial. Dando cumplimiento en los artículos 3, 6, 7, 8, 9, 10, 11 y 12, dentro del apartado de principios generales de la declaración, así como a los artículos dentro del apartado de riesgos, costos y beneficios. Dará cumplimiento a los artículos 19 al 22 de los apartados de grupos vulnerables y requisitos de protocolo de investigación, así como al artículo 23 del apartado de comités de ética de investigación y al artículo 24 de confidencialidad y privacidad de los participantes.(49)

La investigación se apega a la “Ley federal de protección de datos personales en posesión de los particulares” publicada el 5 de julio del año 2010 en el Diario Oficial de la Federación: Capítulo I, Artículo 3 y sección VIII en sus disposiciones generales la protección de datos. La confidencialidad de los datos del paciente será garantizada mediante la asignación de números o claves que solo los investigadores identifiquen, para brindar la seguridad de que no se identificará al sujeto y que se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad.

El principal beneficio de este estudio será el aporte de información a la ciencia sobre los pacientes con mayor riesgo de padecer enfermedad grave por COVID-19 y con

riesgo elevado de morir. Aportará información de utilidad al área médica para el tratamiento y atención oportunas.

Recursos humanos, físicos y financieros

Recursos humanos

El presente estudio de investigación cuenta como recurso humano con los investigadores a cargo de la realización de este. El investigador principal (Dra. María del Carmen Silva Escamilla) y el investigador asociado (Dra. Carolina Avila Hernández). Se contará con el apoyo de la Unidad de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria (UVEH) del Hospital de Infectología de Centro Médico Nacional “La Raza” y el recurso humano que dispone la misma.

Recursos físicos

Dentro del recurso físico requerido para la realización de este protocolo se deberá contar con el expediente clínico de los participantes de la investigación, acceso al sistema de registro de laboratorio del Hospital de Infectología de Centro Médico Nacional La Raza, equipos de cómputo para la captura de datos en la base correspondiente, programas de hojas de datos y estadísticos para el ordenamiento, control y análisis de la información recopilada, teléfono móvil para el contacto con los pacientes, de ser necesario para completar los datos del expediente clínico.

Recursos financieros

Este estudio de investigación no requerirá de recursos financieros, más allá de los aportados por investigador principal y asociado para el transporte de estos a la unidad médica de investigación.

Resultados

El presente estudio se realizó en el Hospital de Infectología de Centro Médico Nacional La Raza, en el periodo de tiempo transcurrido desde marzo del 2021 a octubre del 2021. De los 1490 pacientes con COVID-19 ingresados al Hospital de Infectología de Centro Médico Nacional La Raza, 1267 cumplían con los criterios de inclusión, de los cuales 152 fueron eliminados por falta de información necesaria para el análisis o por falta de expediente clínico, en total 1117 pacientes fueron incluidos para el análisis final. Se realizó un análisis de imputación para los datos perdidos en las variables de laboratorio con pérdidas de menos del 10%.

En las características sociodemográficas de los pacientes incluidos, para el grupo de no sobrevivientes se calculó una media (m) de edad de 63.17 años (DS 12.99) en comparación con el grupo de sobrevivientes con m 54.99 (13.18), en el grupo de no sobrevivientes el sexo predominante fue el masculino con 68%, mientras que para el grupo de sobrevivientes el sexo masculino representó el 57% del total. En el grupo de no sobrevivientes se observó para la variable estado civil la mayor frecuencia en la categoría casado con un 63.6%, seguido de la categoría viudo (15.5%), unión libre (10.2%), soltero (6.6%) y divorciado (3.9%); mientras que para el grupo de sobrevivientes se obtuvo la siguiente distribución: casado 75.2%, soltero 10.9%, viudo 5.4%, unión libre 5.1% y divorciado 3.1%. En el Hospital de Infectología se brindó atención a pacientes de diferentes estados de la República Mexicana, sin embargo, el mayor predominio fue de residentes del centro del país, como Ciudad de México y Estado de México con el 56.1% y 42.2% para el grupo de no sobrevivientes y de 60.4% y 36.9% para el grupo de sobrevivientes, respectivamente. Para el resto de las entidades la frecuencia fue menor al uno por ciento. (Tabla 1)

La categoría más frecuente en la variable escolaridad fue secundaria con un 27.1%, cabe mencionar que para el grupo de no sobrevivientes la escolaridad más frecuente fue primaria (26.9%) y secundaria (24.3%); mientras que para el grupo de sobrevivientes se encontró mayor frecuencia en la categoría secundaria (28.8%) y

preparatoria con 26.5%, es decir, el grupo de sobrevivientes tenía mayor grado de estudios. Para la variable personal de salud se encontró una frecuencia de 5.1% en el grupo de no sobrevivientes, en comparación con el 11.10% del grupo de sobrevivientes.

Se registraron las variables peso y talla, posteriormente se realizó el cálculo de índice de masa corporal (IMC), donde se encontró una mediana de 29 kg/m² con percentiles 25-75 (RIC) de 26-32 kg/m² para el total de pacientes. Dentro del grupo de no sobrevivientes y sobrevivientes se observó la misma mediana y RIC que el total. Se categorizó la variable IMC de la siguiente manera: bajo peso (IMC <19 kg/m²), normopeso (IMC 20-24.9 kg/m²), sobrepeso (IMC 25-29.9 kg/m²) y obesidad (IMC >30 kg/m²), para las cuales se encontró una prevalencia de 1%, 17%, 39.1% y 42.9% respectivamente. Para el grupo de no sobrevivientes se observa un porcentaje de 0.7% para bajo peso, 17.5% para normopeso, 39.6% para sobrepeso y 42.2% para obesidad; mientras que para el grupo de sobrevivientes se observa un 1.1% para bajo peso, 16.7% para normopeso, 38.9% para sobrepeso y 43.3% para obesidad.

Se registró el consumo de tóxicos como alcohol y tabaco, las cuales se categorizaron en consumo actual, previo y consumo negado; para el grupo de no sobrevivientes, en la categoría tabaquismo actual se encontró un porcentaje de consumo de 13.6%, un 11.2% refirió consumo previo y 75.2% nunca haber consumido tabaco, en comparación con el grupo de sobrevivientes que refirió consumo actual con una frecuencia de 10.8%, consumo previo 12.6% y el 76.6% negaron el consumo de tabaco. Respecto al consumo de alcohol se encontró para el grupo de no sobrevivientes un consumo actual de 23.3%, consumo previo 5.8% y 70.9% refirió nunca haber consumido alcohol, en contraste con el grupo de sobrevivientes quienes reportaron un total de 23.1% de consumo actual, 2.6% consumo previo y 74.3% negaron el consumo de bebidas alcohólicas en la vida. Para el consumo de otras drogas en el grupo de no sobrevivientes, el 0.7% refirió consumo de algún tipo de droga, mientras que el grupo de sobrevivientes el 1.3% aseguró haber consumido drogas. (Tabla 2.1)

De las principales comorbilidades presentes en los pacientes hospitalizados con COVID-19, en el grupo de no sobrevivientes se encontró para diabetes mellitus una frecuencia de 36.7%, en comparación con el 28.1% en el grupo de sobrevivientes; para hipertensión arterial un 50.5% en el grupo de no sobrevivientes, en comparación con 34.3% de los sobrevivientes; enfermedad cardiaca tuvo una frecuencia de 7.5% en el grupo de no sobrevivientes, mientras que en el grupo de sobrevivientes se encontró en un 3.7%, para enfermedad renal se encontró una frecuencia de 5.6% en el grupo de no sobrevivientes, en comparación con el 1.8% del grupo de sobrevivientes; enfermedad hepática con un 2.4% en el grupo de no sobrevivientes, para el grupo de sobrevivientes se encontró una frecuencia de 1.4%; para enfermedad pulmonar en el grupo de no sobrevivientes se obtuvo 6.3%, mientras que en el grupo de sobrevivientes se encontró con un 6.8%, VIH/SIDA se presentó en un 0.6% en el grupo de no sobrevivientes, mientras en el grupo de sobrevivientes se obtuvo un 0.2%; la variable dislipidemia se encontró en un porcentaje 5.3% en el grupo de no sobrevivientes en comparación con el 3.7% del grupo de sobrevivientes.

Se realizó el cálculo del número de comorbilidades presentes en los pacientes hospitalizados y se categorizó de la siguiente manera: ninguna comorbilidad, una o dos comorbilidades y tres o más comorbilidades; para el grupo de no sobrevivientes se encontró un porcentaje de 28.2%, 54.9% y 17% para las categorías de ninguna comorbilidad, una o dos comorbilidades y tres o más, respectivamente; mientras que para el grupo de sobrevivientes se encontró un 42%, 49.6% y 8.4% para las mismas categorías. (Tabla 2.1)

Se midieron variables de la atención médica recibida por los pacientes a su ingreso al Hospital de Infectología, donde se encontró una mediana de tiempo transcurrido desde el inicio de síntomas hasta la hospitalización de 8 (RIC 6-12) días para el grupo de no sobrevivientes y mediana 9 (RIC 7-11) días para los sobrevivientes; de la misma forma, el tiempo transcurrido del inicio de síntomas al inicio del tratamiento, para el grupo de no sobrevivientes se obtuvo una mediana de 2 (RIC 0-7) días, mientras que para el grupo de sobrevivientes se obtuvo una mediana de 0 (RIC 0.7)

días, la variable de tiempo transcurrido desde el inicio de síntomas hasta el egreso, por mejoría o defunción, una mediana de 17 (RIC 13-23) días, para el grupo de no sobrevivientes, en comparación con el grupo de sobrevivientes con una mediana 19 (RIC 15-24) días, con tiempo de hospitalización para el grupo de no sobrevivientes una mediana 8 (RIC 4-13) días y en el grupo de sobrevivientes 9 (RIC 7-14) días.

El tratamiento otorgado al ingreso en el Hospital se dividió en las siguientes categorías: uso de antibiótico, uso de cloroquina/hidroxicloroquina, uso de plasma, uso de antirretrovirales y otro, para los cuales se obtuvieron los siguientes porcentajes para el grupo de no sobrevivientes 90.8%, 20.6%, 3.9%, 64.6% y 20.4% respectivamente, mientras que para el grupo de sobrevivientes se encontraron las siguientes frecuencias 78%, 15.6%, 2.7%, 68.1% y 27.2% en las mismas categorías. El 24.6% de los pacientes hospitalizados recibieron ventilación mecánica invasiva; para los no sobrevivientes un 64.1% requirió ventilación mecánica, mientras que para el grupo de sobrevivientes solo el 1.6% la requirió. (Tabla 2.2)

Las características clínicas de los pacientes incluyeron el registro del cuadro clínico presentado por los pacientes a su ingreso al Hospital de Infectología, se encontró que para el grupo de no sobrevivientes los síntomas más frecuentes fueron: disnea (96.1%), tos (76.2%), fiebre (73.1%), seguidos de mialgias (65.5%), artralgias (55.1%), cefalea (39.3%), dolor torácico (25.2%), anosmia (7%) y disgeusia (6.1%); para el grupo de sobrevivientes se presentaron en orden de frecuencia, disnea (84.4%), mialgias (78.7%), artralgias (77.7%), fiebre (75%), tos (72.3%), cefalea (40%), dolor torácico (16.2%), anosmia (12.1%) y disgeusia (10.6%). (Tabla 2.3) Se registraron los signos vitales al ingreso de los pacientes, donde en el grupo de sobrevivientes se obtuvo para frecuencia respiratoria (FR) una mediana de 27 (RIC 24-32) respiraciones por minuto (rpm), frecuencia cardíaca (FC) 103 (90-116) latidos por minuto (lpm), presión arterial sistólica (PAS) 126 (RIC 110-140) mmHg, presión arterial diastólica (PAD) 74 (RIC 68-83) mmHg, temperatura 37 (RIC 36.3-37.5) grados centígrados y una saturación de oxígeno de 74 (RIC 60-84) por ciento; en comparación con el grupo de sobrevivientes, para FR una mediana 25 (RIC 22-28) rpm, para FC 100 (RIC 88-112) lpm, PAS 125 (RIC 113-138) mmHg, PAD 78 (RIC

70-85) mmHg, temperatura 37 (RIC 36.5-37.6) grados centígrados y saturación de oxígeno 84 (79-88) por ciento. (Tabla 2.4)

Se realizó una codificación geométrica para determinar combinaciones de comorbilidades en la población de estudio y posteriormente determinar el riesgo para cada combinación. Se obtuvieron un total de 21 combinaciones de dos comorbilidades cada una, donde se encontró mayor frecuencia para hipertensión arterial más diabetes mellitus (19.3%), obesidad más hipertensión arterial (18.2%) y obesidad más diabetes mellitus (13.6%), mientras que para el resto de las combinaciones se obtuvo una frecuencia de menos del cinco por ciento. En los grupos de sobrevivientes y no sobrevivientes se observa mayor frecuencia en las mismas combinaciones, sin embargo, en el grupo de no sobrevivientes se presentan en mayor porcentaje, siendo la principal hipertensión arterial más diabetes mellitus (24.8%), consistente con la literatura. (Tabla 3)

Las variables de laboratorio se recolectaron de forma cuantitativa, para el conteo de leucocitos se calculó una mediana en el grupo de no sobrevivientes de 11.1 (RIC 8.2-15) $10^3/\mu\text{l}$, en comparación con el grupo de sobrevivientes 8.2 (RIC 6.2-11.6) $10^3/\mu\text{l}$; para linfocitos en los grupos no sobrevivientes/sobrevivientes con una mediana 0.68 (RIC 0.52-0.98) $10^3/\mu\text{l}$ vs 1.00 (RIC 0.74-1.34) $10^3/\mu\text{l}$; neutrófilos con mediana 10.05 (RIC 7-13.7) $10^3/\mu\text{l}$ vs 6.61 (RIC 4.61-10.04) $10^3/\mu\text{l}$; plaquetas con mediana 238 (RIC 188-314) $10^3/\mu\text{l}$ vs 259 (RIC 203-334) $10^3/\mu\text{l}$; hemoglobina con 15.3 (RIC 14.1-16.4) g/dL vs 15.3 (RIC 14.2-16.4) g/dL; hematocrito con m 49.79 (DS 7.75) por ciento vs 50.19 (DS 7.01) por ciento; ALT 36.5 (RIC 25-56) U/L vs 41 (RIC 26-63) U/L; AST 45 (RIC 31-66) U/L vs 39 (RIC 27-59) U/L; BT 0.70 (RIC 0.50-0.90) mg/dL vs 0.60 (RIC 0.40-0.80) mg/dL; albumina 3.1 (RIC 2.8-3.4) g/dL vs 3.4 (RIC 3.1-3.7) g/dL; globulina 2.9 (RIC 2.6-3.2) mg/dL vs 3 (RIC 2.7-3.2) mg/dL; DHL con mediana 574 (RIC 414.8-786) U/L vs 383 (287-537) U/L; creatinina 1.05 (RIC 0.82-1.35) mg/dL vs 0.84 (RIC 0.74-1.03) mg/dL; BUN 23 (RIC 16-35) mg/dL vs 14 (RIC 11-20) mg/dL; glucosa 153 (RIC 123.2-218.2) mg/dL vs 124 (RIC 104-167.5) mg/dL; CK 140 (RIC 66-289) U/L vs 69 (RIC 37-141) U/L; TP 13.6 (RIC 12.4-14.9) segundos vs 13.4 (RIC 12.3-14.7) segundos; TTPa 30.7 (RIC 27.1-35.4) segundos

vs 31.5 (RIC 28.5-35.7) segundos; DD mediana 600 (RIC 314-1542) ng/dL vs 332 (RIC 229.7-590) ng/dL; procalcitonina 0.34 (RIC 0.15-1.05) ng/mL vs 0.08 (RIC 0.04-0.22) ng/mL; ferritina sérica 967.2 (RIC 572.82-1675.56) ng/dL vs 763.5 (RIC 485.5-1401) ng/dL; y finalmente PCR 136.7 (RIC 76.2-224.3) vs 61.62 (RIC 13.89-158.9). (Tabla 4)

Se realizó un análisis para determinar diferencia entre grupos de IMC, con la finalidad de determinar posibles variables confusoras. Para las variables de naturaleza cualitativa se utilizó prueba Chi cuadrada de Pearson y para las variables cuantitativas se utilizó prueba de ANOVA para aquellas de distribución normal o Kruskal Wallis para las de distribución no normal.

