



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

SECRETARÍA DE SALUD
SUBSECRETARÍA DE PREVENCIÓN Y PROMOCIÓN
DE LA SALUD
DIRECCIÓN GENERAL DE EPIDEMIOLOGÍA
PROGRAMA DE RESIDENCIA MÉDICA EN
EPIDEMIOLOGÍA

“FACTORES PRONÓSTICOS DE MORTALIDAD POR
COVID-19 EN POBLACIÓN ADULTA DURANTE EL 2020
EN MÉXICO”

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE MÉDICO
ESPECIALISTA EN EPIDEMIOLOGÍA

PRESENTA:

DR. DANIEL ARMANDO CARRILLO GARCÍA

DIRECTOR:

DRA. ROSAURA IDANIA GUTIÉRREZ VARGAS

ASESORES:

DRA. LAURA ALEJANDRA RAMÍREZ TIRADO

DR. CHRISTIAN ARTURO ZARAGOZA JIMÉNEZ



CIUDAD DE MÉXICO, 29 DE OCTUBRE DE 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.

LIBERACIÓN DE TESIS

TÍTULO: FACTORES PRONÓSTICOS DE MORTALIDAD POR COVID-19 EN POBLACIÓN ADULTA DURANTE EL 2020 EN MÉXICO.

ALUMNO: DR. DANIEL ARMANDO CARRILLO GARCÍA

DIRECTORA: DRA. ROSAURA IDANIA GUTIÉRREZ VARGAS

ASÉSOR: DRA. LAURA ALEJANDRA RAMÍREZ TIRADO
DR. CHRISTIAN ARTURO ZARAGOZA JIMÉNEZ

LA TESIS PRESENTADA ES LIBERADA



DR. RICARDO CORTÉS ALCALÁ

DIRECTOR GENERAL DE PROMOCIÓN DE LA SALUD Y A CARGO DEL DESPACHO DE LOS ASUNTOS DE LA DIRECCIÓN GENERAL DE EPIDEMIOLOGÍA.



DRA. ANA LUCÍA DE LA GARZA BARROSO.

DIRECTORA DE INVESTIGACIÓN OPERATIVA EPIDEMIOLÓGICA, JEFA DE ENSEÑANZA Y PROFESORA TITULAR DE LA RESIDENCIA EN EPIDEMIOLOGÍA



DRA. ROSAURA IDANIA GUTIÉRREZ VARGAS

DIRECTORA DE TESIS

MÉXICO, CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE DE 2021.

ÍNDICE

1. RESUMEN	3
2. ÍNDICE DE ILUSTRACIONES	4
3. AGRADECIMIENTOS	7
4. INTRODUCCIÓN	8
5. MARCO TEÓRICO	9
6. FACTORES PRONOSTICOS DE MORTALIDAD POR COVID-19	28
7. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	34
8. JUSTIFICACIÓN	35
9. OBJETIVO GENERAL	36
<i>6.1 Objetivos específicos</i>	36
10. MATERIAL Y MÉTODOS	37
<i>a) Tipo de diseño</i>	37
<i>b) Descripción de la población</i>	37
1. <i>Universo de estudio</i>	37
2. <i>Tamaño de la muestra</i>	37
3. <i>Criterios de selección</i>	37
<i>c) Operacionalización de las variables</i>	38
<i>d) Análisis estadístico de los datos</i>	43
11. CONSIDERACIONES ÉTICAS	44
12. RECURSOS MATERIALES, HUMANOS Y FINANCIEROS	47
<i>a) Recursos materiales</i>	47
<i>b) Recursos humanos</i>	47
<i>c) Recursos financieros</i>	47
13. RESULTADOS	48
14. DISCUSIÓN	57
15. CONCLUSIÓN	61
16. BIBLIOGRAFÍA	63
17. ANEXOS	69

1. RESUMEN

Los factores pronósticos son aquellos que predicen el curso clínico de un padecimiento una vez que la enfermedad está presente. Diversos estudios han identificado factores asociados a COVID-19 con un pronóstico desfavorable, donde se incluyen a la edad, sexo, comorbilidades y características clínicas específicas al inicio de la enfermedad. El objetivo de este estudio fue determinar los factores pronósticos asociados a la mortalidad por COVID-19 en población adulta en el 2020 con datos del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedad Respiratoria Viral (SISVER) en México.

Material y método. Se trata de un estudio de cohorte retrospectiva en población adulta con diagnóstico de COVID-19 por PCR-RT en el SISVER. El desenlace primario fue la mortalidad por COVID-19. **Análisis estadístico:** Para estimar el tamaño del efecto de diferentes factores se estimaron las razones de momios crudas y ajustadas. Se creó un modelo logístico univariado y un modelo logístico multivariado ajustado por las variables de interés y/o con significancia estadística. Aspectos éticos: La presente investigación se cataloga sin riesgo ya que se usarán datos de fuentes secundarias. Los datos personales fueron omitidos durante la investigación. **Resultados:** Las variables asociadas con una mayor mortalidad por COVID-19 fueron: edad mayor a 65 años (OR 9.48; IC 95% 9.36-9.60; $p < 0.001$), el sexo masculino (OR 1.77; IC 95% 1.75-1.79; $p < 0.001$), todas la comorbilidades excepto asma, aquellos casos que estuvieron intubados (OR 55.21; IC 95% 54.74-57.72; $p < 0.001$) o que ingresaron a UCI (OR 12.53; IC 95% 12..20-12.86; $p < 0.001$), quienes fueron clasificados con diagnóstico de neumonía (OR 24.05; IC 95% 23.73-24-37; $p < 0.001$) o con fiebre (OR 1.99; IC 95% 1.96-2.01; $p < 0.001$) o disnea (OR 16.69; IC 95% 16.44-16.94; $p < 0.001$) al momento del ingreso. Al comparar los cuatro modelos (factor comorbilidades vs factores atención médica vs factor clínica vs factores sociodemográficos) se observó que el mejor modelo para predecir los factores pronósticos de una defunción fue el modelo de la clínica. **Conclusiones:** La oportuna identificación de signos y síntomas como disnea, fiebre, neumonía aunado a características clínicas propias del caso como el pertenecer al género masculino y ser un adulto mayor incrementan el riesgo de morir.

Palabras clave. Factores pronósticos, mortalidad, comorbilidades, COVID-19.

2. ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

TABLAS

Tabla 1. Indicadores de COVID-19 en las regiones de la OMS al 31 de diciembre de 2020.

Tabla 2. Indicadores de los diez países con la mortalidad más alta por COVID-19 de la región de las Américas al 11 de diciembre de 2020.

Tabla 3. Factores Pronósticos para la mortalidad por COVID-19 en análisis multivariado

Tabla 4. Grupos de factores pronósticos propuestos de características sociodemográficas, de atención a la salud, comorbilidades y clínicas.

Tabla 5. Operacionalización de las variables.

Tabla 6. Recursos humanos

Tabla 7. Características generales de los casos y las defunciones registrados en el SISVER en 2020.

Tabla 8. Estados relacionados al embarazo y comorbilidades de los casos y las defunciones registrados en el SISVER en 2020.

Tabla 9. Desenlaces clínicos y síntomas de los casos y las defunciones registrados en el SISVER en 2020.

Tabla 10. Análisis crudo de los factores asociados con la mortalidad por COVID-19 registrados en el SISVER en 2020.

Tabla 11. Modelos multivariados de los factores pronósticos asociados con la mortalidad por COVID-19 registrados en el SISVER en 2020.

GRÁFICAS

Gráfica 1. Distribución de casos confirmados de COVID-19, por regiones de la OMS por fecha de reporte al 31 de diciembre de 2020

Gráfica 2. Distribución de defunciones de COVID-19, por regiones de la OMS por fecha de reporte al 31 de diciembre de 2020

Gráfica 3. Distribución de casos confirmados de COVID-19 en México, por fecha de inicio de síntomas al 31 de diciembre de 2020

Grafica 4. Distribución de defunciones de COVID-19 en México, por fecha de inicio de síntomas al 31 de diciembre de 2020

Gráfica 5. Distribución de defunciones de COVID-19 en México, por grupo de edad y sexo al 31 de diciembre de 2020.

Grafica 6. Comorbilidades en defunciones de COVID-19 en México, al 31 de diciembre de 2020.

Gráfica 7. Tasa de mortalidad de COVID-19 por 1,000,00 habitantes por semana epidemiológica de defunción en México, al 31 de diciembre de 2020.

Gráfica 8. Letalidad de COVID-19 por semana epidemiológica de inicio de síntomas en México al 31 de diciembre de 2020

FIGURAS

Figura 1. Estructura SARS-CoV-2

Figura 2. Población estudiada

Figura 3. Área bajo la curva, modelo de clínica

ANEXOS

Tabla suplementaria 1. Modelos multivariados de características sociodemográficas asociadas con la mortalidad por COVID-19 registrados en el SISVER en 2020.

Tabla suplementaria 2 (parte 1). Modelos multivariados de comorbilidades asociadas con la mortalidad por COVID-19 registrados en el SISVER en 2020.

Tabla suplementaria 2 (parte 2). Modelos multivariados de comorbilidades asociadas con la mortalidad por COVID-19 registrados en el SISVER en 2020.

Tabla suplementaria 3. Modelos multivariados de VARIABLES CLÍNICAS asociadas con la mortalidad por COVID-19 registrados en el SISVER en 2020.

Tabla suplementaria 4. Modelos multivariados de variables de atención en salud asociadas con la mortalidad por COVID-19 registrados en el SISVER en 2020.

Anexo 1. Cronograma de actividades

Anexo 2. Dictamen del Comité de Investigación de la Dirección General de Epidemiología

Anexo 3. Dictamen del Comité de Ética en Investigación de la Dirección General de Epidemiología

3. AGRADECIMIENTOS

A mi mamá, por el apoyo incondicional, la confianza, la paciencia, por siempre estar ahí. Todo lo que soy es gracias a ti.

A Ernesto, por empezar y terminar esta travesía juntos, por siempre motivarme a ser mejor, por estar incondicionalmente. Gracias por hacer que cada momento sea único.

A Gerardo Soto, el mejor ejemplo a seguir y pieza fundamental en esta etapa de mi vida.

A mi directora la Dra. Rosaura Gutiérrez, no tengo palabras para agradecer que haya confiado en mí. Gracias por todo su apoyo, dedicación, entrega, disposición y paciencia.

A mi amigo y maestro el Dr. Christian Zaragoza, gracias por el apoyo, los grandes consejos y sobre todo por confiar en mí desde un principio.

A mi asesora la Dra. Laura Ramírez, sin ella nunca lo hubiera logrado, gracias por su paciencia, por tantas enseñanzas y por tanto conocimiento compartido.

A mi jefa de enseñanza, la Dra. Ana de la Garza, gracias por su confianza y sobre todo por cada oportunidad que me brindó durante mi formación.

A la Dra. Nilza Rojas, por escucharme, guiarme y por tener siempre las palabras correctas.

A mi papá, por estar al pie del cañón, por confiar en mí y siempre motivarme a ser el mejor.

A mis abuelitos: Emma, Pancho y Carmen, por todo su amor y apoyo.

A todos mis compañeros residentes, agradezco por cada momento, por cada risa y por hacerme sentir en casa. A mis co-erres, me llevo una parte de cada uno de ustedes: gracias a Chio por su entrega y por siempre cuidarnos incondicionalmente, a Eve por todo lo que vivimos juntos, a Meli por cada sonrisa, a Ale mi prima por siempre estar ahí, a Martha por la compañía y las risas, a Andy por ser el mejor ejemplo, a Mike por cada buen consejo, a Ninel por su disposición y a Adolfo por motivarnos a aspirar ser mejores.

A la Dra. Santa Ceballos, por su confianza y por motivarme a dar lo mejor cada día.

A la Dra. Nohemí Colín, por todos los consejos y por cada buen momento. Gracias por darnos siempre ese voto de confianza y valorar nuestro trabajo.

A todo el personal de la Dirección General de Epidemiología por su apoyo y compromiso. Gracias a todos mis maestros por su tiempo y dedicación.

A mis maestros y amigos los brigadistas de CENAPRECE, por guiarnos y cuidarnos.

4. INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019, en Wuhan, capital de la provincia de Hubei, China, presentó un brote de neumonía de causa desconocida, responsable del Síndrome Respiratorio Agudo Severo coronavirus 2, denominando a la enfermedad ocasionada COVID-19 (por su acrónimo del inglés *coronavirus disease 2019*) (1).

Algunas teorías del origen de esta enfermedad proponen un origen zoonótico asociado a un comercio de productos del mar y animales salvajes vivos, sin embargo, las investigaciones continúan para determinar la etiología final de este virus (2).

Desde ese entonces, la COVID-19 ha desencadenado una pandemia. Asimismo, a pesar de un esfuerzo mundial de contención y de diversas medidas implementadas, la enfermedad continúa con altos niveles de trasmisión, reflejado en el número de pacientes afectados, una alta tasa de mortalidad y una alta letalidad (1, 3).

Varios estudios han reportado que existen diversos factores que aumentan el riesgo de los pacientes a tener un desenlace final fatal; de los cuales destacan: la edad mayor a 60 años, el sexo masculino y la presencia de ciertas comorbilidades (4).

Aunado a esto, las personas de más de 60 años y con una o más comorbilidades presentan una mayor susceptibilidad o bien, presentan una situación de mayor riesgo de morbilidad y mortalidad relacionada a la COVID-19 (5).

Existen varios estudios que confieren al sexo masculino y edad avanzada un mayor riesgo de ingreso a terapia Intensiva y mortalidad (2, 6). Por ejemplo, el estudio publicado en 2020 por Sisó-Almira menciona que el sexo masculino se asocia de forma independiente con la mortalidad por COVID-19 (OR 2.94; IC 95% 1.55 a 5.98) (2, 6). Por su parte, una cohorte retrospectiva en Estados Unidos de América reporta que la edad avanzada confiere un mayor riesgo de fallecer por esta enfermedad (OR 1.31; IC 95% 1.09 a 1.57, $p < 0.05$) (7).

Inclusive un estudio señala que, la presencia de estados inflamatorios crónicos, así como anomalías de la coagulación o el dato clínico de la disnea al inicio de la enfermedad, son predictores importantes de la mortalidad (8).

Algunos otros sugieren que los pacientes con antecedentes o con malignidades activas podrían tener un mayor riesgo de contraer el virus y desarrollar complicaciones más graves (5).

Sin embargo, al ser una enfermedad relativamente nueva, aún existen lagunas de conocimiento y es necesario la investigación para conocer con mayor detalle los factores asociados con un peor pronóstico clínico.

5. MARCO TEÓRICO

La Comisión de Salud Municipal de Wuhan, informó el 31 de diciembre de 2019 sobre una serie de casos de neumonía de etiología desconocida de la región homónima, provincia de Hubei en la República Popular China; identificando 27 casos, casi todos con antecedente de visita a un mercado en el centro de Wuhan (*Huanan Seafood Wholesale Market*), caracterizado por la venta mariscos y animales vivos, incluidas aves de corral y de vida silvestre. La mayoría de los casos fueron clasificados con un diagnóstico presuntivo de neumonía viral (9).

En respuesta a este brote, las autoridades Sanitarias del país implementaron algunas medidas de salud pública, incluida la vigilancia epidemiológica intensiva, investigaciones epidemiológicas y el cierre del mercado. El 5 de enero del mismo año, se notificaron 32 casos adicionales, acumulando 59 casos; además, se descartó que dicha enfermedad fuera ocasionada por agentes como los virus de influenza, adenovirus, SARS-CoV o MERS-CoV (9).

Un grupo de expertos del país identificó que el agente causante de esta enfermedad emergente era un nuevo coronavirus (10, 11), el cual fue denominado el 9 de enero de 2020, por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de este país como Coronavirus 2019 (2019-nCoV) (12, 13).

El 13 de enero el Ministerio de Salud Pública de Tailandia confirmó el primer caso de dicho padecimiento en el país y registrado fuera de China. Éste, tenía antecedente de haber viajado a Wuhan. En los días subsecuentes se notificaron casos en Japón, Estados Unidos de América, Corea del Sur y Francia (14-16).

Tras la notificación de nuevos casos de la enfermedad sin antecedente de haber visitado el mercado mayorista de Wuhan y la creciente diseminación de los mismos en nuevas provincias del país, se establece una posible transmisión de la enfermedad de persona a persona (fase 4 de la epidemia) (12, 17).

Para el día 30 de enero con 7,711 casos confirmados en China y 83 casos importados en 18 países, la Organización Mundial de la Salud (OMS) junto con el Comité de Emergencias (CE) en virtud del Reglamento Sanitario Internacional (RSI), determinaron que el brote por el nuevo coronavirus constituía una Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional (ESPII) (18).

A principios del mes de febrero, la OMS en colaboración y consulta con la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) y la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO), denominó a este padecimiento como COVID-19. A su vez, el Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV) nombró al nuevo coronavirus “SARS-CoV-2” (19).

Después de alcanzar el pico máximo de la COVID-19 y tras la implementación de medidas estrictas por parte de las autoridades, China logró controlar de manera efectiva el brote, presentando una disminución progresiva en la notificación de casos. Sin embargo, la propagación internacional a otros países y el número de casos reportados incrementaron drásticamente (17, 20).