En la comparación entre grupos de IMC, las siguientes presentaron diferencias significativas: edad, en la cual se encontró una m 68.55 (16.05), 64.34 (14.65), 58.08 (13.27) y 55.19 (12.66), para bajo peso, normopeso, sobrepeso y obesidad, respectivamente ($p < 0.001$); sexo masculino para bajo peso 45%, normopeso 64%, sobrepeso 66%, obesidad 56%, con valor de p 0.009; alcoholismo actual, para bajo peso 0%, normopeso 18.9 %, sobrepeso 25.2%, obesidad 23.2%, para alcoholismo previo en bajo peso 9.1%, normopeso 5.8%, sobrepeso 5%, obesidad 1.7%, para alcoholismo nunca en bajo peso 72.7%, normopeso 75.3%, sobrepeso 69.8%, obesidad 75.2%, con valor de p 0.033; VIH/SIDA bajo peso 9.1%, normopeso 2.1%, sobrepeso 0.5%, obesidad 0%, valor de $p < 0.001$; número de comorbilidades ninguna para bajo peso 9.1%, normopeso 27.9%, sobrepeso 41%, obesidad 37.4%; una a dos comorbilidades para bajo peso 90.9%, normopeso 60.5%, sobrepeso 49.2%, obesidad 49.3%; tres o más comorbilidades bajo peso 0%, normopeso 11.6%, sobrepeso 9.8%, obesidad 13.4%, con valor de $p < 0.003$.

Se realizó la comparación para otras variables consideradas posibles confusoras por la plausibilidad biológica con la variable dependiente, de las cuales no se obtuvo diferencia significativa entre los grupos de IMC: tabaquismo actual con frecuencias de 0% para bajo peso, 8.4% normopeso, 11.4% para sobrepeso y 13.8% para obesidad, para tabaquismo previo 27.3% en el grupo de bajo peso, 15.3% en normopeso, 13.3% sobrepeso y 9.4% para obesos, mientras que para quienes

negaron el consumo se encontró un 72.7% en bajo peso, 76.3% normopeso, 75.3% sobrepeso y 76.8% en el grupo de obesos, con un valor de p 0.064. Tampoco se encontró significancia estadística en la diferencia entre grupos para la variable de enfermedad pulmonar (valor de p 0.499), con una frecuencia de 9.1% en el grupo de bajo peso, 6.8% normopeso, 5.3% en sobrepeso y 7.7% en el grupo de obesos. (Tabla 5)

Se calcularon riesgos proporcionales (HR) con intervalo de confianza al 95% (IC95%) para determinar la asociación entre las variables de interés y la defunción por COVID-19. Para las variables sociodemográficas se obtuvo para la edad un HR (IC95%) de 1.03 (IC95% 1.02-1.04) de riesgo en el aumento de una unidad (año) de la variable independiente; para sexo masculino (referencia femenino) un HR 1.30 (IC95% 1.05-1.59). Para la asociación con obesidad se calculó un HR 0.92 (IC95% 0.76-1.12), con la variable de IMC cuantitativa se encontró un HR 1.01 (IC95% 0.98-1.02) en el aumento de una unidad de IMC, no se encontró asociación estadísticamente significativa con obesidad o la variable de IMC cuantitativa. En la categorización de la variable IMC se calculó un HR de 0.58 (IC95% 0.19-1.90) para bajo peso y un HR 1.11 (IC95% 0.84-1.47) para sobrepeso (grupo de referencia normopeso), no estadísticamente significativo. Se calculó el riesgo para tabaquismo, encontrando un HR 1.23 (IC95% 0.93-1.64) para el consumo actual, HR 0.89 (IC95% 0.65-1.21) para consumo previo, siendo el grupo de referencia el no consumo de tabaco, sin embargo, no se encontraron intervalos de confianza con significancia estadística para esta variable. Alcoholismo presentó riesgo para el consumo actual con HR 1.04 (IC95% 0.83-1.31), para consumo previo HR 1.52 (IC95% 1.003-2.30), siendo el grupo de referencia el no consumo, para esta variable no se encontró significancia estadística en la categoría consumo actual, para el consumo previo se encontró una p de 0.049, sin embargo, el intervalo de confianza inferior se encuentra en la unidad. Para las comorbilidades de interés se encontró para diabetes mellitus un HR 1.30 (IC95% 1.06-1.60), para hipertensión arterial sistémica un HR 1.51 (IC95% 1.25-1.84), enfermedad cardíaca con HR 1.80 (IC95% 1.24-2.58) y para enfermedad renal un HR 1.75 (IC95% 1.15-2.66), para todas las comorbilidades se encontraron riesgos con intervalos de confianza

estadísticamente significativos. En el riesgo para el número de comorbilidades se encontró un HR para una o dos comorbilidades de 1.40 (IC95% 1.11-1.75), para tres o más comorbilidades HR 2.04 (IC95% 1.51-2.75) y como referencia la categoría cero comorbilidades. (Tabla 6.1) Se calculó el riesgo para las combinaciones de comorbilidades más frecuentes y con significancia estadística en la diferencia entre grupos, se encontró lo siguiente: para diabetes mellitus más enfermedad hepática con HR 3.68 (IC95% 1.37-9.90); obesidad más enfermedad cardíaca con HR 2.63 (IC95% 1.51-4.58), diabetes mellitus más enfermedad cardíaca con HR 1.96 (IC95% 1.15-3.35), diabetes mellitus más enfermedad renal con HR 1.91 (IC95% 1.16-3.16), hipertensión arterial más enfermedad pulmonar HR 1.82 (IC95% 1.13-2.92), hipertensión arterial más enfermedad renal con HR 1.78 (IC95% 1.11-2.86), hipertensión arterial más enfermedad cardíaca con HR 1.70 (IC95% 1.14-2.53), hipertensión arterial más diabetes mellitus con HR 1.35 (IC95% 1.08-1.69), para el resto de las combinaciones no se encontraron riesgos significativos. (Tabla 6.2)

Dentro de las variables de atención médica, para el tratamiento con antibiótico se obtuvo un HR 1.84 (IC95% 1.31-2.57) y para el tratamiento con cloroquina/hidroxicloroquina un HR 1.5 (IC95% 1.18-1.90), no se determinó riesgo para otras variables de tratamiento ya que no se encontró asociación significativa en la comparación por grupos. La ventilación mecánica invasiva tuvo un HR de 4.92 (IC95% 4.02-6.02), siendo la variable con mayor riesgo para defunción por COVID-19. Los signos y síntomas presentes al ingreso de los pacientes que presentaron riesgo significativo en la asociación con defunción por COVID-19 fueron las siguientes: disnea con HR 3.10 (IC95% 1.88-5.12) y dolor torácico con HR 1.39 (IC95% 1.12-1.75), que presentaron asociación positiva, dentro de las variables de cuadro clínico, artralgias y mialgias se asociaron con menor riesgo de presentar el desenlace fatal con HR 0.48 (IC95% 0.39-0.58) y HR 0.62 (IC95% 0.50-0.76) respectivamente. Para los signos vitales de ingreso se encontró asociación para frecuencia respiratoria con HR 1.02 (IC95% 1.01-1.04), riesgo en el aumento de una unidad, presión arterial diastólica con HR 0.991 (IC95% 0.989-0.999) y saturación

de oxígeno con HR 0.97 (IC95% 0.96-0.98), con menor riesgo para la asociación con defunción por COVID-19. (Tabla 6.3)

Se realizó el cálculo del riesgo para las variables de laboratorio encontrando los siguientes riesgos en el aumento de una unidad de cada variable; creatinina HR 1.111 (IC95% 1.066-1.158), albúmina HR 1.109 (IC95% 1.052-1.170), neutrófilos con HR 1.063 (IC95% 1.048-1.079), PCR con HR 1.006 (IC95% 1.002-1.009), leucocitos HR 1.003 (IC95% 1.001-1.007), BUN con HR 1.002 (IC95% 1.001-1.003), glucosa HR 1.002 (IC95% 1.001-1.003), procalcitonina con HR 1.005 (IC95% 0.990-1.021), CK con HR 1.0002 (IC95% 1.0001-1.0003), TTPa con HR 1.002 (IC95% 1.001-1.004), dímero d con HR 1 (IC95% 0.999-1.001), ferritina sérica con HR 1.00009 (IC95% 0.999-1.0002), AST con HR 0.999 (IC95% 0.998-1), plaquetas con HR 0.997 (IC95% 0.996-0.998), bilirrubina total HR 0.982 (IC95% 0.946-1.01), globulina HR 0.887 (IC95% 0.687-1.145), DHL con HR 0.99 (IC95% 0.998-1) y para linfocitos con un HR 0.449 (IC95% 0.351-0.576). Posteriormente se calculó el riesgo para las variables de laboratorio más relevantes, categorizadas de acuerdo con los puntos de corte establecidos como riesgo en la literatura, obteniendo los siguientes resultados: leucocitos $>10 \times 10^3/\mu\text{l}$ con HR 1.70 (IC95% 1.39-2.07), linfocitos $\leq 0.60 \times 10^3/\mu\text{l}$ con HR 1.71 (IC95% 1.40-2.09), neutrófilos $>7 \times 10^3/\mu\text{l}$ con HR 2.05 (IC95% 1.64-2.57), plaquetas $\leq 150 \times 10^3/\mu\text{l}$ con HR 1.48 (IC95% 1.09-1.99), DHL >300 U/L con HR 2.49 (IC95% 1.77-3.51), CK >180 U/L con HR 2.00 (IC95% 1.62-2.46), DD >255 ng/mL con HR 1.74 (IC95% 1.27-2.38), procalcitonina >0.5 ng/mL con HR 2.10 (IC95% 1.44-3.06), ferritina sérica >300 ng/dL con HR 1.47 (IC95% 0.52-4.13) y PCR >9 mg/L con HR 3.53 (IC95% 0.84-14.71). (Tabla 6.4)

Para el análisis multivariado se realizaron dos modelos, el modelo número uno, ajustado por las variables edad y sexo, mientras que el modelo número dos se ajustó por las mismas variables (edad y sexo), más el número de comorbilidades presentes en los pacientes del estudio, misma variable que mostró diferencia entre grupos de IMC en el análisis bivariado.

En el Modelo 1 se encontró para la variable dependiente (obesidad) un HRa 1.12 (IC95% 0.92-1.38), para el resto de las comorbilidades de interés, se encontró lo

siguiente: para enfermedad renal un HRa 1.77 (IC95% 1.16-2.71), enfermedad cardiaca un HRa 1.31 (IC95% 0.90-1.92), para hipertensión arterial un HRa 1.23 (IC95% 1-1.52), y un HRa para diabetes mellitus de 1.16 (IC95% 0.94-1.42). Se obtuvieron riesgos en el análisis multivariado para las combinaciones de comorbilidades en las cuales se obtuvo significancia estadística en el bivariado y en aquellas que se consideran de relevancia clínica, para las cuales se obtuvieron los siguientes riesgos: obesidad más enfermedad cardiaca HRa 2.67 (IC95% 1.53-4.64), hipertensión arterial más diabetes mellitus HRa 1.14 (IC95% 0.91-1.44), hipertensión arterial más enfermedad renal HRa 1.64 (IC95% 1.02-2.63), hipertensión arterial más enfermedad cardiaca HRa 1.56 (IC95% 1.05-2.33), diabetes mellitus más enfermedad renal HRa 1.65 (IC95% 0.99-2.73) y diabetes mellitus más enfermedad cardiaca un HRa 1.48 (IC95% 0.86-2.54); para las cuales se obtuvieron resultados significativos exceptuando las combinaciones de la variable diabetes mellitus. Ventilación mecánica invasiva tuvo un HRa 4.80 (IC95% 3.92-5.88), presentando el riesgo más alto de las variables de estudio. Para los parámetros de laboratorio, se ingresaron aquellos con relevancia clínica de acuerdo con la bibliografía consultada y a partir de los valores de corte establecidos en estudios previos; encontrando los siguientes resultados: para leucocitos $>10 \times 10^3/\mu\text{l}$ un HRa 1.73 (IC95% 1.42-2.10), para linfocitos $\leq 0.60 \times 10^3/\mu\text{l}$ un HRa 1.43 (IC95% 1.16-1.76), neutrófilos $> 7 \times 10^3/\mu\text{l}$ un HRa 2.00 (IC95% 1.59-2.50), plaquetas $\leq 150 \times 10^3/\mu\text{l}$ un HRa 1.25 (IC95% 0.92-1.69), para DHL $>300 \text{ U/L}$ un HRa 2.60 (IC95% 1.84-3.66), CK $> 180 \text{ U/L}$ un HRa 2.32 (IC95% 1.89-2.84) y para DD $> 225 \text{ ng/mL}$ un HRa 1.83 (IC95% 1.34-2.50), con riesgo significativo para todas las variables de laboratorio incluidas. (Tabla 7)

En el Modelo 2 se calcularon los riesgos para las mismas variables que el modelo 1, en esta ocasión se realizó el ajuste por edad, sexo y número de comorbilidades presentes en los pacientes del estudio, encontrando para obesidad un HRa 1.09 (IC95% 0.89-1.34). En las comorbilidades de interés, se encontró un HRa 0.97 (IC95% 0.77-1.24) para diabetes mellitus, así como un HRa 1.03 (IC95% 0.78-1.35) para hipertensión arterial, para enfermedad cardiaca se encontró un HRa 1.1 (IC95% 0.73-1.35), y para enfermedad renal un HRa 1.41 (IC95% 0.88-2.28). Se

incluyeron las mismas combinaciones de comorbilidades que el modelo 1, donde se encontró riesgo significativo para obesidad más enfermedad cardíaca (HRa 2.22, IC95% 1.25-3.95) y para hipertensión más enfermedad cardíaca (HRa 1.49, IC95% 1.005-2.237), mientras que para las combinaciones hipertensión arterial más enfermedad renal (HRa 1.24, IC95% 0.73-2.12), hipertensión arterial más enfermedad cardíaca (HRa 1.49, IC95% 1.005-2.237), diabetes mellitus más enfermedad renal (HRa 1.24, IC95% 0.70-2.17) y diabetes mellitus más enfermedad cardíaca (HRa 1.10, IC95% 0.61-1.99), no se obtuvieron riesgos significativos. Para la combinación hipertensión arterial más diabetes mellitus (HRa 0.92, IC95% 0.69-1.21), no se obtuvo riesgo en el estimador puntual y sus intervalos de confianza no fueron significativos. La variable ventilación mecánica invasiva presentó el mayor riesgo en este modelo con un HRa 4.75 (IC95% 3.87-5.82).