Dadas las características propias de este virus emergente y la rápida diseminación a nivel mundial, el 11 de marzo la OMS declaró a la COVID-19 como una pandemia (21).

Situación Mundial

De acuerdo con datos publicados por la OMS, hasta el 31 de diciembre de 2020, 236 países, áreas o territorios de todo el mundo han notificado 81,474,308 casos de COVID-19, incluidas 1,798,037 defunciones. De las regiones de la OMS, la región de las Américas es la que ha notificado el mayor número de casos, seguida de Europa, Asia Sudoriental, Mediterráneo Oriental, África y Pacífico Occidental. Referente a las defunciones acumuladas, la mayoría corresponden a la región de las Américas (47.57%), seguido de Europa (34.08%) (22).

Tabla 1. Indicadores de COVID-19 en las regiones de la OMS al 31 de diciembre de 2020.

Región de la OMS	Número de países con casos	Casos acumulados	%	Defunciones acumuladas	%	Incidencia acumulada*	Tasa de mortalidad*	Letalidad (%)
África	50	1,895,467	2.33%	42,157	2.34%	2,776.46	38.24	2.22%
Américas	56	35,393,389	43.44%	855,296	47.57%	15,486.17	301.52	2.42%
Mediterráneo Oriental	22	4,910,107	6.03%	120,787	6.72%	16,381.90	183.88	2.46%
Europa	61	26,225,728	32.19%	576,721	34.08%	33,341.33	583.77	2.20%
Asia Sudoriental	10	11,961,922	14.68%	183,032	10.18%	5,282.63	44.505	1.53%
Pacífico Occidental	37	1,087,695	1.34%	20,044	1.11%	3,462.80	36.76	1.84%
Total	236	81,474,308	100.00%	1,798,037	100.00%	15,174.67	255.33	2.21%

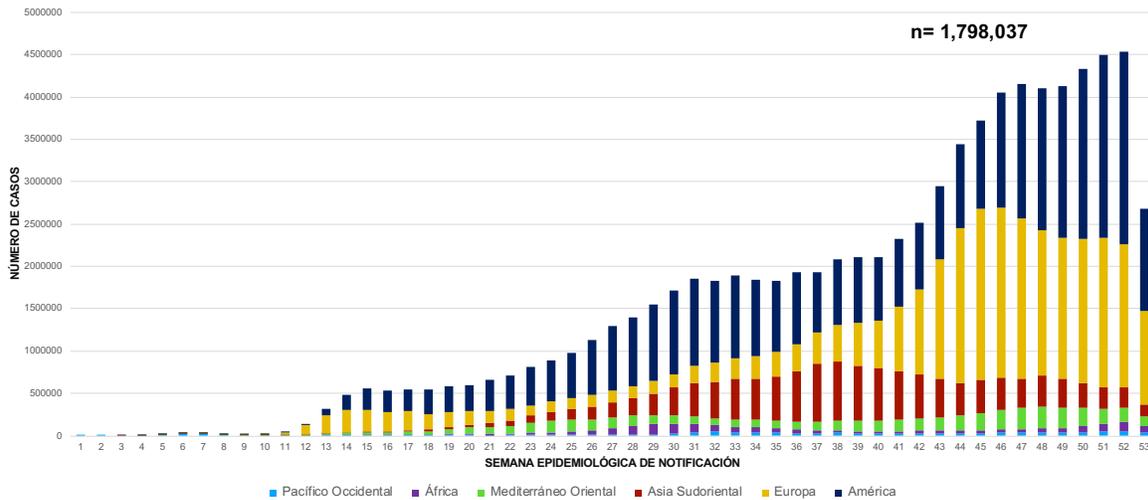
• Tasa por millón de habitantes

Fuente: OMS información actualizada al 31/12/2020

Estados Unidos de América, India, Brasil, Rusia y Reino Unido reportan el mayor número de casos a nivel global, mientras que la mayor incidencia se observa en Andorra, Montenegro, Luxemburgo, San Marino y República Checa (22).

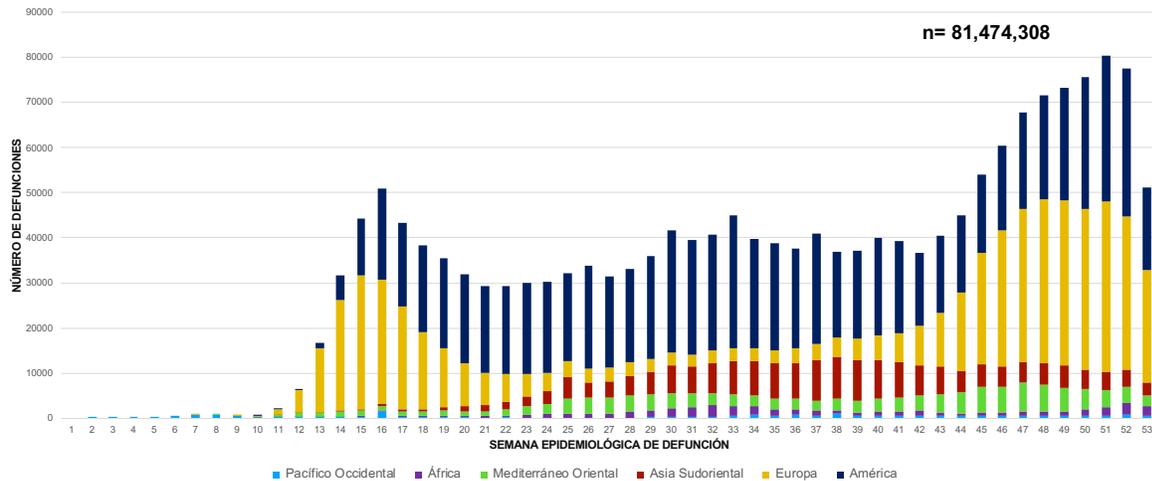
En cuanto a los países que han notificado el mayor número de defunciones, se encuentran Estados Unidos de América, Brasil, India, México e Italia; mientras que San Marino, Bélgica, Eslovenia, Bosnia y Herzegovina e Italia tienen las mayores tasas de mortalidad (22).

Gráfica 1. Distribución de casos confirmados de COVID-19, por regiones de la OMS por fecha de reporte al 31 de diciembre de 2020



Fuente: OMS información actualizada al 31/12/2020

Gráfica 2. Distribución de defunciones de COVID-19, por regiones de la OMS por fecha de reporte al 31 de diciembre de 2020



Fuente: OMS información actualizada al 31/12/2020

Situación en las Américas

El primer caso de COVID-19 en la Región de las Américas se confirmó en Estados Unidos de América el 20 de enero de 2020, seguido otro en Brasil el 26 de febrero. Desde entonces, el SARS-CoV-2 se ha propagado en 56 países, territorios y/o áreas de la región. (23)

Esta región representa la mayor proporción de casos y defunciones notificados por las seis regiones de la OMS, hasta el 31 de diciembre de 2020 concentra el 43.4% (35,393,389) del total de casos y 47.5% (855,296) del total de defunciones. Además, se ubica en segundo lugar a nivel mundial en el cálculo de letalidad (2.4%) (23).

Tabla 2. Indicadores de los diez países con la mortalidad más alta por COVID-19 de la región de las Américas al 11 de diciembre de 2020.

País	Casos acumulados	Defunciones acumuladas	Incidencia acumulada*	Tasa de Mortalidad*	Letalidad (%)
Perú	1,010,496	37,574	30,647.24	1,139.58	3.72%
Estados Unidos de América	19,346,790	335,789	58,449.05	1,014.46	1.74%
México	1,401,529	123,845	10,870.23	960.54	8.84%
Argentina	1,602,163	43,018	35,449.40	951.81	2.68%
Panamá	238,279	3,933	55,224.06	911.52	1.65%
Brasil	7,563,551	192,681	35,583.23	906.48	2.55%
Chile	605,950	16,499	31,698.23	863.09	2.72%
Colombia	1,614,822	42,620	31,736.05	837.61	2.64%
Ecuador	211,512	14,023	11,988.40	794.82	6.63%

* Tasa por millón de habitantes

Fuente: OPS información actualizada al 31/12/2020

Situación en México

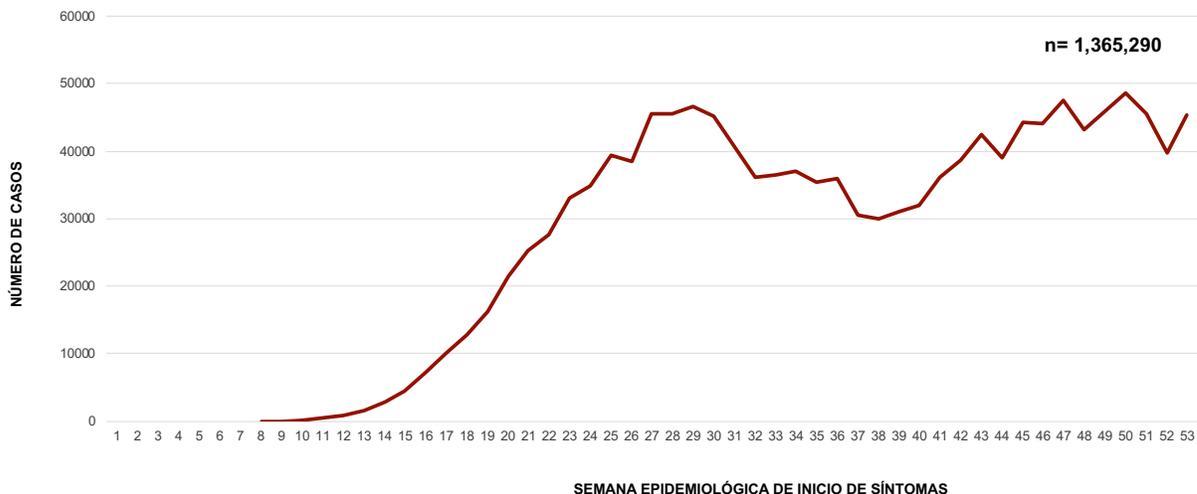
El 28 de febrero de 2020 se notificaron los dos primeros casos de COVID-19 en México, uno en la Ciudad de México y otro en Sinaloa, ambos con antecedente de contacto por viaje a Bergamo, Italia (24). Por otra parte, la primera defunción se notificó el 18 marzo en la CDMX, y cuya situación se agravó debido a las comorbilidades que presentaba (25).

Con datos del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedad Respiratoria Viral (SISVER), hasta el 31 de diciembre de 2020 en el país, se han notificado 1,426,094 casos sospechosos de COVID-19, de los cuales se han confirmado 1,365,290 y 129,548 defunciones (26). La tasa de incidencia acumulada nacional es de 10,870.23 casos por 1,000,000 de habitantes (22).*

*Información provisional hasta el cierre del año 2020 en la plataforma en línea del SISVER

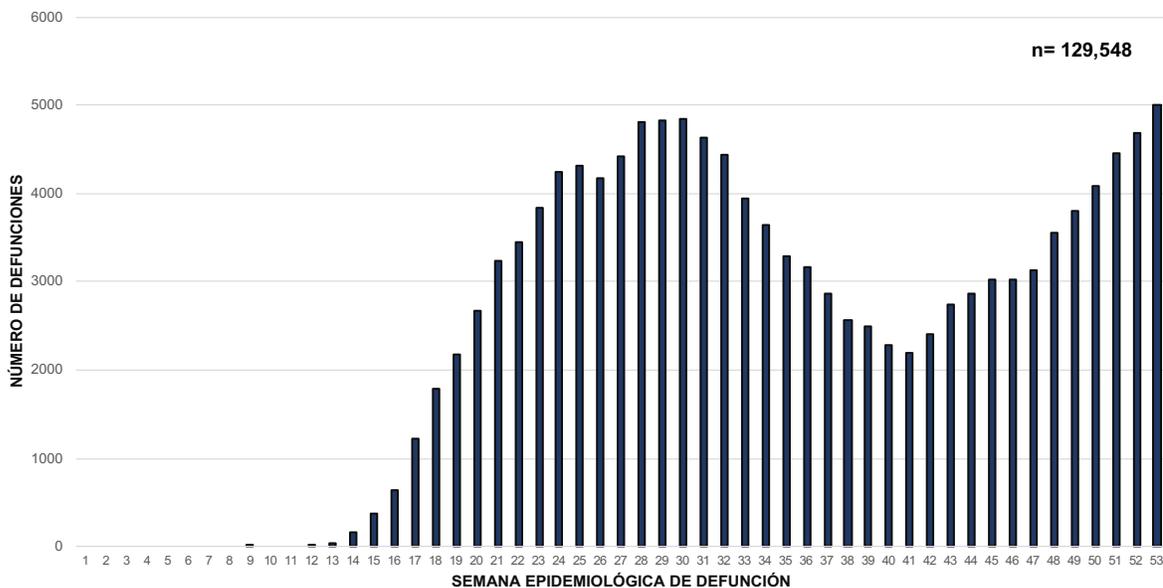
A continuación, se presentan las curvas epidémicas de casos y defunciones por COVID-19 notificadas en SISVER.

Gráfica 3. Distribución de casos confirmados de COVID-19 en México, por fecha de inicio de síntomas al 31 de diciembre de 2020



Fuente: Secretaría de Salud/ DGE/ SISVER, información actualizada al 31/12/2020

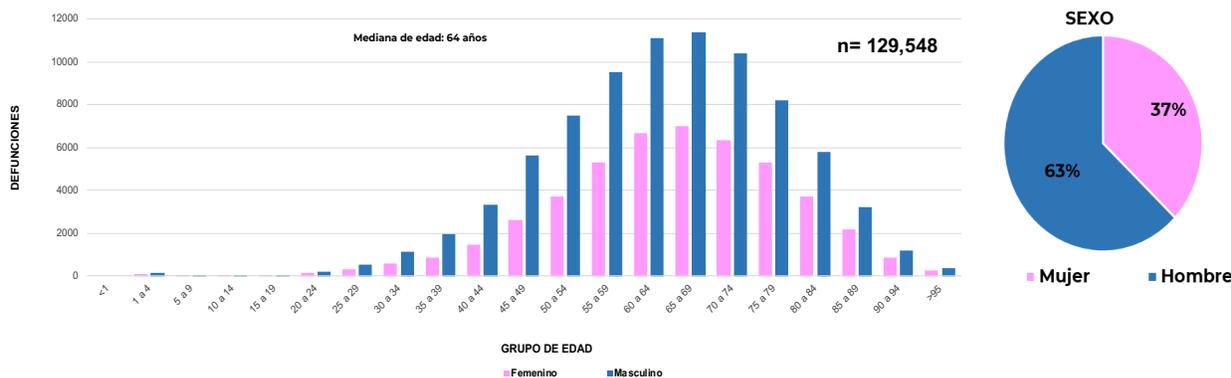
Gráfica 4. Distribución de defunciones de COVID-19 en México, por fecha de inicio de síntomas al 31 de diciembre de 2020



Fuente: Secretaría de Salud/ DGE/ SISVER, información actualizada al 31/12/2020

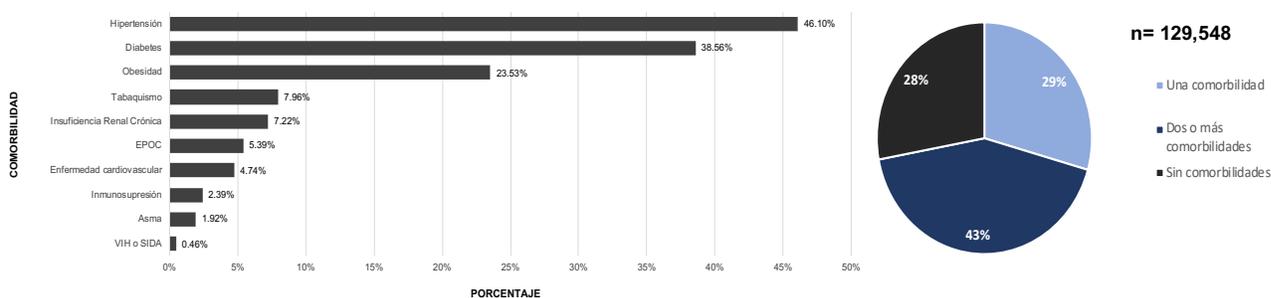
La mayor proporción defunciones se presentó en hombres (63.24%). La mediana de edad fue de 64 años y las edades en ambos sexos que registraron mayor proporción de decesos, se encuentran entre los 45 a 79 años. El grupo etario que presenta el mayor número notificaciones corresponde al de 65 a 69 años (14.2%). Respecto a las comorbilidades, las más frecuentes fueron hipertensión arterial (46.1%), diabetes (38.5%) y obesidad (25.5%), además el 43% presentaron dos o más comorbilidades.

Gráfica 5. Distribución de defunciones de COVID-19 en México, por grupo de edad y sexo al 31 de diciembre de 2020.



Fuente: Secretaría de Salud/ DGE/ SISVER, información actualizada al 31/12/2020

Gráfica 6. Comorbilidades en defunciones de COVID-19 en México, al 31 de diciembre de 2020.