Para los parámetros de laboratorio incluidos en este modelo, presentaron riesgos ajustados significativos las siguientes: leucocitos $>10 \times 10^3/\mu\text{l}$ un HRa 1.77 (IC95% 1.45-2.16), para linfocitos $\leq 0.60 \times 10^3/\mu\text{l}$ un HRa 1.42 (IC95% 1.16-1.75), neutrófilos $> 7 \times 10^3/\mu\text{l}$ un HRa 2.00 (IC95% 1.60-2.13), para DHL >300 U/L un HRa 2.62 (IC95% 1.86-3.69), CK > 180 U/L un HRa 2.30 (IC95% 1.88-2.82) y para DD > 225 ng/mL un HRa 1.85 (IC95% 1.35-2.52), en las que se puede observar aumento del riesgo para leucocitos, neutrófilos, DHL y DD en comparación con el modelo previo, ajustado solo por edad y sexo. Para plaquetas $\leq 150 \times 10^3/\mu\text{l}$, se calculó un HRa 1.21 (IC95% 0.90-1.64), con un estimador puntual dentro del riesgo, sin embargo, los intervalos de confianza no fueron significativos. (Tabla 7)

Discusión

En el año 2019 se identificó un brote de una enfermedad de aparente origen respiratorio que más tarde sería denominada COVID-19, la cual es producida por el virus SARS-CoV-2, mismo que se diseminó por todo el mundo, para el año 2020 se estableció situación de pandemia por COVID-19, reportando una alta letalidad en países como Italia y Estados Unidos, a partir de ese momento se comenzó una serie de investigaciones para determinar los principales factores de riesgo de enfermedad y mortalidad secundaria a COVID-19. (1)

Dentro de la serie de factores asociados a muerte por COVID-19 se encuentran la edad (> 65 años), el sexo masculino y algunas enfermedades crónico-degenerativas como diabetes mellitus, hipertensión arterial, así como la presencia de obesidad y sobrepeso. (14) (15) Estudios realizados en Estados Unidos destacan la importancia de la obesidad como posible factor de riesgo asociado a la muerte por COVID-19, principalmente por la alta prevalencia en su población. (21)

Dentro de los hallazgos de nuestra investigación se encontró consistencia con lo descrito en la literatura internacional en cuanto a las características sociodemográficas de la población de estudio. Es de destacar la media de edad mayor en aquellos pacientes no sobrevivientes, en comparación con los sobrevivientes, lo que orienta a una asociación positiva entre la edad y el riesgo de morir por COVID-19 como se estableció con base en estudios previos. En el total de la muestra de estudio se encontró un mayor porcentaje en el sexo masculino, lo cual se encuentra descrito en la literatura. El sexo masculino confiere mayor riesgo para ingreso hospitalario por COVID-19, así como progresión y desenlace fatal de la enfermedad. (7) Como se mencionó previamente, las comorbilidades presentes en la población de estudio se encuentran en prevalencias mayores en comparación con la población general, principalmente aquellas variables de mayor interés para el estudio en cuestión. La obesidad se presentó en más del 40% en comparación con la última prevalencia reportada a nivel nacional que fue del 36.1% (ENSANUT 2018), se presenta el mismo fenómeno para otras comorbilidades como diabetes mellitus e hipertensión arterial. Enfermedad cardíaca se presentó en un porcentaje

relativamente bajo (5.1%), sin embargo, es importante mencionar que para este estudio se catalogó enfermedad cardíaca como cardiopatía isquémica crónica, cardiopatía congénita y arritmias de cualquier etiología, por lo que no se encuentra establecida una prevalencia para cada una de ellas. Otra variable de interés fue la enfermedad renal que se presentó con una frecuencia del 3.2% en nuestro estudio, menor en comparación con la prevalencia en la población general, sin embargo, no se determinó el grado de enfermedad renal crónica en los pacientes hospitalizados, por lo que el porcentaje encontrado podría asociarse a etapas tardías de la enfermedad.

Las variables de la atención médica incluidas en esta investigación se reportaron como aquellas recibidas por los pacientes dentro de los primeros cinco días posterior a su ingreso a hospitalización. Una de las principales ventajas del estudio realizado fue la determinación de los tiempos en la atención de los pacientes, es de destacar que aquellos pacientes no sobrevivientes presentaron medianas mayores en el tiempo transcurrido desde el inicio de síntomas hasta el comienzo del tratamiento o la búsqueda de atención médica. El tratamiento fue otra variable evaluada en este rubro, uno de los principales hallazgos fue el alto porcentaje de tratamiento antibiótico otorgado a los pacientes (82.7%), con un 90.8% en el grupo de no sobrevivientes, así como el tratamiento con antirretrovirales (66.8%). La indicación del tratamiento se ve afectada por las guías de tratamiento utilizadas en el momento del ingreso de los pacientes y las modificaciones realizadas a lo largo de la pandemia, como la indicación de esquemas antibióticos al inicio y el uso de cloroquina/hidroxiclороquina, mismos que posteriormente se modificaron por falta de evidencia que demostrara eficacia de dichos tratamientos. (50)(51)

El cuadro clínico en nuestro estudio coincide con el descrito por la literatura actual, con la presencia de síntomas como cefalea, tos y fiebre como los más frecuentes. En pacientes hospitalizados se presenta un alto porcentaje de disnea con un 88.7% del total de participantes, cabe mencionar que la disnea es un síntoma determinante de infección respiratoria aguda grave, así como una indicación de ingreso a hospitalización si se encuentra con niveles de saturación de oxígeno por debajo del

90%, por lo que la presencia de este síntoma en los pacientes hospitalizados será mayor en comparación con los ambulatorios.

El principal objetivo de este estudio fue determinar el riesgo de morir por COVID-19 en aquellos pacientes con obesidad ($\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$), en nuestra investigación se calculó un HR 0.92 con IC95% 0.76-1.12 en el análisis bivariado, se construyó un modelo ajustado por edad y sexo, donde se determinó un HRa de 1.12 con IC95% 0.92-1.38, para la asociación entre obesidad y mortalidad por COVID-19, si bien el estimador puntual se encuentra en el riesgo, los intervalos de confianza no son significativos, por lo que no se puede concluir la presencia de riesgo entre obesidad y la muerte por COVID-19. Existen una serie de estudios previos que indican la presencia de esta asociación; en un estudio realizado en el 2020 por Palaiodimos se determinó que la obesidad presenta un riesgo aumentado para la muerte por COVID-19 con un OR 3.78 (IC95% 1.45–9.83), sin embargo, este riesgo se estableció para un $\text{IMC} > 35 \text{ kg/m}^2$, en comparación con nuestro estudio donde se definió a la obesidad con un $\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$ como se establece por la Organización Mundial de la Salud, siendo una de las principales limitaciones de ese estudio, además del tamaño de muestra limitado, con solo 200 participantes para el análisis final, mientras que el presente estudio cuenta con una muestra de más de 1000 individuos. (20)(24)

En el estudio realizado por Hajifathalian y colaboradores en Estados Unidos, se encontró para $\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$ un RR 1.58 (IC95% 1.18-2.13), sin embargo, los autores determinaron como variable dependiente el ingreso a UCI y/o defunción en conjunto. No se determinó la asociación entre obesidad y muerte por COVID-19. Los autores concluyeron con sus resultados que la obesidad se asocia con progresión de la enfermedad (ingreso a UCI y necesidad de ventilación mecánica invasiva), y no con la defunción, lo cual coincide con los resultados de nuestra investigación, donde no se encuentra asociación significativa con la defunción. (52)

La relación entre obesidad y la muerte por COVID-19 aún no se establece por completo, sin embargo, existen una serie de teorías que explican el riesgo que confiere la obesidad ante enfermedades de origen respiratorio como la ocasionada

por el virus SARS-CoV-2. (27) . La obesidad es un estado proinflamatorio que se encuentra asociado con la activación del sistema inmunológico de forma crónica, lo que resulta en altas tasas de complicaciones por infecciones. Además, en un estado proinflamatorio como la obesidad, la fisiología pulmonar se encuentra alterada, con un aumento de receptores que favorecen la invasión de virus. (53)

La asociación entre obesidad y muerte por COVID-19 se definió en el primer año de la pandemia como uno de los más importantes, principalmente en países con altas prevalencias como Estados Unidos y México, sin embargo, estudios recientes (2021) han puesto en duda dicha asociación. Un ejemplo es el metaanálisis desarrollado por Deng y colaboradores, quienes a través del análisis de la literatura publicada encontraron que la obesidad se asocia con complicaciones y progresión de la enfermedad, lo que se define como COVID-19 grave con un OR 1.79, IC95% 1.52–2.11, pero no así con la mortalidad por COVID-19 (OR 1.05, IC95% 0.65–1.71). (54) Cabe mencionar que el estudio previamente mencionado consideró a la obesidad con un IMC $>30 \text{ kg/m}^2$, al igual que nuestro estudio.

Otros estudios, como el realizado por Tartof y colaboradores en Estados Unidos encontraron asociación entre obesidad mórbida y mortalidad por COVID-19, en esta investigación se dividió obesidad en cuatro categorías de IMC, encontrando riesgo para IMC $40\text{--}44 \text{ kg/m}^2$ (RR 2.68, IC95% 1.43–5.04), y para IMC $\geq 45 \text{ kg/m}^2$ (RR 4.18, IC95% 2.12–8.26), sin embargo, para las categorías de obesidad con IMC $30\text{--}34 \text{ kg/m}^2$ (RR 1.26, IC95% 0.82–1.95), y para IMC $35\text{--}39 \text{ kg/m}^2$ (RR 1.16, IC95% 0.63–2.17) no se encontró asociación significativa. (55) En nuestro estudio no fue posible realizar tal categorización por el tamaño de muestra, lo cual es una limitación en comparación con el estudio previo. Otro de las aportaciones del estudio de Tartof fue la realización de un análisis estratificado por edad y por sexo, donde se encontró que en los pacientes <60 años existe mayor riesgo a mayor IMC en comparación con aquellos >60 años, lo mismo para el sexo masculino. En nuestro estudio se observó que para aquellos participantes con IMC $>30 \text{ kg/m}^2$ la media de edad fue menor (m 55.19 con DS 12.66) en comparación con los normopeso (IMC $20.24.99 \text{ kg/m}^2$ con m 64.34 y DS 14.65), lo que apoya lo descrito en la literatura.

Un metaanálisis realizado en Taiwán en el año 2021 demostró que la obesidad se asocia con mayor mortalidad entre los pacientes con COVID-19, se categorizó en 3 clases, encontrando para la Clase I (IMC 30-35 kg/m²) un RR 1.27, IC95% 1.05–1.54; Clase II (IMC 35-40 kg/m²) RR 1.56, IC95% 1.11–2.19; Clase III (IMC > 40 kg/m²) RR 1.92, IC95% 1.50–2.47, con un riesgo importante para todas las clases, sin embargo, este estudio solo evaluó pacientes hospitalizados con diagnóstico de neumonía. (56) Nuestro estudio no fue capaz de solventar esta limitación ya que se cuenta con el mismo sesgo de selección, además que no se pudo realizar categorización dentro de los grupos de obesidad por la dilución de la muestra en los mismos.

Zhang y colaboradores en su estudio realizado en China, no encontraron asociación entre obesidad y mortalidad por COVID-19, a diferencia del estudio previamente descrito, determinando riesgo para la asociación entre obesidad y COVID-19 severo con un OR 3.03 (IC95% 1.46–6.28); para síndrome de distrés respiratorio agudo OR 2.89 (IC95% 1.14–7.35); para hospitalización un OR 1.68 (IC95% 1.28–2.19); para ventilación mecánica invasiva un OR 1.76 (IC95% 1.29–2.40); y para admisión a UCI un OR 1.35 (IC95% 1.14–1.59); sin embargo, para mortalidad se encontró un OR 0.96 (IC95% 0.74–1.25), con intervalos de confianza no significativos. Se concluyó a partir de este estudio que la obesidad se asocia a progresión de la enfermedad y no a mortalidad, al igual que el metaanálisis realizado por Deng y colaboradores. (57)

En México uno de los primeros estudios en explorar la asociación fue el realizado por Carrillo-Vega, en el cual determinaron un riesgo elevado para obesidad y mortalidad por COVID-19 con un OR 1.74, IC95% 1.35-2.26. Dentro del Instituto Mexicano del Seguro Social se realizó otro estudio (2020), donde evaluaron la supervivencia y factores asociados a mortalidad, encontrando para IMC >30 un HR 1.08, IC95% 1.05-1.11.(36)(37) Los estudios realizados previamente en el país apoyan la hipótesis propuesta en este estudio, sin embargo, cuentan como principal desventaja con el origen de los datos recolectados a partir de fuentes secundarias (bases de datos) no validadas, por lo que la validez de los estudios disminuye

considerablemente, en comparación con nuestro estudio donde se procuró la validez de los datos al obtenerlos de diversas fuentes primarias de información como el expediente clínico, el certificado de defunción y el estudio epidemiológico, además de la verificación en la plataforma de registro institucional SINOLAVE.

La relación entre la obesidad y la gravedad de COVID-19 aún no se ha logrado establecer. Se han sugerido mecanismos que pueden explicar el papel de la obesidad en la patogenia de la enfermedad. Los pacientes con obesidad se asocian con una respuesta inmune deteriorada y secreción anormal de citocinas proinflamatorias como la interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). (58) Además, la obesidad produce alteraciones pulmonares fisiológicas como disminución de la capacidad residual funcional e hipoxemia. Por último, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) se expresa en el tejido adiposo y también se demostró que ECA2 tiene una alta afinidad por el virus COVID-19. (59)

La obesidad no es el único factor de riesgo de importancia en la población de estudio, dentro de los objetivos de nuestra investigación se determinó el riesgo de otras comorbilidades, principalmente enfermedades crónico-degenerativas con la mortalidad por COVID-19. Tabaquismo (84.4%), hipertensión arterial (56.6%), obesidad (41.7%), diabetes mellitus (33.8%), enfermedad coronaria (11.1%), asma (9%), falla cardíaca (6.9%), cáncer (6%), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (5.4%), enfermedad renal crónica (5%), VIH (0.8%) son de las principales comorbilidades encontradas en los pacientes con COVID-19. (14) En el presente estudio se encontró una frecuencia para diabetes mellitus 31.2%, hipertensión arterial 40.3%, enfermedad cardíaca 5.1%, enfermedad renal 3.2%, enfermedad hepática 1.8%, enfermedad pulmonar 6.6%, VIH/SIDA 0.6%, cáncer 0.7% y dislipidemia 4.3%. El porcentaje de frecuencia en nuestro estudio es similar a estudios realizados previamente, cabe mencionar que la prevalencia encontrada para estas enfermedades en la población incluida difiere considerablemente de las prevalencias encontradas en la población general, esto se debe a un sesgo de selección de los participantes, ya que solo se incluyeron pacientes hospitalizados en nuestro estudio.

Petrilli y colaboradores evaluaron los factores de riesgo asociados a severidad de la enfermedad por COVID-19, definiendo severidad como hospitalización, requerimiento de ventilación mecánica, ingreso a terapia intensiva y muerte; dentro de sus hallazgos encontraron un OR 3.07 (IC95% 1.78-5.52) para enfermedad renal crónica, en comparación con un HRa 1.77 (IC95% 1.16-2.17) obtenido en nuestro estudio, esto para el modelo 1 (ajustado por edad y sexo); si bien se observa riesgo en ambos, en el estudio realizado por Petrilli no se realizó ningún ajuste de las variables de interés. Otro de los factores de riesgo evaluados en el estudio previamente mencionado es diabetes mellitus, donde los autores obtuvieron un OR 2.81 (IC95% 2.14-3.72), en un análisis bivariado, sin ajuste por variables confusoras; mientras que en nuestro estudio encontramos un HRa 1.16 (IC95% 0.94-1.42), ajustado por edad y sexo, donde no encontramos asociación significativa con mortalidad por COVID-19. En el estudio de Petrilli se encontró riesgo para falla cardíaca con un OR 4.29 (IC95% 1.89-11.18), en nuestro estudio se clasificó la variable como enfermedad cardíaca de cualquier tipo, donde encontramos un HRa 1.31 (IC95% 0.90-1.92), sin asociación significativa. Como se mencionó previamente, la principal limitación del estudio realizado en Estados Unidos es la falta de ajuste por variables confusoras. (30)

Un estudio realizado en China exploró los factores de riesgo asociados a mortalidad por COVID-19, dentro de sus hallazgos reportaron un OR de 1.14 (IC95% 1.09–1.18) para el incremento en una unidad de la edad, para enfermedad coronaria OR 21.40 (IC95% 4.64–98.76), diabetes mellitus un OR 2.85 (IC95% 1.35–6.05) y para hipertensión arterial un OR 3.05 (IC95% 1.57–5.92), si bien todos fueron riesgos significativos, es importante mencionar que este estudio cuenta con limitaciones importantes, como el tamaño de muestra (n=191), por lo que carece de precisión y los intervalos de confianza son muy amplios. (41) Nuestro estudio al contar con una n de 1117 pacientes cuenta con adecuada precisión en las variables de interés, además, el riesgo obtenido por nosotros para la edad fue HR 1.03 (IC95% 1.02-1.04) en el aumento de una unidad, si bien se observa riesgo significativo, se deben tomar los resultados con precaución por la cercanía a la unidad, donde podría no existir riesgo importante.