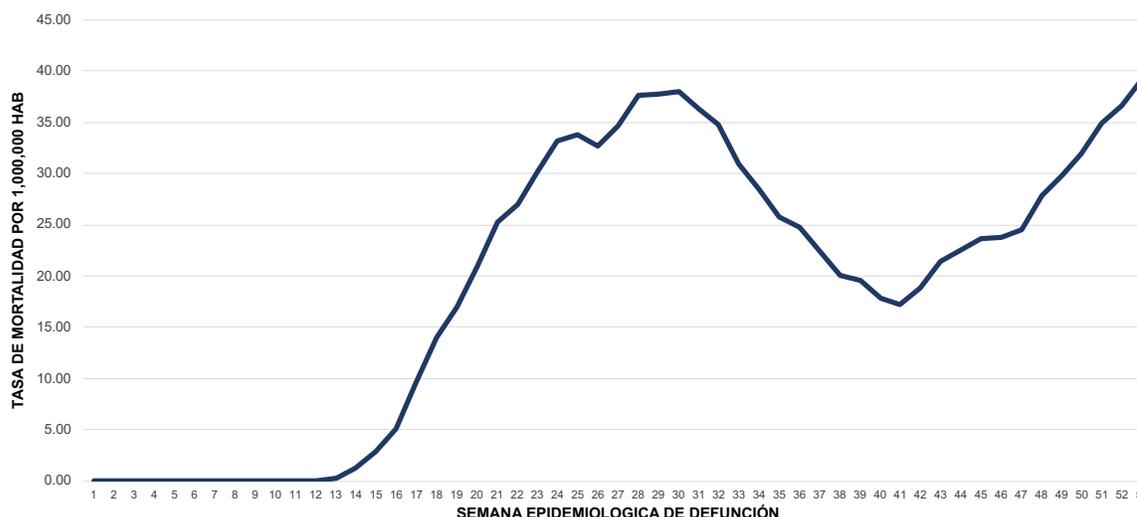


Fuente: Secretaría de Salud/ DGE/ SISVER, información actualizada al 31/12/2020

De acuerdo con la OMS, hasta el 31 de enero de 2020, México se encuentra dentro de los cinco primeros lugares en cuanto al número de defunciones acumuladas de COVID-19, solo detrás de Estados Unidos de América (335,789) y Brasil (192,681). Sin embargo, al ver la tasa de mortalidad, ocupa el puesto número 16 con 122.6 defunciones por cada 100,000 habitantes (22).

A continuación, se observa la curva epidémica de la tasa de mortalidad en México, misma que presenta dos picos importantes: el primero entre la semana 21 y 33, y el segundo aún más pronunciado a partir de la semana epidemiológica 52.

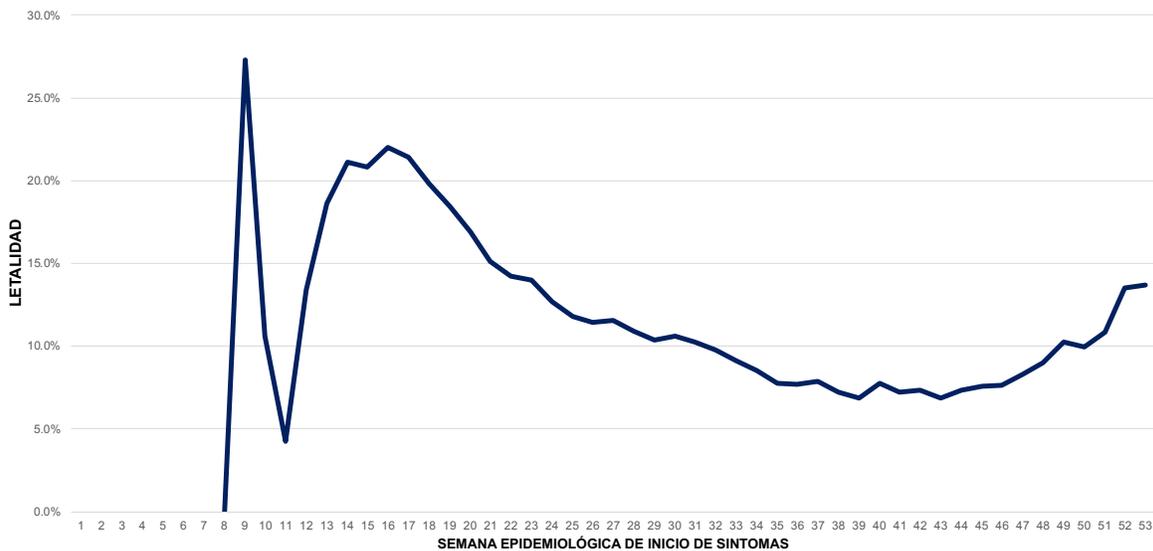
Gráfica 7. Tasa de mortalidad de COVID-19 por 1,000,00 habitantes por semana epidemiológica de defunción en México, al 31 de diciembre de 2020.



Fuente: Secretaría de Salud/ DGE/ SISVER, información actualizada al 31/12/2020

La mayor letalidad por COVID-19 en el país se observó durante los primeros meses de la pandemia, con un posterior descenso entre la semana epidemiológica 20 a 40; desde entonces este indicador ha ido incrementando hasta alcanzar un valor de 13.7% a finales de año. Esta tendencia es similar a la observada a nivel internacional, sin embargo, es superior (letalidad internacional al 31 de diciembre de 2020, 2.2%).

Gráfica 8. Letalidad de COVID-19 por semana epidemiológica de inicio de síntomas en México al 31 de diciembre de 2020



Fuente: Secretaría de Salud/ DGE/ SISVER, información actualizada al 31/12/2020

Coronavirus

Los coronavirus (orden *Nidovirales*, familia *Coronaviridae*, subfamilia *Orthocoronavirinae*) son un grupo diverso de ARN virus monocatenarios de sentido positivo con un genoma que varía de 26 a 32 kilobases (kb) de longitud, corresponden al más grande ARN virus y pueden producir enfermedades respiratorias y entéricas en humanos y algunos animales (19, 27, 28).

Se clasifican, además, en cuatro géneros de coronavirus (CoV): Alfa, Beta, Delta y Gama. El género *Betacoronavirus* se separa adicionalmente en cinco subgéneros (*Embecovirus*, *Hibecovirus*, *Merbecovirus*, *Nobecovirus* y *Sarbecovirus*) (17). Los coronavirus humanos (HCoV) se clasifican en a-CoV (HCoV-229E y NL63) y b-CoV (MERS-CoV, SARS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-OC43 y HCoV-HKU1). La mayoría de estos virus están asociados con síntomas clínicos leves, con tres notables excepciones: MERS-CoV, SARS-CoV, SARS-CoV-2 (28).

Se han identificado coronavirus en varios huéspedes aviares, así como en varios mamíferos, incluidos camellos, murciélagos, civetas, ratones, perros y gatos (27).

En los últimos 20 años se presentaron brotes importantes de enfermedad respiratoria ocasionada por nuevos coronavirus de origen zoonótico, considerados altamente patógenos y por ende de impacto para la salud pública (17). En noviembre de 2020 se registró un brote por el coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo (SARS-CoV), en Guangdong, China, el cual registró en más de 1 año alrededor de 8,000 casos y 774 defunciones en 37 países. Por otra parte, en 2012 en Arabia Saudita se identificó el coronavirus del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), con un total de 2,494 casos confirmados y 858 defunciones reportadas a la fecha (27).

SARS-CoV-2

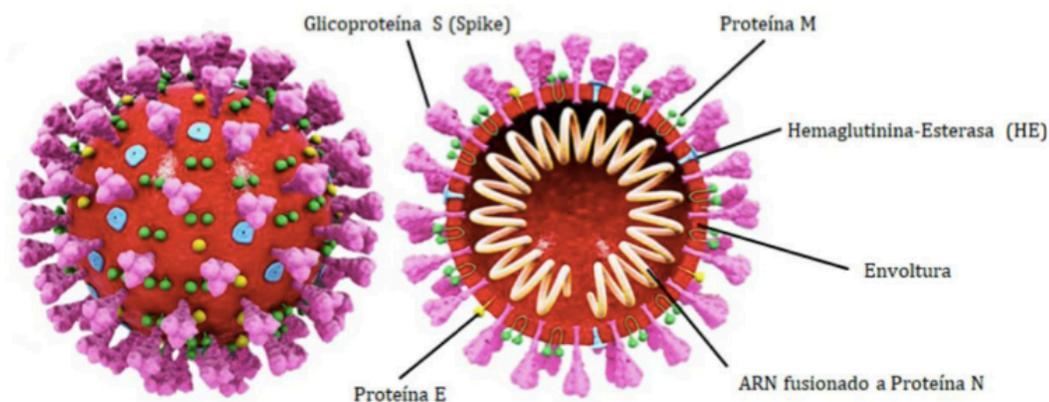
El nuevo coronavirus identificado en 2019 (SARS-CoV-2) pertenece al género *Betacoronavirus*, subgénero *Sarbecovirus*, posee un genoma de 29.9 kb, comparte una identidad en su secuencia genética del ~70 a 79% con el SARS-CoV y del 50% con MERS-CoV (17, 28).

No existe evidencia sólida sobre el origen del SARS-CoV-2. Se ha documentado una estrecha relación con dos coronavirus similares al CoV derivados de murciélago (SL-CoVZC45 y SL-CoVZXC21) (28).

El genoma de SARS-CoV-2 contiene cuatro proteínas estructurales principales: la espiga (S), la membrana (M), la envoltura (E) y la proteína nucleocápsida (N), todas las cuales están codificadas dentro del extremo 3' del genoma. La proteína S, se encarga de la unión del virus a los receptores de la superficie de la célula huésped, lo que resulta en la fusión y la posterior entrada viral. La proteína M, es la proteína más abundante y define la forma de la envoltura viral. La proteína E, es la más pequeña y participa en el ensamblaje viral y la gemación. La proteína N, es la única que se une al genoma del ARN y también está involucrada en el ensamblaje viral y la gemación. La replicación de coronavirus comienza con el apego y la entrada. La fijación del virus a la célula huésped se inicia por interacciones entre la proteína S y su receptor específico. Después de la unión al receptor, el virus entra en el citosol

de las células huésped a través de la gemación de la proteína S por una enzima proteasa, seguida de la fusión de las membranas viral y celular. El siguiente paso es la traducción del gen replicasa del ARN genómico del virión y luego la traducción y ensamblaje de los complejos replicados virales. Después de la replicación y la síntesis de ARN subgenómico, se produce la encapsulación que resulta en la formación del virus maduro. Después del montaje, los viriones son transportados a la superficie celular en vesículas y liberados por exocitosis (28).

Figura 1. Estructura SARS-CoV-2



Fuente: Tomado de Magaña C. (2020), <http://www.scielo.org.pe/pdf/rmh/v31n2/1729-214X-rmh-31-02-125.pdf>.

El SARS-CoV-2 utiliza a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) como receptor y a proteasas humanas como activadores de entrada. Además de la ACE2 humana, este virus también reconoce la ACE2 de cerdo, hurón, mono rhesus, civeta, gato, pangolín, conejo y perro, confiriendo una alta susceptibilidad a la infección (17, 28).

Transmisión

La vía de transmisión es a través del contacto con gotitas respiratorias de persona a persona; otras vías son el contacto directo con individuos infectados o el contacto con objetos y superficies contaminados. Se ha demostrado que la diseminación viral es mayor dentro de los primeros tres días desde el inicio de los síntomas. Cabe

mencionar que los casos asintomáticos pueden transmitir la enfermedad, sin embargo, se desconoce la frecuencia con la que esto ocurre (28, 29)

El virus de la COVID 19 puede sobrevivir hasta 72 horas en superficies de plástico y acero inoxidable, menos de 24 horas en superficies de cartón y menos de 4 horas en superficies de cobre (29).

Estudios publicados en junio de 2020 informaron que el número básico de reproducción (R0) para la transmisión de persona a persona del SARS-CoV en los primeros meses de pandemia osciló entre 1.4 y 2.5 (30), sin embargo estudios más recientes estiman que, actualmente el R0 oscila entre 2 y 5 (31).

Variantes SARS-CoV-2

La aparición de mutaciones se considera un evento natural y esperado. Desde la caracterización genómica inicial del SARS-CoV-2, este virus se ha dividido en diferentes grupos genéticos o clados. Diversos procesos de microevolución y presiones de selección, pueden generar mutaciones adicionales, mismas que pueden presentar diferencias al interior de cada grupo genético y por ende nuevas variantes del virus (32).

A más de un año de la identificación del SARS-CoV-2, existen alrededor de 414,575 secuencias genómicas diferentes del mismo; de ellas, tres variantes del virus son consideradas como eventos inusuales y de impacto en la salud pública global, ambas notificadas en el mes de diciembre de 2020: una en el Reino Unido e Irlanda del Norte, denominada VOC 202012/01, perteneciente al linaje B.1.1.7, otra en Sudáfrica, denominada 501Y.V2, perteneciente al linaje B.1.351 y la última identificada en Brasil como la variante P1 y perteneciente al linaje P.1 20J/501Y.V3. Por otra parte, en 2021 se identificó la variante Delta en India, denominada B.1.617.2, la cual es caracterizada por tener una mayor propagación y causar un mayor número de defunciones que las variantes antes mencionadas. (32)

Variante VOC 202012/01, linaje B.1.1.7 (Alfa).

Esta variante contiene 23 sustituciones de nucleótidos y no se encuentra relacionada filogenéticamente con el virus SARS-CoV-2 que circulaba en ese momento en el Reino Unido. Actualmente es la variante más prevalente del país (32, 33).

Se relaciona con un incremento sustancial en la transmisibilidad de la enfermedad en comparación con otras variantes. Existen controversias sobre el impacto de esta variable en la presentación de gravedad y defunciones. Estudios preliminares sugieren que podría conferir un mayor riesgo de morir en comparación con otras variantes (32, 33).

Variante 501.V2, linaje B.1.351 (Beta)

La variante de Sudáfrica presenta una mutación N501Y, misma que se encuentra en la variante del Reino Unido; sin embargo, el análisis filogenético demuestra que se trata de unas variantes diferentes (32).

Estudios preliminares, sugieren que 501.V2 se asocia con una carga viral elevada, confiriendo una mayor transmisibilidad. A la fecha la variante ha desplazado rápidamente a otros linajes circulantes en el país. No existe evidencia científica sólida acerca del impacto en la presentación de la enfermedad y defunciones en comparación con otras variantes (32).

Variante P1, linaje P.1 20J/501Y.V3 (Gamma)

Esta variante identificada en diciembre de 2020 en Manaus, estado de Amazonas, Brasil; presenta tres mutaciones en el dominio de unión al receptor de proteína de pico: K417T, E484K y N501Y.

Se sugiere que, esta variante podría conferir un posible aumento en la transmisibilidad o propensión a la reinfección del SARS-CoV-2 de los individuos. De acuerdo con un grupo de investigadores de Brasil, se ha observado un aumento en la proporción de casos de P.1 en Manaus, ya que del total de casos notificados en enero de 2021 en esta zona, el 85% corresponden a esta variante (32, 33).

Variante B.1.617.2 (Delta)

En el momento, esta es la variante más común de la COVID-19 en la mayoría de los países. La información disponible al momento sugiere que, esta variante es casi el doble de contagiosa que las variantes anteriores y puede causar una enfermedad más grave.

La OMS recomienda llevar a cabo la vigilancia epidemiológica y de laboratorio de las variantes de SARS-CoV-2, con el objetivo de identificar la circulación de las mismas y poder establecer el posible riesgo que estas representan a la salud pública (32). Las mutaciones genéticas podrían contribuir a una mayor transmisibilidad o inclusive una mayor gravedad en la presentación clínica de la enfermedad. Por lo anterior, algunas de estas variantes podrían ser consideradas como un factor de mal pronóstico para la mortalidad de COVID-19.

COVID-19

La patogénesis de la infección por SARS-CoV-2 en humanos se manifiesta desde síntomas leves hasta insuficiencia respiratoria grave; el periodo de incubación de este virus es de cinco a seis días, con un rango de uno a catorce. Alrededor del 80% de los infectados se recuperan de la enfermedad sin necesidad de tratamiento hospitalario (29). La mayoría de las infecciones en niños y adultos jóvenes son asintomáticas o con síntomas leves, mientras que las personas de mayor edad y/o con comorbilidades tienen un mayor riesgo de presentar enfermedad grave, insuficiencia respiratoria y muerte (17, 28, 29).

Los síntomas habituales son: fiebre, tos seca, cansancio, mialgias y/o artralgias y en casos graves se presenta disnea; con menor frecuencia se presentan: congestión nasal, cefalea, conjuntivitis, odinofagia, diarrea, disgeusia, anosmia, erupciones cutáneas o cambios de coloración en extremidades (29).

En México con datos del 2020, los principales síntomas de la COVID-19 registrados en su sistema de vigilancia epidemiológica son: tos y cefalea (72.9% y 72.2%, respectivamente), fiebre (63.5%) y mialgias (55.1%), en comparación con aquellos que fallecieron por esta causa, en los cuales los síntomas más frecuentes fueron disnea (81.4%), tos (69.1%) y fiebre (78.5%). En menor proporción en los casos se presentan el vómito (6.4%) y cianosis (3.0%) (34).