Otro estudio realizado por Du RH y colaboradores encontró riesgo importante para las variables de interés de nuestro estudio como hipertensión OR 4.081 (IC95% 1.584–10.510) y enfermedad cardiovascular o cerebrovascular OR 11.059 (IC95% 4.068–30.063) en el análisis bivariado. Los autores realizaron un análisis multivariado ajustado por edad y sexo, donde solo encontraron riesgo para la variable enfermedad cardiovascular o cerebrovascular con un ORa 2.464 (IC95% 0.755–8.044), en comparación con el riesgo obtenido en nuestra investigación que tampoco fue significativo, sin embargo, los autores abordaron la variable como el conjunto de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, la principal desventaja de nuestro estudio frente a este es que no se evaluaron los riesgos para el antecedente de enfermedad cerebrovascular. (60)

Un metaanálisis realizado en Reino Unido tuvo como objetivo identificar los factores de riesgo asociados a pobre pronóstico de los pacientes con COVID-19, los autores identificaron un OR de 1.25 (IC95% 1.11-1.40) para diabetes mellitus, un OR 1.57 (IC95% 1.27-1.93) para enfermedad renal crónica, OR de 1.45 (IC95% 0.98-2.16) para enfermedad cardíaca, para enfermedad coronaria OR 2.27 (IC95% 1.23-4.17); hipertensión arterial OR 1.30 (IC95% 0.99-1.71). Dentro de las limitaciones de este estudio se encuentra el número limitado de estudios incluidos para el análisis (n=6), al tratarse de un metaanálisis el nivel de evidencia es alto y cuenta con la ventaja de incluir artículos de diferentes países. (61) Nuestro estudio encontró significancia estadística para comorbilidades únicamente en las variables de hipertensión arterial sistémica HRa 1.23 (IC95% 1.00-1.52), donde el intervalo de confianza inferior se encuentra en la unidad, por lo que debe tomarse con cautela y para enfermedad renal crónica, donde se obtuvo un HRa 1.77 (IC95% 1.16-2.71) con intervalos de confianza precisos. La evidencia científica proporcionada por el estudio descrito previamente es alta en comparación con nuestra cohorte, además de contar con una baja heterogeneidad, mientras nuestro estudio se limita a los alcances de una cohorte de tipo retrospectiva.

Este estudio tiene como principal fortaleza el análisis del riesgo para el número de comorbilidades presentes en los pacientes, así como para las diferentes

combinaciones de comorbilidades. Se obtuvo un HR para una o dos comorbilidades de 1.39 (1.11-1.75) y para 3 o más comorbilidades un HR 2.04 (IC95% 1.51-2.74), con riesgos significativos, sin embargo, no se realizó análisis multivariado. Otros estudios realizaron la determinación del riesgo para el número de comorbilidades, dentro de los más relevantes se encuentra el realizado por Kammar-García en México, quienes encontraron riesgo para una comorbilidad con un HR 1.08 (0.9-1.3), para dos comorbilidades HR 1.5 (1.3-1.8) y para más de tres comorbilidades HR 1.7 (1.4-2.04), lo que permite concluir que el número de comorbilidades está asociado a mortalidad por COVID-19 con un gradiente biológico. (40) Sin embargo, no se han encontrado estudios dentro de la literatura internacional que exploren esta asociación, esto puede deberse a que la población mexicana es propensa a la comorbilidad múltiple en comparación con otras poblaciones. El presente estudio posee ventaja sobre el previo realizado ya que se realizó con datos validados y extraídos de fuentes primarias, mientras que el previo fue a partir de bases de datos no validadas.

No se encontró evidencia existente que explore la asociación entre las combinaciones de comorbilidades de la población con el riesgo de morir por COVID-19. Se realizó una codificación geométrica para determinar las 21 combinaciones de comorbilidades posibles en los pacientes de estudio, de las cuales se encontró riesgo para las siguientes: obesidad más enfermedad cardíaca con HR 2.63 (IC95% 1.51-4.58), hipertensión arterial más diabetes mellitus con HR 1.35 (IC95% 1.08-1.69), hipertensión arterial más enfermedad renal con HR 1.78 (IC95% 1.11-2.86), hipertensión arterial más enfermedad cardíaca HR 1.70 (IC95% 1.14-2.53), hipertensión arterial más enfermedad pulmonar con HR 1.82 (IC95% 1.13-2.92), diabetes mellitus más enfermedad renal con HR 1.91 (IC95% 1.16-3.16), diabetes mellitus más enfermedad cardíaca con HR 1.96 (IC95% 1.15-3.35) y diabetes mellitus más enfermedad hepática con HR 3.68 (IC95% 1.37-9.90). Donde se observa que las comorbilidades más frecuentes dentro de las combinaciones que presentaron riesgo significativo son diabetes mellitus e hipertensión arterial, las cuales presentan mayor prevalencia en la población mexicana, sin embargo, a pesar de que la obesidad presenta una prevalencia alta en nuestra población y en la

población de estudio, las combinaciones con esta comorbilidad no presentaron riesgos significativos, lo que apoya la hipótesis que descarta a la obesidad como factor directamente relacionado con la defunción por COVID-19.

En el análisis multivariado de las combinaciones de comorbilidades solo se encontró riesgo para aquellas combinaciones con enfermedad cardíaca, lo cual coincide con los resultados del análisis bivariado, así como con lo registrado en la literatura previa, donde el antecedente de enfermedad cardíaca se asocia a peor pronóstico y desenlace de la enfermedad.

En el análisis de factores asociados a mortalidad en nuestro estudio se incluyeron las variables de laboratorio, las cuales fueron abordadas en estudios previos con limitaciones importantes. Un estudio realizado en China mostró que la proteína C reactiva estaba significativamente elevada en el grupo de progresión en comparación con el grupo de mejoría (38.9 [14.3, 64.8] mg/L vs. 10.6 [1.9, 33.1] mg/L, p 0,024). La albúmina disminuyó significativamente en el grupo de progresión en comparación con el grupo de mejoría (36.62 ± 6.60 g/L vs 41.27 ± 4.55 g/L, p 0.006). No hubo diferencias significativas para el resto de las variables de laboratorio. Para el análisis multivariado se demostró que la albúmina (ORa 7.35 IC95%: 1.09-50; p 0.003) y la proteína C reactiva (ORa 10.53 IC95%: 1.22-34.70; p 0.028) fueron factores de riesgo para la progresión de la enfermedad, para el aumento en una unidad. Cabe mencionar que estos resultados se deben tomar con cautela por la amplitud de sus intervalos de confianza. (46) Dentro de los estudios que evalúan variables de laboratorio se encuentran algunas limitaciones, principalmente la pérdida de datos, ya que no todos los pacientes contaban con perfiles de laboratorio completos.

El presente estudio contó con un buen tamaño de muestra para las variables de laboratorio, exceptuando proteína c reactiva, ferritina sérica y procalcitonina, sin embargo, para el resto de las variables de logró realizar el análisis, se decidió categorizar las variables según los puntos de corte establecidos en la literatura previa. (41)

Las variables se recolectaron de forma cuantitativa, lo que permitió determinar el riesgo en el aumento de una unidad de cada variable, así como categorizar y establecer el riesgo según los cortes propuestos. En un estudio realizado en China se encontró un riesgo para leucocitos $>10 \times 10^3/\mu\text{l}$ con OR 6.60 (IC95% 3.02–14.41), en comparación con lo obtenido en nuestro estudio con un HR 1.71 (IC95% 1.40–2.08), si bien el punto de corte establecido fue el mismo, el estudio previo contó con un tamaño de muestra limitado en comparación con nuestro estudio. El estudio de Zhou presento riesgo para variables de laboratorio como alanino aminotransferasa U/L >40 con OR 2.87 (IC95% 1.48–5.57), deshidrogenasa láctica >245 U/L con OR 45.43 (IC95% 6.10–338.44), CK U/L >185 OR 2.56 (IC95% 1.03–6.36), DD >1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ con OR 20.04 (IC95% 6.52–61.56), TP ≥ 16 segundos OR 4.62 (IC95% 1.29–16.50), Ferritina >300 $\mu\text{g}/\text{mL}$ OR 9.10 (IC95% 2.04–40.58), procalcitonina (por unidad de incremento), OR 13.75 (IC95% 1.81–104.4). (41) Nuestro estudio mejoró algunas de las limitaciones del estudio previamente mencionado, principalmente con el número de muestra mayor.

En el presente estudio se encontró riesgo significativo para todas las variables de interés en los puntos de corte establecidos, para linfocitos $\leq 0.60 \times 10^3/\mu\text{l}$ un HR 1.71 (IC95% 1.39–2.09), para neutrófilos $> 7 \times 10^3/\mu\text{l}$ un HR 2.06 (IC95% 1.65–2.58), para plaquetas $\leq 150 \times 10^3/\mu\text{l}$ un HR 1.51 (IC95% 1.12–2.03), DHL un HR 2.49 (IC95% 1.77–3.51), CK con HR > 180 U/L HR 2.30 (IC95% 1.90–2.80), DD > 255 ng/mL con HR 2.05 (IC95% 1.50–2.79), las cuales todas tuvieron resultados significativos y se determinó que se asocian con un riesgo aumentado de morir por COVID-19, cabe mencionar que estas mediciones se determinaron al ingreso del paciente, por lo que los resultados serian de utilidad en el contexto de la creación de escalas riesgo y progresión para los pacientes ingresados a hospitalización que cuenten con el perfil de laboratorio completo y cumplan con las características de los valores de corte establecidos.

Para las variables de laboratorio restantes se encontraron riesgos, sin embargo, estos no cuentan con precisión en los intervalos de confianza, debido al número de pérdidas de los valores, si bien se realizó una imputación de datos, no se aplicó a

aquellas variables con pérdidas de más del 10%, como es el caso de procalcitonina, proteína c reactiva y ferritina sérica, obteniendo los siguientes riesgos para procalcitonina > 0.5 ng/mL HR 2.10 (IC95% 1.44-3.06) ferritina sérica > 300 ng/dL HR 1.47 (IC95% 0.52-4.13), proteína c reactiva > 9 mg/L HR 3.53 (IC95% 0.84-14.72).

Estudios previos como el realizado por Wu C y colaboradores en China, midieron las variables de laboratorio que potencialmente se pensaba se asocian a defunción por COVID-19 o progresión de la enfermedad, dentro de su análisis multivariado encontraron que el nivel de neutrófilos confiere riesgo con HRa 1.08 (IC95% 1.01-1.17), bilirrubina total con HRa 1.07 (IC95% 1.02-1.12), DHL con HRa 1.30 (IC95% 1.11-1.52) y DD con HRa 1.02 (IC95% 1.01-1.04). Para el resto de las variables no encontraron asociaciones significativas en el modelo multivariado. (42)

Nuestro estudio determino un riesgo en el análisis multivariado para leucocitos > 10 x10³/μl con HRa 1.73 (IC95% 1.42-2.10), linfocitos ≤ 0.60 x10³/μl un HRa 1.43 (IC95% 1.16-1.76), neutrófilos > 7 x10³/μl con HRa 2.00 (IC95% 1.59-2.50), deshidrogenasa láctica >300 U/L HRa 2.60 (IC95% 1.84-3.66), CK >180 U/L con HRa 2.32 (IC95% 1.89-2.84) y dímero D >255 ng/mL con HRa 1.83 (IC95% 1.34-2.50). Este estudio es hasta donde se conoce el primero en valorar el riesgo de los parámetros de laboratorio al ingreso de los pacientes con mortalidad por COVID-19, con un tamaño de muestra grande y con valores validados directamente en sistema de registro de laboratorio de un hospital de tercer nivel, por lo que la validez de los resultados en una de las principales fortalezas, así como la precisión en los intervalos de confianza por el tamaño de muestra utilizado, exceptuando variables como PCR, procalcitonina y ferritina sérica en las que no se pudo asegurar un tamaño de muestra mayor de 300 participantes.

El presente estudio cuenta con fortalezas importantes en su diseño y en análisis de la información que respaldan la calidad de los resultados obtenidos. El primer punto que destacar es el diseño del estudio, al tratarse de una cohorte permite el

seguimiento de los pacientes desde el inicio de síntomas que se determinó como el inicio del seguimiento hasta el egreso, por defunción o mejoría. La realización del estudio en un tercer nivel de atención y hospital de referencia para casos COVID-19 permitió la captación de mayor número de participantes al ser una unidad concentradora al principio de la pandemia, con un tamaño de muestra mayor en comparación con estudios previos realizados en una sola unidad médica. La obtención de los datos para en análisis es otra ventaja para el presente estudio, puesto que, al obtener la información a partir de fuentes como el expediente clínico y certificado de defunción, nos permitió obtener datos validados, principalmente en la recolección de las variables principales del estudio, en contraste con estudios previos, que si bien contaban con tamaños de muestra grandes, no contaban con datos validados y en muchos casos no se pudo obtener la variable independiente principal por medio de la medición del IMC, solo se obtuvo como variable dicotómica (obesidad si/obesidad no), limitación que nuestro estudio pudo solventar gracias a la recolección de peso y talla del expediente clínico, más específicamente a través de la nota de valoración al ingreso, lo que permitió el cálculo del IMC y su posterior clasificación.

Los parámetros de laboratorio se recolectaron directamente de los registros electrónicos del laboratorio del Hospital de Infectología para cada uno de los participantes ingresados al estudio, la captura de la información de laboratorio, junto con la validación de estos fue realizada por una sola persona (investigador asociado), mismo que cuenta con conocimiento médico, lo que evito errores en la interpretación de los parámetros o en la captura en el instrumento de recolección de datos.

Dentro de las limitaciones de este estudio destaca el diseño retrospectivo del estudio, aun tratándose de una cohorte, al no poder dar seguimiento prospectivo a los pacientes se pierde información valiosa, sobre todo en los referente a la atención clínica recibida durante su estancia hospitalaria. Otra limitación importante fue la perdida de información, no se pudo realizar la revisión de más de 150 casos por la falta de expedientes en archivo del Hospital de Infectología, si bien se logró un buen

tamaño de muestra. La mayoría de estos casos perdidos fueron secundarios al error en el ingreso de los datos personales de los pacientes, se registraron casos como no derechohabientes, mismos que posteriormente se corroboraron como derechohabientes, al momento de realizar la actualización o cambio de expediente se extraviaron en archivo clínico.

La determinación de la variable independiente principal se realizó a través del registro de peso y talla, posteriormente se realizó el cálculo de IMC para su categorización en bajo peso, normopeso, sobrepeso y obesidad, sin embargo, existe la posibilidad de un sesgo de información no diferencial. Como parte del plan de atención a los pacientes sospechosos de COVID-19 en el Hospital de Infectología se encuentra el registro de peso y talla, a través de la medición de estos, aun así, no se descarta que a los pacientes que a su ingreso en mal estado general o necesidad de atención inmediata no se les realizó somatometría y se registró la referida por el paciente o el acompañante, dato que no se podría validar a través del expediente clínico. Si bien esta situación se presentaría en un porcentaje bajo de la muestra, no podemos asegurar cual es dicho porcentaje.

En el estudio existe un sesgo de selección importante, ya que solo se consideraron pacientes hospitalizados. En la literatura esta descrito para algunos estudios que han evaluado la asociación entre obesidad y mortalidad por COVID-19 el sesgo de colisión, este se presenta cuando una variable X (obesidad) interviene en una variable Y (defunción por COVID-19), pero también tiene efecto sobre una tercer variable (hospitalización), que puede influenciar el efecto presentado en la variable Y. Al seleccionar solo pacientes hospitalizados, caemos en un error sistemático, ya que la prevalencia de la variable independiente principal será mayor en la población de estudio, en comparación con la población general. Sin embargo, no se pudo evitar caer en este sesgo por que los objetivos de la investigación se orientaban a determinar el riesgo de parámetros de laboratorio, mismos que solo están presentes en aquellos pacientes que ingresaron a hospitalización, no así en pacientes ambulatorios.