La rápida replicación del SARS-CoV-2 puede desencadenar una fuerte respuesta inmunitaria, ocasionando síndrome de dificultad respiratoria aguda e insuficiencia respiratoria, que se considera la principal causa de defunción en pacientes con la COVID-19. Los pacientes de mayor edad (>60 años) y aquellos con comorbilidades como enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares, diabetes, enfermedades inmunológicas, enfermedades de la coagulación, cáncer, lesión hepática o renal e infección bacteriana secundaria, tienen un mayor riesgo de desarrollar síndrome de dificultad respiratoria aguda y muerte. (17, 28, 35).

Como se ha comentado, algunos estudios coinciden en describir una tasa de mortalidad más alta entre los grupos de edad avanzada. Además, se menciona que la tasa de infección y mortalidad son más altas entre los hombres en comparación con las mujeres (36).

Hasta la fecha, no existen tratamientos eficaces para la COVID-19. A marzo de 2021, la OMS ha hecho pública la inclusión en su lista para uso en emergencias las siguientes vacunas: BNT162b2 de Pfizer, dos versiones de la vacuna AstraZeneca/Oxford, la AstraZeneca-SK Bio (República de Corea), la del Serum Institute de la India y la vacuna de Janseen–Cilag International NV de Bélgica (37, 38).

Vigilancia Epidemiológica de COVID-19 en México

La Dirección General de Epidemiología (DGE), acorde con lo establecido en la Norma Oficial Mexicana 017-SSA2-2012 para la Vigilancia Epidemiológica, refiere que todo padecimiento emergente debe ser motivo de notificación obligatoria, inmediata y aunada al pego a los estándares internacionales propuestos por la OMS. Como resultado de ello, se implementaron acciones inmediatas para la vigilancia epidemiológica de la COVID-19. De acuerdo con estas normas, esta vigilancia debe enfocarse en la detección inmediata de casos que cumplan con la definición operacional de caso sospechoso, con la finalidad de tener un panorama epidemiológico de la misma y contener la propagación del virus en la población (39, 40).

México contaba con un Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica de influenza (SISVEFLU), operando en 475 Unidades de Salud Monitoras de Influenza. Este sistema se adaptó ante la emergencia por COVID-19 para ello, incluyó a todas las unidades del país en los tres niveles de atención médica a su base de unidades notificantes con el fin de que reportarán casos sospechosos de la enfermedad respiratoria viral. Actualmente, el sistema se denomina Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedad Respiratoria Viral (SISVER).

Este modelo detecta los casos sospechosos de enfermedad respiratoria viral que cumplen con la definición operacional vigente en cualquier unidad de salud (pública o privada), utilizando un esquema de muestreo para diagnóstico por laboratorio a través de la prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (PCR-RT) o prueba antigénicas según las características clínicas del caso; 10% de los casos sospechosos con síntomas leves (ambulatorios) y al 100% de los casos sospechosos con sintomatología grave (dificultad respiratoria) y las defunciones.

La vigilancia epidemiológica para la enfermedad respiratoria viral tiene como objetivo llevar a cabo la detección oportuna de casos e identificar posibles riesgos en la población, con el fin de obtener información epidemiológica que sea utilizada en la toma de decisiones y en la implementación de medidas eficaces de prevención y que reduzcan los potenciales daños a la salud de la población (40).

Definiciones operacionales de caso

Caso sospechoso:

Persona que en los últimos 10 días haya presentado al menos uno de los siguientes signos y síntomas: tos, disnea (dato de gravedad), fiebre o cefalea*

Acompañados de al menos uno de los siguientes signos o síntomas:

- Mialgias
- Artralgias
- Odinofagia
- Escalofríos
- Dolor torácico
- Rinorrea
- Polipnea
- Anosmia
- Disgeusia
- Conjuntivitis

*En menores de cinco años, la irritabilidad puede sustituir a la cefalea.

Caso de Infección Respiratoria Aguda Grave:

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

Caso confirmado por laboratorio:

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

Diagnóstico por laboratorio

La confirmación de los casos de COVID-19, se realiza mediante pruebas específicas de laboratorio, realizadas por unidades certificadas por la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública para la Vigilancia de Enfermedad Respiratoria Viral.

El estándar de oro para la identificación de SARS-CoV-2 se realiza a través de la prueba de PCR-RT, que detecta la amplificación de ácidos nucleicos del virus. Además, existen pruebas de detección de antígeno, las cuales se basan en la detección de proteínas virales específicas de SARS-CoV-2 en la muestra, como la proteína N y las subunidades S1 o S2 de la proteína espiga y son utilizadas en casos sintomáticos.

La toma de muestra para COVID-19 debe de ser realizada por personal capacitado que utilice equipo de protección personal específico (respiradores NIOSH N95 o N100, KN95 y equivalentes; lentes con protección lateral; bata desechable de manga larga; doble par de guantes de nitrilo y zapato de seguridad). Se recomienda una muestra combinada de exudado faríngeo y nasofaríngeo con hisopos de dacrón, nylon o rayón, mismas que deberán ser colocadas en un medio de transporte viral y conservarse por máximo cinco días entre 2 y 8 °C. Otras opciones de tomas de muestras son el lavado bronquio alveolar, el aspirado traqueal, nasofaríngeo o lavado nasal y la biopsia de pulmón.

Defunción con diagnóstico confirmado por laboratorio

Persona fallecida que cumpla con la definición operacional de caso sospechoso y que cuente con diagnóstico confirmado por laboratorio de la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública reconocidos por el InDRE

De acuerdo con los Lineamientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica de Enfermedad Respiratoria Viral se deben de notificar el 100% defunciones confirmadas por COVID-19 en un periodo no mayor a 48 horas después de haber ocurrido o de haberse emitido el resultado por laboratorio; y por tratarse de una enfermedad sujeta a vigilancia epidemiológica se debe de llenar el anexo 8 correspondiente, para su ratificación o rectificación o en su caso después de la investigación epidemiológica realizar la dictaminación de la misma (40).

Factores pronósticos

El pronóstico se refiere a la estimación del riesgo de futuros acontecimientos en personas con una enfermedad o condición de salud determinada, y su relación con determinadas características actuales. El conocimiento y la identificación de la evolución de un padecimiento puede contribuir a la generación de políticas públicas encaminadas a la prevención y modificación del curso de la enfermedad (41, 42).

Es fundamental identificar las diferencias entre factores de riesgo y los factores pronósticos; los primeros, condicionan la probabilidad de presentar una enfermedad determinada, pueden estar presentes en población sana e incrementan el riesgo padecer cierta enfermedad. Su identificación es imprescindible para la prevención primaria (42).

Los factores pronósticos son aquellos que predicen el curso clínico de un padecimiento una vez que la enfermedad está presente. Su identificación es de gran interés para la prevención secundaria y terciaria. Para la estimación del riesgo, el suceso final que se busca es la presencia de cierta enfermedad; mientras que para la estimación del pronóstico la variable final como elemento de interés para

estudio puede ser: la muerte, la recurrencia del proceso, la invalidez o las complicaciones. Los estudios de cohorte, son considerados ideales para determinar factores pronósticos de algún evento de interés (42, 43).

6. FACTORES PRONOSTICOS DE MORTALIDAD POR COVID-19

La COVID-19 presenta un amplio espectro clínico, el cual va desde una infección asintomática hasta una neumonía viral grave con insuficiencia respiratoria y alta posibilidad de muerte, este padecimiento se ha asociado con altas tasas de hospitalización, ingresos en unidades de cuidados intensivos y elevadas tasas de mortalidad (44).

Estudios recientes informan que la edad avanzada se asocia con un mayor riesgo de morir por COVID-19 (1, 4, 45-47). Otro factor reportado como desfavorable pronóstico es el sexo masculino (7, 44, 48). Una cohorte retrospectiva de pacientes con COVID-19 en la ciudad de Nueva York, encontró que los principales factores asociados para la hospitalización, la necesidad de ventilación mecánica y la muerte, son la edad avanzada y el sexo masculino (44).

Se ha informado que las mujeres son menos susceptibles a la infección viral que los hombres, posiblemente debido a la protección del cromosoma X y las hormonas sexuales, que desempeñan un papel importante en la inmunidad innata y adaptativa. Al mismo tiempo, los hombres tienden a presentar estilos de vida y enfermedades subyacentes que podrían conferir un peor pronóstico (49).

Estudios retrospectivos identificaron factores de riesgo para la mortalidad en adultos mayores hospitalizados con COVID-19, encontrando que la edad avanzada y el recuento más bajo de linfocitos son factores de riesgo independientes para la mortalidad (4).

En relación con lo ya comentado algunos refieren a la edad avanzada, la presencia de estados inflamatorios crónicos, disnea al inicio de la enfermedad y anomalías de la coagulación como predictores importantes de la mortalidad (48).

Investigadores de Colombia realizaron una cohorte ambispectiva, reportando que los factores pronósticos más importantes para la mortalidad fueron tener más de 60 años, hipertensión, diabetes y cirrosis (50).