Otra limitación importante fue la falta de medición de una escala de gravedad, se contaba con algunos datos para el cálculo de algunas escalas como SOFA, para evaluar el riesgo de sepsis y complicaciones intrahospitalarias de los pacientes, sin embargo, no se pudo calcular por la falta de registro de escala de Glasgow en un alto porcentaje de pacientes.

Consideramos la falta de variables de ajuste como una limitación, ya que no fue posible la creación de otro modelo ajustado por posibles confusoras, si bien se contaba con algunas variables de interés el limitado número de casos en cada una de ellas no permitió su inclusión a los modelos de ajuste.

Conclusiones

Los resultados del presente estudio revelaron que no existe asociación directa entre la obesidad y la defunción por COVID-19, sin embargo, la literatura actual indica que la obesidad está asociada a la presencia de comorbilidades como hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, enfermedad cardíaca y enfermedad renal, en las cuales si se logró demostrar una asociación independiente y directa con la defunción por COVID-19. Cabe mencionar que, si bien no se demostró la asociación entre obesidad y la muerte por la infección, se encontró una mayor proporción de personas con obesidad ingresadas a hospitalización, lo que demuestra lo descrito en estudios previos, que existe mayor probabilidad de hospitalización en pacientes con obesidad.

Dentro de las comorbilidades abordadas en este estudio, se encontró una asociación importante para hipertensión arterial y enfermedad renal, las cuales se encuentran descritas como principales factores de riesgo. Enfermedad cardíaca y diabetes mellitus presentaron riesgo, sin embargo, los intervalos de confianza cruzan la unidad, por lo que no podemos concluir que exista la asociación entre estas comorbilidades y la defunción por COVID-19.

Nuestros resultados apoyan la literatura más reciente que indica que la obesidad no se encuentra directamente relacionada con la muerte por COVID-19, sin embargo, es un factor relevante para estudiar y tomar en consideración por su alta prevalencia en la población mexicana y por su asociación con enfermedades crónico-degenerativas, en las cuales se ha descrito el riesgo para complicaciones de la enfermedad causada por SARS-CoV-2 y desenlaces fatales de la misma principalmente la muerte.

La comorbilidad múltiple juega un papel importante en el desarrollo de complicaciones, el presente estudio demostró riesgo significativo para aquellas personas con tres o más comorbilidades, en comparación con los pacientes sin comorbilidades reportadas al momento de su ingreso a hospitalización. El análisis de categorización geométrica demostró riesgo para las combinaciones de

comorbilidades más frecuentemente presentadas en la población de estudio, sin embargo, no se puede concluir si estas combinaciones presentan la misma prevalencia en la población general, por lo que este análisis carece de validez externa y amerita investigaciones más profundas y enfocadas en este objetivo.

Los parámetros de laboratorio al ingreso juegan un papel importante en el desenlace de la enfermedad, se encontró una asociación significativa en la alteración de los niveles de leucocitos, linfocitos, neutrófilos y plaquetas, así como algunos marcadores de inflamación (deshidrogenasa láctica, dímero d y procalcitonina) para la progresión de la enfermedad a defunción, se logró determinar la asociación con algunos parámetros de relevancia como ferritina sérica y proteína c reactiva, sin embargo, por la pérdida de datos en la población de estudio los resultados carecen de precisión en sus intervalos de confianza, por lo que amerita mayor investigación.

Los resultados del análisis multivariado ajustado por edad y sexo, principales variables confusoras en la asociación que se perseguía, se encontró que la obesidad se asoció con la defunción por COVID-19, sin embargo, los intervalos de confianza no fueron significativos estadísticamente, por lo que este resultado deberá tomarse con precaución en su interpretación. En este análisis se determinó la asociación con enfermedades como hipertensión arterial y enfermedad renal, con intervalos de confianza precisos y significativos, no así para enfermedad cardíaca y diabetes mellitus, donde si bien el estimador puntual indica asociación, los intervalos cruzan la unidad, por lo que no podemos concluir que dicha asociación exista.

Los parámetros de laboratorio demostraron asociación significativa en el análisis multivariado para los puntos de corte establecidos, se concluye que la alteración en dichos parámetros apunta a el desenlace fatal de los pacientes con COVID-19, por lo que estos resultados deberán tomarse en consideración para la práctica clínica y los médicos tratantes y así determinar la conducta a seguir con estos pacientes. Se propone establecer escalas de gravedad en un futuro en base a estos parámetros de laboratorio.

Referencias bibliográficas

1. Cheng C, Guzman-cottrill J, Dhindsa J, Duggal A, Jain MK. Last updated April 30, 2020 at 10:00 AM EDT and posted online at www.idsociety.org/COVID19guidelines/ip. Please check website for most updated version of these guidelines. 2020; Available from: www.idsociety.org/COVID19guidelines/ip
2. Ren LL, Wang YM, Wu ZQ, Xiang ZC, Guo L, Xu T, et al. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chin Med J (Engl)* [Internet]. 2020 May 5 [cited 2020 Jul 25];133(9):1015–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32004165/>
3. Bogoch II, Watts A, Thomas-Bachli A, Huber C, Kraemer MUG, Khan K. Pneumonia of unknown aetiology in Wuhan, China: potential for international spread via commercial air travel. *J Travel Med* [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 25];2020:1–3. Available from: www.who.int/csr/don/
4. Coronavirus (COVID-19) frequently asked questions | CDC [Internet]. [cited 2020 Jul 25]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/faq.html>
5. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) | CDC [Internet]. [cited 2020 Jul 25]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>
6. Gutiérrez-ocampo E, Villamizar-peña R, Holguin-rivera Y, Franco-paredes C, Henao-martinez AF, Paniz-mondolfi A, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020;34 (January).
7. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan , China : a descriptive study. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10223):507–13. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
8. Coronavirus disease (COVID-19) Situation report - 186.

9. OMS. Coronavirus disease Situation report [Internet]. 2020. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
10. World Health Organization. COVID-19 Weekly Epidemiological Update 22. World Heal Organ [Internet]. 2021; (January): 1–3. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/weekly_epidemiological_update_22.pdf
11. COVID-19 Tablero México - CONACYT - CentroGeo - GeoInt - DataLab [Internet]. [cited 2020 Jul 25]. Available from: <https://coronavirus.gob.mx/datos/>
12. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. [cited 2021 Jan 25]. Available from: <https://covid19.who.int/>
13. V. Suárez, M. Suarez Quezada SOR y ERDJ. Epidemiología de COVID-19 en México: del 27 de febrero al 30 de abril de 2020. *Rev Clin española*. 2020;(January):19–21.
14. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *J Am Med Assoc*. 2020;10022(20):2052–9.
15. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2020; (version 5): 1–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.006>
16. Sun H, Ning R, Tao Y, Yu C, Deng X, Zhao C, et al. Risk Factors for Mortality in 244 Older Adults With COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Study. *J Am Geriatr Soc*. 2020;68(6): 19–23.
17. Zhang J, Wang X, Jia X, Li J, Hu K, Chen G, et al. Risk factors for disease

- severity , unimprovement , and mortality in COVID-19 patients in Wuhan , China. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(December 2019): 767–72.
18. 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. *Br Med J.* 2019;2 (368).
 19. Yang H-J, Zhang Y-M, Yang M, Huang X. Re: Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARSCoV-2: a prospective cohort study. *Eur Respir J.* 2020;2002439.
 20. Palaiodimos L, Kokkinidis DG, Li W, Karamanis D, Ognibene J. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metab Clin Exp.* 2020;108(January).
 21. Czernichow S, Beeker N, Rives-Lange C, Guerot E, Diehl J-L, Katsahian S, et al. Obesity doubles mortality in patients hospitalized for SARS-CoV-2 in Paris hospitals, France: a cohort study on 5795 patients. *Obesity (Silver Spring) [Internet].* 2020; 0(0). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32815621>
 22. Pettit NN, MacKenzie EL, Ridgway J, Pursell K, Ash D, Patel B, et al. Obesity is Associated with Increased Risk for Mortality Among Hospitalized Patients with COVID-19. *Obesity [Internet].* 2020 Jun 26 [cited 2020 Jul 25];oby.22941. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/oby.22941>
 23. Kuperberg SJ, Navetta-Modrov B. The Role of Obesity in the Immunopathogenesis of COVID-19 Respiratory Disease and Critical Illness. *Am J Respir Cell Mol Biol .* 2021;
 24. OMS | Obesidad [Internet]. [cited 2020 Jul 25]. Available from: <https://www.who.int/topics/obesity/es/>
 25. Louie JK, Acosta M, Samuel MC, Schechter R, Vugia DJ, Harriman K. A Novel Risk Factor for a Novel Virus : Obesity and 2009 Pandemic Influenza A (H1N1

-). Clin Infect Dis. 2011;52: 301–12.
26. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018 Presentación de resultados.
 27. Zhou Y, Chi J, Lv W, Wang Y. Obesity and diabetes as high-risk factors for severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. 2020;2019:e3377. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32588943>
 28. Ryan PM, Caplice NM. Is Adipose Tissue a Reservoir for Viral Spread , Immune Activation , and Cytokine Amplification in Coronavirus Disease 2019 ? Likely Mechanisms Involved in Poor. Obesity. 2020;28(7): 1191–4.
 29. Zhang F, Xiong Y, Wei Y, Hu Y, Wang F, Li G, et al. Obesity predisposes to the risk of higher mortality in young COVID-19 patients. *J Med Virol* [Internet]. 2020 Jun 19; jmv.26039. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.26039>
 30. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with. [cited 2020 Jul 25]; Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20057794>
 31. Cai Q, Chen F, Wang T, Luo F, Liu X, Wu Q, He Q, Wang Z LY. Obesity and COVID-19 Severity in a Designated Hospital in Shenzhen, China A total of 383 consecutively hospitalized patients with COVID. *Diabetes Care* [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 25];43: 1392–8. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc20-0576>
 32. Klang E, Kassim G, Soffer S, Freeman R, Levin MA, Reich DL. Morbid Obesity as an Independent Risk Factor for COVID-19 Mortality in Hospitalized Patients Younger than 50. *Obesity*. 2020; 0–3.
 33. Seidu S, Gillies C, Zaccardi F, Kunutsor SK, Hartmann-Boyce J, Yates | Thomas, et al. The impact of obesity on severe disease and mortality in people with SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis. *Endocrinol Diab*

- Metab [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 26];00. Available from: <https://doi.org/10.1002/edm2.176>
34. Huang Y, Lu Y, Huang Y-M, Wang M, Ling W, Sui Y, et al. Obesity in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Metab Clin Exp [Internet]*. 2020;113: 1–12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154378>
 35. Tamara A, Tahapary DL. Obesity as a predictor for a poor prognosis of COVID-19: A systematic review. *Diabetes Metabolic Syndr*. 2020; 20(April).
 36. Fernanda Carrillo-Vega MI, Salinas-Escudero G, García-Peña C, Miguel Gutiérrez-Robledo L, Parra-Rodríguez LI. Early estimation of the risk factors for hospitalization and mortality by COVID-19 in Mexico. *PLoS One [Internet]*. 2020;1–11. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238905>
 37. Murillo-Zamora E, Hernandez-Suarez CM. Survival in adult inpatients with COVID-19. *Public Health [Internet]*. 2021; 190:1–3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2020.10.029>
 38. Bello-Chavolla OY, Bahena-López JP, Antonio-Villa NE, González-Díaz A, Marquez-Salinas A, Fermín-Martínez CA, Naveja J A-SC. Predicting mortality due to SARS-CoV-2: A mechanistic score relating obesity and diabetes to COVID-19 outcomes in Mexico Omar. 2020;1–13.
 39. Ayed M, Borahmah AA, Yazdani A, Sultan A, Mossad A, Rawdhan H. Assessment of Clinical Characteristics and Mortality-Associated Factors in COVID-19 Critical Cases in Kuwait Title: Predictors of Mortality in SARS-Cov-2 Critical Care Patients.
 40. Kammar-García A, Vidal-Mayo J de J, Vera-Zertuche JM, Lazcano-Hernández M, Vera-López O, Segura-Badilla O, et al. Impact of Comorbidities in Mexican Sars-Cov-2-Positive Patients: a Retrospective Analysis in a National Cohort. *Rev Invest Clin*. 2020;72(3):151–8.
 41. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors

for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan , China: a retrospective cohort study. *Lancet* [Internet]. 2020; 395(10229): 1054–62. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)

42. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *J Am Med Assoc*. 2020; 1–10.
43. Goronzy JJ, Fang F, Cavanagh MM, Qi Q, Weyand CM. Naïve T cell maintenance and function in human aging.
44. Bonifazi M, Mei F, Skrami E, Latini LL, Amico D, Balestro E, et al. Predictors of Worse Prognosis in Young and Middle-Aged Adults Hospitalized with COVID-19 Pneumonia: A Multi-Center Italian Study (COVID-UNDER50). *J Clin Med*. 2021;10:1218.
45. Morys F, Dagher A. Poor Metabolic Health Increases COVID-19-Related Mortality in the UK Biobank Sample. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2021 Mar 25 [cited 2021 Apr 14];12. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2021.652765/full>
46. Liu W, Tao ZW, Wang L, Yuan ML, Liu K, Zhou L, et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(9):1032–8.
47. Pértegas Diaz S, Pita Fernandez S. Cálculo del tamaño muestral para la determinación de factores pronósticos. *Cad Aten Primaria*. 2002;9:30–3.
48. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud [Internet]. [cited 2021 Jan 12]. Available from: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html>
49. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.
50. Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: Results of a randomized clinical trial. *medRxiv*. 2020;

51. IDSA Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 [Internet]. [cited 2021 Oct 20]. Available from: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>
52. Hajifathalian K, Kumar S, Newberry C, Shah S, Fortune B, Krisko T, et al. Obesity is associated with worse outcomes in COVID-19: Analysis of Early Data From New York City. *Obesity*. 2020;0–2.
53. Kassir R. Risk of COVID-19 for patients with obesity. *Obes Rev* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2021 Oct 18];21(6). Available from: </pmc/articles/PMC7235532/>
54. Deng L, Zhang J, Wang M, Chen L. Obesity is associated with severe COVID-19 but not death: a dose–response meta-analysis. *Epidemiol Infect* [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 8];149. Available from: </pmc/articles/PMC8245341/>
55. Tartof SY, Qian L, Hong V, Wei R, Nadjafi RF, Fischer H, et al. Obesity and Mortality Among Patients Diagnosed With COVID-19: Results From an Integrated Health Care Organization. *Ann Intern Med*. 2020;x(x):1–10.
56. Poly TN, Islam MM, Yang HC, Lin MC, Jian W-S HM-H and JLY-C. Obesity and Mortality Among Patients Diagnosed With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med* [Internet]. 2021 [cited 2021 Apr 19];8:0–0. Available from: www.frontiersin.org
57. Zhang X, Lewis AM, Moley JR, Brestoff JR. A systematic review and meta-analysis of obesity and COVID-19 outcomes. *Sci Rep*. 2021 Dec 1;11(1):1–10.
58. Coppack SW. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proc Nutr Soc* [Internet]. 2001 Aug [cited 2021 Oct 18];60(3):349–56. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/proceedings-of-the-nutrition-society/article/proinflammatory-cytokines-and-adipose-tissue/69789CD90328A96779D501BBF294B1F3>

59. Parameswaran K, Todd DC, Soth M. Altered respiratory physiology in obesity. *Can Respir J* [Internet]. 2006 [cited 2021 Oct 18];13(4):203. Available from: [/pmc/articles/PMC2683280/](#)
60. Du RH, Liang LR, Yang CQ, Wang W, Cao TZ, Li M, et al. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARSCoV- 2: A prospective cohort study. *Eur Respir J* [Internet]. 2020;55(5). Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00524-2020>
61. Li Y, Ashcroft T, Chung A, Dighero I, Dozier M, Horne M, et al. Risk factors for poor outcomes in hospitalised COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* [Internet]. 2021 [cited 2021 Apr 19];11: 1–11. Available from: www.jogh.org

Anexos

Anexo A. Dictamen de aprobación de protocolo de investigación



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3502.
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS 18 CI 08 002 001
Registro CONDIOÉTICA CONDIOÉTICA 09 CEI 037 2017101

FECHA Martes, 21 de septiembre de 2021

H.C. MARIA DEL CARMEN SILVA ESCANILLA

PRESENTE

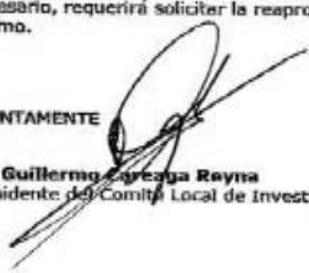
Tengo el agrado de notificarte, que el protocolo de investigación con título **OBESIDAD, OTRAS COMORBILIDADES Y PARAMETROS DE LABORATORIO ASOCIADOS A MORTALIDAD POR COVID-19 EN PACIENTES MAYORES DE 19 AÑOS, DEL HOSPITAL DE INFECTOLOGIA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2021-3502-102

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


Dr. Guillermo Arcaya Reyna
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3502

Expedir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

Anexo B. Cronograma de actividades

ACTIVIDADES	2020	2021									
		Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct
		Elaboración de protocolo de investigación	PX								
	RX										
Presentación a CVE	PX										
	RX										
Revisión y corrección del protocolo de investigación		PX	PX	PX	PX	PX	PX	PX	PX		
		RX	RX	RX	RX	RX	RX	RX	RX		
Aprobación por SIRELCIS										PX	
										RX	
Recolección de datos				PX	PX	PX	PX	PX			
				RX	RX	RX	RX	RX			
Realización de base de datos								PX			
								RX			
Análisis de datos									PX	PX	PX
									RX	RX	RX
Presentación de resultados a CVE											PX
											RX
Redacción de tesis											PX
											RX
Presentación de tesis											PX

Anexo C. Instrumento de recolección de datos



Instrumento de recolección de datos: "Obesidad y otros factores clínicos y de laboratorio asociados a mortalidad por COVID-19 en pacientes a partir de 20 años en el Hospital de Infectología de Centro Médico Nacional La Raza".



Folio

Número de seguridad social

Datos generales			
Edad	<input type="text"/>	Sexo	<input type="text"/>
Escolaridad	<input type="text"/>		
Estado civil	<input type="text"/>	Estado de residencia	<input type="text"/>
Trabajador salud	<input type="text"/>		

Antecedentes personales patológicos			
Alcoholismo	<input type="text"/>	Tabaquismo	<input type="text"/>
Uso de drogas	<input type="text"/>		
Diabetes mellitus	<input type="text"/>	Tiempo de evolución	<input type="text"/>
Hipertensión arterial	<input type="text"/>	Tiempo de evolución	<input type="text"/>
Enfermedad cardiaca	<input type="text"/>	Tiempo de evolución	<input type="text"/>
Enfermedad renal	<input type="text"/>	Tiempo de evolución	<input type="text"/>
Enfermedad hepatica	<input type="text"/>	Cáncer	<input type="text"/>
Enfermedad pulmonar	<input type="text"/>	Dislipidemia	<input type="text"/>
VIH/SIDA	<input type="text"/>	Otras comorbilidades	<input type="text"/>

Somatometria y signos vitales		Cuadro clínico	
Peso (Kg)	<input type="text"/>	Talla (m)	<input type="text"/>
Tensión arterial (mmHg)	<input type="text"/>		
Saturación O2 (%)	<input type="text"/>		
Frecuencia cardiaca (LPM)	<input type="text"/>		
Frecuencia respiratoria (RPM)	<input type="text"/>		
Temperatura (°C)	<input type="text"/>		
Inicio de síntomas	<input type="text"/>		
Tos	<input type="text"/>	Fiebre	<input type="text"/>
Cefalea	<input type="text"/>	Disnea	<input type="text"/>
Artralgias	<input type="text"/>	Mialgias	<input type="text"/>
Anosmia	<input type="text"/>	Disgeusia	<input type="text"/>
Dolor toracico	<input type="text"/>		

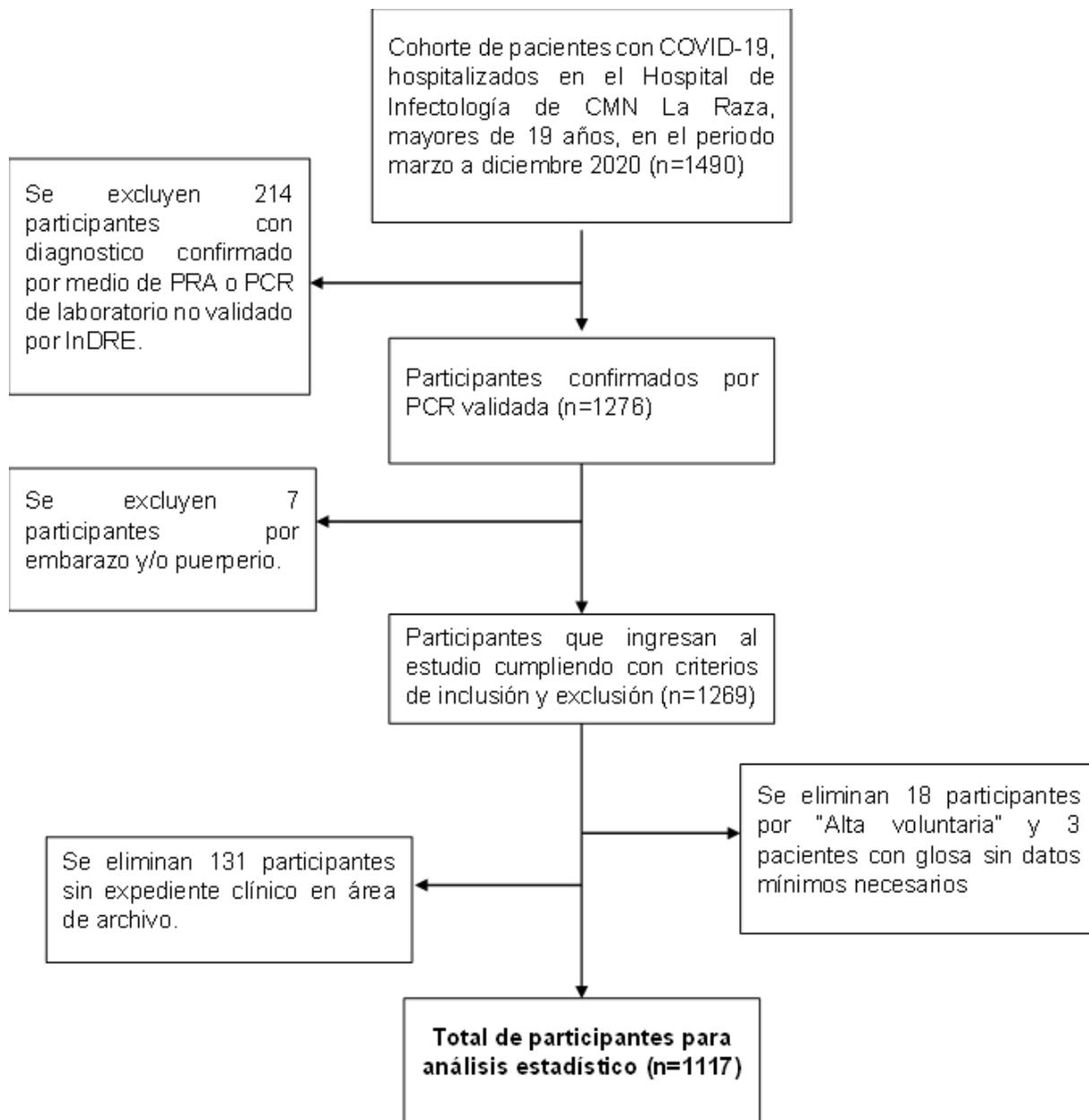
Atención médica

Ingreso hospitalización	<input type="text"/>	Ventilación mecánica invasiva	<input type="text"/>
Inicio de tratamiento	<input type="text"/>	Tratamiento antibiótico	<input type="text"/>
		Tratamiento cloroquina/hidroxicloroquina	<input type="text"/>
		Tratamiento plasma	<input type="text"/>
		Tratamiento Remdesivir	<input type="text"/>
Egreso	<input type="text"/>	Tratamiento antirretroviral	<input type="text"/>
Fecha de egreso	<input type="text"/>	Otro tratamiento	<input type="text"/>

Parametros de laboratorio al ingreso

Leucocitos ($10^3/\mu\text{L}$)	<input type="text"/>	Glucosa (mg/dL)	<input type="text"/>	Albumina (g/dL)	<input type="text"/>
Linfocitos ($10^3/\mu\text{L}$)	<input type="text"/>	Creatinina (mg/dL)	<input type="text"/>	Globulina (g/dL)	<input type="text"/>
Neutrofilos ($10^3/\mu\text{L}$)	<input type="text"/>	BUN (mg/dL)	<input type="text"/>	DHL (U/L)	<input type="text"/>
Hemoglobina (g/dL)	<input type="text"/>	Bilirrubina total (mg/dL)	<input type="text"/>	CK	<input type="text"/>
Hematocrito (%)	<input type="text"/>	ALT/TGP (U/L)	<input type="text"/>	TP (seg)	<input type="text"/>
Plaquetas ($10^3/\mu\text{L}$)	<input type="text"/>	AST/TGO (U/L)	<input type="text"/>	TTPa (seg)	<input type="text"/>
Dímero D	<input type="text"/>	Ferritina sérica	<input type="text"/>		
Procalcitonina	<input type="text"/>	Proteína C reactiva	<input type="text"/>		

Anexo D. Diagrama de selección de muestra



Anexo E. Tablas de resultados

Tabla 1

Tabla 1. Características sociodemográficas de los pacientes con infección por COVID-19 mayores de 19 años del Hospital de Infectología de Centro Médico Nacional La Raza, 2020.

Variables	Total (n=1117)	Defunción	
		Si (n=412)	No (n=705)
Edad (años), m (DS)	58 (13.69)	63.17 (12.99)	54.99 (13.18)
Sexo, núm. (%)			
Masculino	683 (61)	282 (68)	401 (57)
Femenino	434 (39)	130 (32)	304 (43)
Estado civil, núm. (%)			
Soltero	104 (9)	27 (6.60)	77 (10.90)
Casado	792 (71)	262 (63.6)	530 (75.2)
Unión libre	78 (7)	42 (10.20)	36 (5.10)
Divorciado	38 (3)	16 (3.90)	22 (3.10)
Viudo	102 (9)	64 (15.5)	38 (5.40)
Desconocido	3	1 (0.2)	2 (0.3)
Estado de residencia, núm. (%)			
Guanajuato	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0)
Guerrero	3 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.3)
Hidalgo	5 (0.4)	2 (0.5)	3 (0.4)
México	434 (38.9)	174 (42.2)	260 (36.9)
Morelos	3 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.3)
Nuevo León	2 (0.2)	0 (0)	2 (0.3)
Oaxaca	1 (0.1)	0 (0)	1 (0.1)
Querétaro	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0)
Quintana Roo	2 (0.2)	0 (0)	2 (0.3)
Veracruz	4 (0.4)	0 (0)	4 (0.6)
Campeche	4 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.4)
Ciudad de México	657 (58.8)	231 (56.1)	426 (60.4)

m (media), DS (desviación estándar).

Tabla 1. Características sociodemográficas de los pacientes con infección por COVID-19 mayores de 19 años del Hospital de Infectología de Centro Médico Nacional La Raza, 2020. (Continuación)

Variables	Total (n=1117)	Defunción	
		Si (n=412)	No (n=705)
Escolaridad, núm. (%)			
Sin estudio	103 (9.2)	71 (17.20)	32 (4.50)
Primaria	220 (19.7)	111 (26.90)	109 (15.5)
Secundaria	303 (27.1)	100 (24.30)	203 (28.8)
Preparatoria	246 (22)	59 (14.30)	187 (26.5)
Licenciatura	183 (16.4)	57 (13.80)	126 (17.90)
Posgrado	35 (3.1)	14 (3.4)	21 (3)
Desconocido	27 (2.4)	0 (0)	27 (3.8)
Ocupación, núm. (%)			
Personal de salud	99 (8.9)	21 (5.10)	78 (11.10)
Otras	1018 (91.1)	391 (94.9)	627 (88.90)

Tabla 2.1

Tabla 2.1 Características clínicas (comorbilidades) de los pacientes con infección por COVID-19 mayores de 19 años del Hospital de Infectología de Centro Médico Nacional La Raza, 2020.

Variable	Total (n=1117)	Defunción	
		Si (n=412)	No (n=705)
Comorbilidades			
Obesidad, núm. (%)	479 (42.9)	174 (42.2)	305 (43.3)
No	638 (57.1)	238 (57.8)	400 (56.7)
IMC (kg/m ²), mediana (RIC)	29 (26-32)	29 (26-32)	29 (26-32)
IMC < 19 (kg/m ²), núm. (%)	11 (1)	3 (0.7)	8 (1.1)
IMC 20-24.9 (kg/m ²), núm. (%)	190 (17)	72 (17.5)	118 (16.7)
IMC 25-29.9 (kg/m ²), núm. (%)	437 (39.1)	163 (39.6)	274 (38.9)
IMC > 30 (kg/m ²), núm. (%)	479 (42.9)	174 (42.2)	305 (43.3)
Tabaquismo, núm. (%)			
Actual	132 (11.8)	56 (13.6)	76 (10.8)
Previo	135 (12.1)	46 (11.2)	89 (12.6)
Nunca	850 (76.1)	310 (75.2)	540 (76.6)
Alcoholismo, núm. (%)			
Actual	259 (23.2)	96 (23.3)	163 (23.1)
Previo	42 (3.8)	24 (5.8)	18 (2.6)
Nunca	816 (73.1)	292 (70.9)	524 (74.3)
Uso de drogas, núm. (%)			
No	1105 (98.9)	409 (99.3)	696 (98.7)
Diabetes mellitus, núm. (%)	349 (31.2)	151 (36.7)	198 (28.1)
No	768 (68.8)	261 (63.3)	507 (71.9)
Hipertensión arterial, núm. (%)	450 (40.3)	208 (50.5)	242 (34.3)
No	667 (59.7)	204 (49.5)	463 (65.7)
Enfermedad cardiaca, núm. (%)	57 (5.1)	31 (7.5)	26 (3.7)
No	1060 (94.9)	381 (92.5)	679 (96.3)

IMC (índice de masa corporal)

Tabla 2.1 Características clínicas (comorbilidades) de los pacientes con infección por COVID-19 mayores de 19 años del Hospital de Infectología de Centro Médico Nacional La Raza, 2020. (Continuación)

Variable	Total (n=1117)	Defunción	
		Si (n=412)	No (n=705)
Enfermedad renal, núm. (%)	36 (3.2)	23 (5.6)	13 (1.8)
No	1081 (96.8)	389 (94.4)	692 (98.2)
Enfermedad hepática, núm. (%)	20 (1.8)	10 (2.4)	10 (1.4)
No	1097 (98.2)	402 (97.6)	695 (98.6)
Enfermedad pulmonar, núm. (%)	74 (6.6)	26 (6.3)	48 (6.8)
No	1043 (93.4)	386 (93.7)	657 (93.2)
VIH/SIDA, núm. (%)	7 (0.6)	1 (0.2)	6 (0.9)
No	1110 (99.4)	411 (99.8)	699 (99.1)
Cáncer, núm. (%)	8 (0.7)	5 (1.2)	3 (0.4)
No	1109 (99.3)	407 (98.8)	702 (99.6)
Dislipidemia, núm. (%)	48 (4.3)	22 (5.3)	26 (3.7)
No	1069 (95.7)	390 (94.7)	679 (96.3)
Otras comorbilidades, núm. (%)	204 (18.3)	91 (22.1)	113 (16)
No	913 (81.7)	321 (77.9)	592 (84)
Número de comorbilidades, núm. (%)			
0	412 (36.9)	116 (28.2)	296 (42)
1-2	576 (51.6)	226 (54.9)	350 (49.6)
≥ 3	129 (11.5)	70 (17)	59 (8.4)

Tabla 2.2

Tabla 2.2 Características clínicas (atención médica) de los pacientes con infección por COVID-19 mayores de 19 años del Hospital de Infectología de Centro Médico Nacional La Raza, 2020.

Variable	Total (n=1117)	Defunción	
		Si (n=412)	No (n=705)
Atención médica			
Tiempo desde inicio de síntomas a hospitalización (días), mediana (RIC)	8 (6-12)	8 (6-12)	9 (7-11)
Tiempo desde inicio de síntomas a inicio de tratamiento (días), mediana (RIC)	1 (0-7)	2 (0-7)	0 (0-7)
Tipo de tratamiento			
Antibiótico, núm. (%)	924 (82.7)	374 (90.8)	550 (78)
No	193 (17.3)	38 (9.2)	155 (22)
Cloroquina/hidroxiclороquina, núm. (%)	195 (17.5)	85 (20.6)	110 (15.6)
No	922 (82.5)	327 (79.4)	595 (84.4)
Plasma, núm. (%)	35 (3.1)	16 (3.9)	19 (2.7)
No	1082 (96.9)	396 (96.1)	686 (97.3)
Antirretrovirales, núm. (%)	746 (66.8)	266 (64.6)	480 (68.1)
No	371 (33.2)	146 (35.4)	225 (31.9)
Otro, núm. (%)	276 (24.7)	84 (20.4)	192 (27.2)
No	841 (75.3)	328 (79.6)	513 (72.8)
Ventilación mecánica invasiva, núm. (%)	275 (24.6)	264 (64.1)	11 (1.6)
No	842 (75.4)	148 (35.9)	694 (98.4)
Tiempo desde inicio de síntomas a egreso (días), mediana (RIC)	18 (15-24)	17 (13-23)	19 (15-24)
Tiempo de hospitalización (días), mediana (RIC)	9 (6-13)	8 (4-13)	9 (7-14)

RIC (Expresado con percentiles 25-75)

Tabla 2.3

Tabla 2.3 Características clínicas (cuadro clínico) de los pacientes con infección por COVID-19 mayores de 19 años del Hospital de Infectología de Centro Médico Nacional La Raza, 2020.

Variable	Total (n=1117)	Defunción	
		Si (n=412)	No (n=705)
Cuadro clínico			
Cefalea, núm. (%)	444 (39.7)	162 (39.3)	282 (40)
No	673 (60.3)	250 (60.7)	423 (60)
Tos, núm. (%)	824 (73.8)	314 (76.2)	510 (72.3)
No	293 (26.2)	98 (23.8)	195 (27.7)
Disnea, núm. (%)	991 (88.7)	396 (96.1)	595 (84.4)
No	126 (11.3)	16 (3.9)	110 (15.6)
Fiebre, núm. (%)	830 (74.3)	301 (73.1)	529 (75)
No	287 (25.7)	111 (26.9)	176 (25)
Anosmia, núm. (%)	114 (10.2)	29 (7)	85 (12.1)
No	1003 (89.8)	383 (93)	620 (87.9)
Disgeusia, núm. (%)	100 (9)	25 (6.1)	75 (10.6)
No	1017 (91)	387 (93.9)	630 (89.4)
Artralgias, núm. (%)	775 (69.4)	227 (55.1)	548 (77.7)
No	342 (30.6)	185 (44.9)	157 (22.3)
Mialgias, núm. (%)	825 (73.9)	270 (65.5)	555 (78.7)
No	292 (26.1)	142 (34.5)	150 (21.3)
Dolor torácico, núm. (%)	218 (19.5)	104 (25.2)	114 (16.2)
No	899 (80.5)	308 (74.8)	591 (83.8)

Tabla 2.4

Tabla 2.4 Características clínicas (signos vitales) de los pacientes con infección por COVID-19 mayores de 19 años del Hospital de Infectología de Centro Médico Nacional La Raza, 2020.

Variable	Total (n=1117)	Defunción	
		Si (n=412)	No (n=705)
Signos vitales			
Frecuencia respiratoria (rpm), mediana (RIC)	26 (23-30)	27 (24-32)	25 (22-28)
Frecuencia cardíaca (lpm), mediana (RIC)	101 (89-113)	103 (90-116)	100 (88-112)
PAS (mmHg), mediana (RIC)	126 (112-139)	126 (110-140)	125 (113-138)
PAD (mmHg), mediana (RIC)	77 (70-84)	74 (68-83)	78 (70-85)
Temperatura (°C), mediana (RIC)	37 (36.5-37.5)	37 (36.3-37.5)	37 (36.5-37.6)
Saturación de O ₂ (%), mediana (RIC)	82 (71-87)	74 (60-84)	84 (79-88)

PAS (presión arterial sistólica), PAD (presión arterial diastólica). RIC (Expresado con percentiles 25-75)

Tabla 3

Tabla 3. Características clínicas (combinación de comorbilidades) en pacientes con infección por COVID-19 mayores de 19 años del Hospital de Infectología de Centro Médico Nacional La Raza, 2020.

Variable	Total	Defunción	
		Si	No
Obesidad + Hipertensión arterial, núm. (%)	203 (18.2)	89 (21.6)	114 (16.2)
Obesidad + Diabetes mellitus, núm. (%)	152 (13.6)	64 (15.5)	88 (12.5)
Obesidad + Enfermedad renal, núm. (%)	13 (1.2)	9 (2.2)	4 (0.6)
Obesidad + Enfermedad cardiaca, núm. (%)	21 (1.9)	13 (3.2)	8 (1.1)
Obesidad + Enfermedad hepática, núm. (%)	12 (1.1)	6 (1.5)	6 (0.9)
Obesidad + Enfermedad pulmonar, núm. (%)	36 (3.2)	12 (2.9)	24 (3.4)
Hipertensión arterial + Diabetes mellitus, núm. (%)	216 (19.3)	102 (24.8)	114 (16.2)
Hipertensión arterial + Enfermedad renal, núm. (%)	26 (2.3)	18 (4.4)	8 (1.1)
Hipertensión arterial + Enfermedad cardiaca, núm. (%)	45 (4)	26 (6.3)	19 (2.7)
Hipertensión arterial + Enfermedad hepática, núm. (%)	8 (0.7)	4 (1)	4 (0.6)
Hipertensión arterial + Enfermedad pulmonar, núm. (%)	31 (2.8)	18 (4.4)	13 (1.8)
Diabetes mellitus + Enfermedad renal, núm. (%)	21 (1.9)	16 (3.9)	5 (0.7)
Diabetes mellitus + Enfermedad cardiaca, núm. (%)	23 (2.1)	14 (3.4)	9 (1.3)
Diabetes mellitus + Enfermedad hepática, núm. (%)	7 (0.6)	4 (1)	3 (0.4)
Diabetes mellitus + Enfermedad pulmonar, núm. (%)	22 (2)	9 (2.2)	13 (1.8)
Enfermedad renal + Enfermedad cardiaca, núm. (%)	1 (0.1)	0 (0)	1 (0.1)
Enfermedad renal + Enfermedad hepática, núm. (%)	2 (0.2)	2 (0.5)	0 (0)
Enfermedad renal + Enfermedad pulmonar, núm. (%)	2 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)
Enfermedad cardiaca + Enfermedad hepática, núm. (%)	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0)
Enfermedad cardiaca + Enfermedad pulmonar, núm. (%)	3 (0.3)	3 (0.7)	0 (0)
Enfermedad hepática + Enfermedad pulmonar, núm. (%)	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0)

Tabla 4

Tabla 4. Parámetros de laboratorio de los pacientes con infección por COVID-19 mayores de 19 años del Hospital de Infectología de Centro Médico Nacional La Raza, 2020.

Variable	Total	Defunción	
		Si	No
Leucocitos (103/ μ l), mediana (RIC)	9.20 (6.8-13.1)	11.1 (8.2-15)	8.2 (6.2-11.6)
Linfocitos (103/ μ l), mediana (RIC)	0.89 (0.61-1.24)	0.68 (0.52-0.98)	1 (0.74-1.34)
Neutrófilos (103/ μ l), mediana (RIC)	7.75 (5.26-11.56)	10.05 (7-13.7)	6.61 (4.61-10.04)
Hemoglobina (g/dL), mediana (RIC)	15.3 (14.1-16.4)	15.3 (13.9-16.5)	15.3 (14.2-16.4)
Hematocrito (%), m (DS)	50.04 (7.29)	49.79 (7.75)	50.19 (7.01)
Plaquetas (103/ μ l), mediana (RIC)	252 (195.25-324.75)	238 (188-314)	259 (203-334)
ALT (U/L), mediana (RIC)	40 (26-61)	36.5 (25-56)	41 (26-63)
AST (U/L), mediana (RIC)	41 (28-62)	45 (31-66)	39 (27-59)
Bilirrubina total (mg/dL), mediana (RIC)	0.60 (0.50-0.90)	0.7 (0.50-0.90)	0.6 (0.40-0.80)
Albúmina (g/dL), mediana (RIC)	3.3 (3-3.7)	3.2 (2.9-3.5)	3.4 (3.1-3.7)
Globulina (mg/dL), mediana (RIC)	2.9 (2.7-3.2)	2.9 (2.6-3.2)	3 (2.7-3.2)

m (media), DS (desviación estándar), ALT (alanino aminotransferasa), AST (aspartato aminotransferasa), RIC (Expresado con percentiles 25-75)

Tabla 4. Parámetros de laboratorio de los pacientes con infección por COVID-19 mayores de 19 años del Hospital de Infectología de Centro Médico Nacional La Raza, 2020. (Continuación)

Variable	Total	Defunción	
		Si	No
DHL (U/L), mediana (RIC)	435 (312-642)	564 (407.5-783)	383 (287-537)
Creatinina (mg/dL), mediana (RIC)	0.90 (0.76-1.14)	1.05 (0.82-1.35)	0.84 (0.74-1.03)
BUN (mg/dL), mediana (RIC)	17 (12-25)	23 (16-35)	14 (11-20)
Glucosa (mg/dL), mediana (RIC)	134 (108-187.5)	153 (123.2-218.2)	124 (104-167.5)
CK (U/L), mediana (RIC)	95 (47-231)	166 (74-422)	72 (38-160)
TP (seg), mediana (RIC)	13.5 (12.3-14.8)	13.6 (12.4-14.9)	13.4 (12.3-14.7)
TTPa (seg), mediana (RIC)	31.3 (28-35.7)	30.8 (27-36)	31.5 (28.5-36)
Dímero D (ng/dL), mediana (RIC)	328.3 (195-674)	432 (163-1083)	308 (197-548)
Procalcitonina (ng/mL), mediana (RIC)	0.14 (0.05-0.38)	0.34 (0.15-1.05)	0.08 (0.04-0.22)
Ferritina sérica (ng/dL), mediana (RIC)	810.34 (514.08-1437.71)	967.20 (572.82-1675.56)	763.50 (485.58-1401)
PCR (mg/L), mediana (RIC)	84.41 (25.45-199.42)	136.74 (76.2-224.31)	61.62 (13.89-158.98)

DHL (deshidrogenasa láctica), CK (creatina cinasa), TP (tiempo de protrombina), TTPa (tiempo de tromboplastina parcial activado), PCR (proteína c reactiva), RIC (Expresado con percentiles 25-75).

Tabla 5

Tabla 5. Distribución de las características sociodemográficas, clínicas y parámetros de laboratorio por índice de masa corporal en los pacientes con infección por COVID-19 mayores de 19 años del Hospital de Infectología de Centro Médico Nacional La Raza, 2020.

Variable	IMC (Kg/m2)				p
	<19.99	20-24.99	25-29.99	≥30	
Edad (años), m (DS)	68.55 (16.05)	64.34 (14.65)	58.08 (13.27)	55.19 (12.66)	< 0.0001*
Sexo, núm. (%)					0.009
Masculino	5 (45)	121 (64)	289 (66)	268 (56)	
Femenino	6 (55)	69 (36)	148 (34)	211 (44)	
Alcoholismo, núm. (%)					0.033
Actual	2 (18.2)	36 (18.9)	110 (25.2)	111 (23.2)	
Previo	1 (9.1)	11 (5.8)	22 (5)	8 (1.7)	
Nunca	8 (72.7)	143 (75.3)	305 (69.8)	360 (75.2)	
Tabaquismo, núm. (%)					0.064
Actual	0 (0)	16 (8.4)	50 (11.4)	66 (13.8)	
Previo	3 (27.3)	29 (15.3)	58 (13.3)	45 (9.4)	
Nunca	8 (72.7)	145 (76.3)	329 (75.3)	368 (76.8)	
Enfermedad pulmonar, núm. (%)					0.499
No	10 (90.9)	177 (93.2)	414 (94.7)	442 (92.3)	
VIH/SIDA, núm. (%)					< 0.0001
No	10 (90.9)	186 (97.9)	435 (99.5)	479 (100)	
Número de comorbilidades, núm. (%)					< 0.003
0	1 (9.1)	53 (27.9)	179 (41)	179 (37.4)	
1-2	10 (90.9)	115 (60.5)	215 (49.2)	236 (49.3)	
≥ 3	0 (0)	22 (11.6)	43 (9.8)	64 (13.4)	

IMC (índice de masa corporal), m (media), DS (desviación estándar). Valor de p calculado con prueba de Chi cuadrada, *ANOVA.

Tabla 6.1

Tabla 6.1 Asociación entre variables sociodemográficas y clínicas con defunción por COVID-19 en pacientes mayores de 19 años del Hospital de Infectología de Centro Médico Nacional La Raza, 2020.

Variables	Total	Defunción		HR (IC95%)	p	
		Sí	No			
Edad (años), m (DS)	58 (13.69)	63.17 (12.99)	54.99 (13.18)	1.03	1.02-1.04	<0.0001
Sexo, núm. (%)						
Mujer	683 (61)	282 (68)	401 (57)	1		REF
Hombre	434 (39)	130 (32)	304 (43)	1.30	1.05-1.59	0.015
IMC (kg/m2), mediana (RIC)	29 (26-32)	29 (26-32)	29 (26-32)	1.01	0.98-1.02	0.608
IMC < 19 (kg/m2), núm. (%)	11 (1)	3 (0.7)	8 (1.1)	0.58	0.19-1.90	0.37
IMC 20-24.9 (kg/m2), núm. (%)	190 (17)	72 (17.5)	118 (16.7)	1		REF
IMC 25-29.9 (kg/m2), núm. (%)	437 (39.1)	163 (39.6)	274 (38.9)	1.11	0.84-1.46	0.46
IMC > 30 (kg/m2), núm. (%)	479 (42.9)	174 (42.2)	305 (43.3)	0.98	0.74-1.29	0.915
Tabaquismo, núm. (%)						
Actual	132 (11.8)	56 (13.6)	76 (10.8)	1.23	0.93-1.64	0.154
Previo	135 (12.1)	46 (11.2)	89 (12.6)	0.89	0.65-1.21	0.462
Nunca	850 (76.1)	310 (75.2)	540 (76.6)	1		REF
Alcoholismo, núm. (%)						
Actual	259 (23.2)	96 (23.3)	163 (23.1)	1.04	0.83-1.31	0.7
Previo	42 (3.8)	24 (5.8)	18 (2.6)	1.52	1.00-2.30	0.049
Nunca	816 (73.1)	292 (70.9)	524 (74.3)	1		REF

Valor de p calculado con prueba de Chi cuadrada. HR (Hazard ratio), IC95% (Intervalo de confianza al 95%), IMC (Índice de masa corporal), RIC (Expresado con percentiles 25-75).

Tabla 6.1 Asociación entre variables sociodemográficas y clínicas con defunción por COVID-19 en pacientes mayores de 19 años del Hospital de Infectología de Centro Médico Nacional La Raza, 2020. (Continuación)

Variables	Total	Defunción		HR (IC95%)	p	
		Sí	No			
Obesidad, núm. (%)	479 (42.9)	174 (42.2)	305 (43.3)	0.92	0.76-1.12	0.447
Diabetes mellitus, núm. (%)	349 (31.2)	151 (36.7)	198 (28.1)	1.29	1.06-1.58	0.011
Hipertensión arterial, núm. (%)	450 (40.3)	208 (50.5)	242 (34.3)	1.51	1.24-1.83	<0.0001
Enfermedad cardíaca, núm. (%)	57 (5.1)	31 (7.5)	26 (3.7)	1.78	1.23-2.58	0.002
Enfermedad renal, núm. (%)	36 (3.2)	23 (5.6)	13 (1.8)	1.74	1.14-2.66	0.009
Número de comorbilidades, núm. (%)						
0	412 (36.9)	116 (28.2)	296 (42)	1		REF
1-2	576 (51.6)	226 (54.9)	350 (49.6)	1.39	1.11-1.75	0.003
≥ 3	129 (11.5)	70 (17)	59 (8.4)	2.04	1.51-2.74	<0.0001
Tipo de tratamiento, núm. (%)						
Antibiótico	924 (82.7)	374 (90.8)	550 (78)	1.84	1.31-2.57	<0.0001
Cloroquina/hidroxiclороquina	195 (17.5)	85 (20.6)	110 (15.6)	1.50	1.18-1.90	0.001
Ventilación mecánica invasiva, núm. (%)	275 (24.6)	264 (64.1)	11 (1.6)	4.92	4.02-6.02	<0.0001
Tiempo desde inicio de síntomas a hospitalización (días), mediana (RIC)	8 (6-12)	8 (6-12)	9 (7-11)	0.90	0.88-0.92	<0.0001
Tiempo desde inicio de síntomas a inicio de tratamiento (días), mediana (RIC)	1 (0-7)	2 (0-7)	0 (0-7)	0.99	0.97-1.01	0.397

Valor de p calculado con prueba de Chi cuadrada. HR (Hazard ratio), IC95% (Intervalo de confianza al 95%), RIC (Expresado con percentiles 25-75).

Tabla 6.2

Tabla 6.2 Asociación entre combinación de comorbilidades con defunción por COVID-19 en pacientes mayores de 19 años del Hospital de Infectología de Centro Médico Nacional La Raza, 2020.

Variables	Total	Defunción		HR (IC95%)	p	
		Sí	No			
Obesidad + Hipertensión arterial, núm. (%)	203 (18.2)	89 (21.6)	114 (16.2)	1.16	0.92-1.47	0.203
Obesidad + Diabetes mellitus, núm. (%)	152 (13.6)	64 (15.5)	88 (12.5)	1.17	0.90-1.54	0.228
Obesidad + Enfermedad renal, núm. (%)	13 (1.2)	9 (2.2)	4 (0.6)	1.76	0.91-3.42	0.091
Obesidad + Enfermedad cardíaca, núm. (%)	21 (1.9)	13 (3.2)	8 (1.1)	2.63	1.51-4.58	0.001
Obesidad + Enfermedad hepática, núm. (%)	12 (1.1)	6 (1.5)	6 (0.9)	1.84	0.82-4.13	0.137
Obesidad + Enfermedad pulmonar, núm. (%)	36 (3.2)	12 (2.9)	24 (3.4)	1.11	0.62-1.98	0.711
Hipertensión arterial + Diabetes mellitus, núm. (%)	216 (19.3)	102 (24.8)	114 (16.2)	1.35	1.08-1.69	0.007
Hipertensión arterial + Enfermedad renal, núm. (%)	26 (2.3)	18 (4.4)	8 (1.1)	1.78	1.11-2.86	0.017
Hipertensión arterial + Enfermedad cardíaca, núm. (%)	45 (4)	26 (6.3)	19 (2.7)	1.70	1.14-2.53	0.008
Hipertensión arterial + Enfermedad hepática, núm. (%)	8 (0.7)	4 (1)	4 (0.6)	1.98	0.74-5.32	0.172
Hipertensión arterial + Enfermedad pulmonar, núm. (%)	31 (2.8)	18 (4.4)	13 (1.8)	1.82	1.13-2.92	0.013
Diabetes mellitus + Enfermedad renal, núm. (%)	21 (1.9)	16 (3.9)	5 (0.7)	1.91	1.16-3.16	0.011
Diabetes mellitus + Enfermedad cardíaca, núm. (%)	23 (2.1)	14 (3.4)	9 (1.3)	1.96	1.15-3.35	0.013
Diabetes mellitus + Enfermedad hepática, núm. (%)	7 (0.6)	4 (1)	3 (0.4)	3.68	1.37-9.90	0.01
Diabetes mellitus + Enfermedad pulmonar, núm. (%)	22 (2)	9 (2.2)	13 (1.8)	1.10	0.56-2.13	0.778

Valor de p calculado con prueba de Chi cuadrada. HR (Hazard ratio), IC95% (Intervalo de confianza al 95%).

Tabla 6.3

Tabla 6.3 Asociación entre variables de laboratorio con defunción por COVID-19 en pacientes mayores de 19 años del Hospital de Infectología de Centro Médico Nacional La Raza, 2020.

Variables	Total	Defunción		HR (IC95%)	p	
		Sí	No			
Leucocitos (103/μl), mediana (RIC)	9.20 (6.8-13.1)	11.1 (8.2-15)	8.2 (6.2-11.6)	1.003	1.001-1.007	0.047
Linfocitos (103/μl), mediana (RIC)	0.89 (0.61-1.24)	0.68 (0.52-0.98)	1 (0.74-1.34)	0.44	0.35-0.57	<0.0001
Neutrófilos (103/μl), mediana (RIC)	7.75 (5.26-11.56)	10.05 (7-13.7)	6.61 (4.61-10.04)	1.06	1.04-1.07	<0.0001
Plaquetas (103/μl), mediana (RIC)	252 (195.25-324.75)	238 (188-314)	259 (203-334)	0.997	0.996-0.998	<0.0001
AST (U/L), mediana (RIC)	41 (28-62)	45 (31-66)	39 (27-59)	0.999	0.998-1.000	0.294
Bilirrubina total (mg/dL), mediana (RIC)	0.60 (0.50-0.90)	0.7 (0.50-0.90)	0.6 (0.40-0.80)	0.98	0.94-1.01	0.33
Albúmina (g/dL), mediana (RIC)	3.3 (3-3.7)	3.2 (2.9-3.5)	3.4 (3.1-3.7)	1.10	1.05-1.17	<0.0001
Globulina (mg/dL), mediana (RIC)	2.9 (2.7-3.2)	2.9 (2.6-3.2)	3 (2.7-3.2)	0.88	0.68-1.14	0.357
DHL (U/L), mediana (RIC)	435 (312-642)	564 (407.5-783)	383 (287-537)	0.999	0.998-1.000	0.701

Valor de p calculado con prueba de Chi cuadrada. HR (Hazard ratio), IC95% (Intervalo de confianza al 95%). AST (aspartato aminotransferasa), DHL (deshidrogenasa láctica). RIC (Expresado como percentil 25-75)

Tabla 6.3 Asociación entre variables de laboratorio con defunción por COVID-19 en pacientes mayores de 19 años del Hospital de Infectología de Centro Médico Nacional La Raza, 2020. (Continuación)

Variables	Total	Defunción		HR (IC95%)	p	
		Sí	No			
Creatinina (mg/dL), mediana (RIC)	0.90 (0.76-1.14)	1.05 (0.82-1.35)	0.84 (0.74-1.03)	1.11	1.06-1.15	<0.0001
BUN (mg/dL), mediana (RIC)	17 (12-25)	23 (16-35)	14 (11-20)	1.002	1.001-1.003	<0.0001
Glucosa (mg/dL), mediana (RIC)	134 (108-187.5)	153 (123.2-218.2)	124 (104-167.5)	1.002	1.001-1.003	<0.0001
CK (U/L), mediana (RIC)	95 (47-231)	166 (74-422)	72 (38-160)	1.0002	1.0003	<0.0001
TTPa (seg), mediana (RIC)	31.3 (28-35.7)	30.8 (27-36)	31.5 (28.5-36)	1.002	1.001-1.004	0.004
Dímero D (ng/dL), mediana (RIC)	328.3 (195-674)	432 (163-1083)	308 (197-548)	1.00	0.999-1.001	0.731
Procalcitonina (ng/mL), mediana (RIC)	0.14 (0.05-0.38)	0.34 (0.15-0.50)	0.08 (0.04-0.22)	1.005	0.990-1.021	0.501
Ferritina Sérica (ng/dL), mediana (RIC)	810.34 (514.08-1437.71)	967.20 (572.82-1675.56)	763.50 (485.58-1401)	1.00009	0.999-1.0002	0.248
PCR (mg/L), mediana (RIC)	84.41 (25.45-199.42)	136.74 (76.2-224.31)	61.62 (13.89-158.98)	1.006	1.002-1.009	<0.0001

Valor de p calculado con prueba de Chi cuadrada. HR (Hazard ratio), IC95% (Intervalo de confianza al 95%). CK (creatina cinasa), TTPa (tiempo de tromboplastina parcial activado), PCR (proteína c reactiva), RIC (Expresado como percentil 25-75)

Tabla 6.4

Tabla 6.4 Asociación entre variables de laboratorio (categorizadas) con defunción por COVID-19 en pacientes mayores de 19 años del Hospital de Infectología de Centro Médico Nacional La Raza, 2020.

Variables	Total	Defunción		HR (IC95%)	p
		Sí	No		
Leucocitos, núm. (%)					
≤ 10 x103/μl	635 (56.9)	170 (41)	465 (66)	1	REF
> 10 x103/μl	481 (43.1)	242 (58.7)	239 (33.9)	1.71	1.40-2.08 <0.0001
Linfocitos, núm. (%)					
≤ 0.60 x103/μl	267 (23.9)	158 (38.3)	109 (15.5)	1.71	1.39-2.09 <0.0001
> 0.60 x103/μl	849 (76.1)	253 (61.4)	596 (84.5)	1	REF
Neutrófilos, núm. (%)					
≤ 7 x103/μl	481 (43.1)	103 (25)	378 (53.6)	1	REF
> 7 x103/μl	635 (56.9)	308 (74.8)	327 (46.4)	2.06	1.65-2.58 <0.0001
Plaquetas, núm. (%)					
≤ 150 x103/μl	107 (9.6)	49 (11.9)	58 (8.2)	1.51	1.12-2.03 0.006
> 150 x103/μl	1009 (90.4)	362 (87.9)	647 (91.8)	1	REF
DHL, núm. (%)					
≤ 300 U/L	237 (21.3)	36 (8.9)	201 (28.5)	1	REF
> 300 U/L	874 (78.7)	370 (91.1)	504 (71.5)	2.49	1.77-3.51 <0.0001

Valor de p calculado con prueba de Chi cuadrada. HR (Hazard ratio), IC95% (Intervalo de confianza al 95%).

Tabla 6.4 Asociación entre variables de laboratorio (categorizadas) con defunción por COVID-19 en pacientes mayores de 19 años del Hospital de Infectología de Centro Médico Nacional La Raza, 2020. (Continuación)

Variables	Total	Defunción		HR (IC95%)	p
		Sí	No		
CK, núm. (%)					
≤ 180 U/L	768 (73.4)	216 (58.8)	552 (81.2)	1	REF
> 180 U/L	278 (26.6)	151 (41.1)	127 (18.7)	2.30	1.90-2.80 <0.0001
Dímero D, núm. (%)					
≤ 255 ng/mL	240 (25.2)	46 (14.2)	194 (30.7)	1	REF
> 255 ng/mL	714 (74.8)	277 (85.7)	437 (69.2)	2.05	1.50-2.79 0.001
Procalcitonina núm. (%)					
≤ 0.5 ng/mL	295 (80.4)	77 (63.1)	218 (88.9)	1	REF
> 0.5 ng/mL	72 (19.6)	45 (36.8)	27 (11.1)	2.10	1.44-3.06 <0.0001
Ferritina Sérica, núm. (%)					
≤ 300 ng/dL	17 (12.5)	4 (8.9)	13 (14.3)	1	REF
> 300 ng/dL	119 (87.5)	41 (91.1)	78 (85.7)	1.47	0.52-4.13 0.46
Proteína C reactiva, núm. (%)					
≤ 9 mg/L	16 (13.5)	2 (5.1)	14 (17.5)	1	REF
> 9 mg/L	103 (86.5)	37 (94.9)	66 (82.5)	3.53	0.84-14.71 0.083

Valor de p calculado con prueba de Chi cuadrada. HR (Hazard ratio), IC95% (Intervalo de confianza al 95%).

Tabla 7

Tabla 7. Análisis multivariado para la asociación entre obesidad, otras comorbilidades y parámetros de laboratorio con defunción por COVID-19 en pacientes del Hospital de Infectología de Centro Médico La Raza, 2020.

Variables	Modelo 1			Modelo 2		
	HRa	IC 95%	p	HRa	IC 95%	p
Obesidad	1.12	0.92-1.38	0.247	1.09	0.89-1.34	0.389
Diabetes mellitus	1.16	0.94-1.42	0.153	0.97	0.77-1.24	0.862
Hipertensión arterial	1.23	1.00-1.52	0.05	1.03	0.78-1.35	0.832
Enfermedad cardiaca	1.31	0.90-1.92	0.15	1.10	0.73-1.64	0.64
Enfermedad renal	1.77	1.16-2.71	0.007	1.41	0.88-2.28	0.152
Ventilación mecánica invasiva	4.80	3.92-5.88	<0.001	4.75	3.87-5.82	<0.001
Leucocitos > 10 x103/μl	1.73	1.42-2.10	<0.001	1.77	1.45-2.16	<0.001
Linfocitos ≤ 0.60 x103/μl	1.43	1.16-1.76	0.001	1.42	1.16-1.75	0.001
Neutrófilos > 7 x103/μl	2.00	1.59-2.50	<0.001	2.00	1.60-2.51	<0.001
Plaquetas ≤ 150 x103/μl	1.25	0.92-1.69	0.139	1.21	0.90-1.64	0.198
Deshidrogenasa láctica >300 U/L	2.60	1.84-3.66	<0.001	2.62	1.86-3.69	<0.001
Creatina cinasa >180 U/L	2.32	1.89-2.84	<0.001	2.3	1.88-2.82	<0.001
Dímero D >255 ng/mL	1.83	1.34-2.50	<0.001	1.85	1.35-2.52	<0.001
Obesidad + Enfermedad cardiaca	2.67	1.53-4.64	0.001	2.22	1.25-3.95	0.006
Hipertensión arterial + Diabetes mellitus	1.14	0.91-1.44	0.243	0.92	0.69-1.21	0.554
Hipertensión arterial + Enfermedad renal	1.64	1.02-2.63	0.041	1.24	0.73-2.12	0.415
Hipertensión arterial + Enfermedad cardiaca	1.56	1.05-2.33	0.027	1.49	1.00-2.23	0.047
Diabetes mellitus + Enfermedad renal	1.65	0.99-2.73	0.051	1.24	0.70-2.17	0.453
Diabetes mellitus + Enfermedad cardiaca	1.48	0.86-2.54	0.152	1.10	0.61-1.99	0.741

Valor de p calculado con prueba de Chi cuadrada. HR (Hazard ratio), IC95% (Intervalo de confianza al 95%). Modelo 1, Ajustado por edad y sexo. Modelo 2, Ajustado por edad, sexo y número de comorbilidades.