Referente a la presencia de comorbilidades, se han identificado resultados diferentes; un estudio asoció a la diabetes, la insuficiencia cardiaca congestiva y la presencia de más de dos comorbilidades con un mayor riesgo de ventilación mecánica y muerte (44). Por otra parte se menciona que la hipertensión, diabetes, enfermedades cardiovasculares y enfermedades respiratorias también podrían afectar en gran medida el pronóstico del COVID-19 (49).

Estudios informan que la diabetes mellitus y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) fueron factores de riesgo de mortalidad por COVID-19 (51). Otros encontraron que la enfermedad cardíaca, la enfermedad pulmonar crónica se asociaron de forma independiente con la mortalidad por este padecimiento (7, 52). Mientras que otros autores reportan que los estados inflamatorios crónicos y anomalías en coagulación son predictores importantes de mortalidad en pacientes con COVID-19 (45).

Algunos más refieren que la enfermedad autoinmune (53), malignidad hematológica en el momento del diagnóstico (54) la neumonía bilateral, Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETV) y tumores pulmonares son factores predictivos para la mortalidad (55).

Respecto a los signos clínicos, aquellos que presentaron disnea tenían más probabilidades de convertirse en una enfermedad crítica o incluso morir, en este estudio los pacientes con fiebre progresaron mejor que los que no tenían fiebre (49).

Una cohorte retrospectiva publicada en México en los primeros meses identificó los factores de riesgo asociados a la letalidad por COVID-19; además, se evaluó el impacto de la diabetes y la obesidad en la modificación de la letalidad a 30 días relacionada con COVID-19. Los factores asociados a una mayor letalidad

identificados fueron: edad mayor a 65 años y tener antecedente de comorbilidades como obesidad, diabetes mellitus, EPOC, inmunosupresión y enfermedad renal crónica (57).

Otro estudio publicado en México menciona que, aquellos pacientes con edad mayor a 41 años, del sexo masculino o con antecedente de comorbilidades como hipertensión, obesidad, diabetes mellitus, EPOC, inmunosupresión y enfermedad renal crónica presentan un mayor riesgo de mortalidad por COVID-19 (58).

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, los determinantes sociales pueden modificar la presentación y evolución de las enfermedades, por ende, podrían influir en el incremento de la mortalidad. Es indispensable considerar a los determinantes sociales dentro de los posibles factores pronósticos de la COVID-19 (56).

A continuación, se presenta una tabla de resumen con los principales factores pronósticos asociados a la morbilidad por COVID-19 reportados en la bibliografía.

Tabla 3. Factores Pronósticos para la mortalidad por COVID-19 en análisis multivariado

Autor, año	País	n	Tipo de estudio	Factores Pronósticos para la mortalidad por COVID-19 en análisis multivariado
Águila D. et al., 2020 (59).	España	1,086	Cohorte retrospectiva	Mortalidad: Edad avanzada (HR 2.58; IC 95% 1.23-5.38, p <0.01) Enfermedad renal crónica (HR 3.8; IC 95% 1.3- 11.43, p <0.02) Hipertensión (HR 3.45; IC 95% 1.13- 10.5, p <0.03)
Albitar O. et al., 2020 (60).	Varios	828	Transversal	Mortalidad: Edad avanzada (OR 1.07; IC 95% 1.06-1.09, p <0.001) Sexo masculino (OR, 1.60; IC 95% 1.00–2.57, p <0.049) Hipertensión (OR, 3.57; IC 95% 1.69–7.54, p <0.001) Diabetes mellitus (OR, 12.23; IC 95%, 4.12–36.27, p <0.001)
Becerra VM. et al., 2020 (61).	España	1,520	Cohorte retrospectiva	Mortalidad: Edad ≥75 (OR 3.54; IC 95% 1.76-8.38, p <0.001) Enfermedad renal crónica (OR 3.36; IC 95% 1.00-11.33, p <0.05) Demencia (OR 8.06; IC 95% 1.45-44.85, p <0.017)

Bello O., et al., 2020 (57).	México	51,633	Cohorte retrospectiva	Mortalidad: Edad avanzada > 65 años (HR 2.02; IC 95% 1.89- 2.16, p =0.001) Obesidad: (HR 1.25; IC 95% 1.17-1.34, p <0,001) Diabetes: (HR 1.34; IC 95% 1.26- 1.43, p <0,001) EPOC: (HR 1.40; IC 95% 1.23-1.59, p <0,001) Inmunosupresión: (HR 1.27; IC 95% 1.07-1.51, p <0,001) Enfermedad renal crónica: (HR 1.99; IC 95% 1.77-2.23, p <0,001)
Cheng L. et al., 2020 (62).	Wuhan, China	1,859	Cohorte prospectiva	Mortalidad: Edad avanzada (HR 1.04; IC 95% 1.03-1.06, p < 0.001) Tabaquismo (HR 1.84; IC 95% 1.17- 2.92, p <0.009) Fiebre (HR 1.32; 1.07-1.64, p <0.009)
Cheng S. et al., 2020 .	China	252	Cohorte retrospectiva	Gravedad: Disnea (OR 46.01; IC 95% 15.36-169.48, p <0.0001)
Covino M. et al., 2020 (3)	Italia	69	Cohorte retrospectiva	Mortalidad: Demencia grave (OR 3.87; IC 95% 1.23-12.17, p 0.021) El aumento de edad no representa un factor de riesgo de muerte en pacientes de 80 años o más.
Cummings, M. J et al., 2020 (7).	Estados Unidos de América	1,150	Cohorte prospectiva	Mortalidad: Edad avanzada (HR 1.31; IC 95% 1.09-1.57 por aumento de 10 años) Enfermedad cardíaca crónica (HR 1.76 ; IC 95% 1.08-2.86) Enfermedad pulmonar crónica (HR 2.94; IC 95% 1.48-5.84)
Ferrando, P. et al., 2020 (63).	Reino Unido	9,900	Cohorte retrospectiva	Mortalidad a 30 días: Edad avanzada (OR 1.03; IC95% 1.02–1.04, p < 0,000)
Jang JG. et al., 2020 (64).	Corea	110	Cohorte retrospectiva	Mortalidad: Diabetes mellitus (OR 19.15; IC 95% 1.90-193.42, p <0.012) Fiebre ≥ 37,8 °C (OR, 10.91; IC 95%, 1.35-88.36, p <0.025)
Maguire, D. et al., 2020 (65).	Reino Unido	224	Cohorte retrospectiva	Mortalidad a 60 días: Edad ≥ 70 años (OR 4.7; IC95% 2.0–11.3, p <0,001) Antecedentes de insuficiencia cardíaca (OR 4.4, IC 95% 1.2–20.5, p <0.05)
Martín-Moro, F. et al., 2020 (55)	España	34	Cohorte retrospectiva	Mortalidad: Neoplasia maligna hematológica (OR 14.29; IC 95% 1.08-189.00)
Martins-Filho, P. et al., 2020 (8).	China	852	Metanálisis	Mortalidad *: Edad avanzada (DM 13.8; IC 95% 8.0 a 19.7, p <0.001) Sexo masculino (RR 1.3; IC 95% 1.1 a 1.4, p <0,001) Comorbilidades (RR 1.6; IC 95% 1.4 a 2.0, p <0.001) Disnea (RR 1.8; IC 95% 1.4 2.2, p <0.001) SDRA (RR 7.4; IC 95 % 1.2 48.2, p <0.001) Lesión cardíaca aguda (RR 6.9; IC95 % 3.2-15.0, p <0.001) Sepsis (RR 2.4; IC95 % 2.1-2.7, p <0.001)

Mejía C., et al., 2020 (66).	Perú	369	Cohorte retrospectiva	Mortalidad: Edad avanzada (OR 1.90; IC 95% 1.33-2.72, p <0.024)
Motta J. et al., 2020 (50).	Colombia	104	Cohorte ambispectiva	Mortalidad: Edad mayor de 60 años (OR 13,5; IC 95% 1.7-104.9 , p <0.014) IMC menor de 18 (OR 21.0; IC 95% 1.2-344.0, p <0.009) Lesión renal aguda (OR 1.9; IC 95%, p <0.014) Consolidación pulmonar (OR 5,8; IC 95% 1.4-24.0, p <0.01)
Ñamendys S., et al., 2021 (67)	México	164	Cohorte prospectiva	Edad avanzada (OR 1.05; IC 95% 1.02-1.08, p =0.001)
Parra G., et al., 2020 (58).	México	331,298	Cohorte retrospectiva	Mortalidad: Edad avanzada 41 a 60 años (OR 3.7; IC 95% 1.13-1.77, p =0.001) 61 a 80 años (OR 7.7; IC 95% 2.96-4.64, p =0.001) > 80 años (OR 12.5; IC 95% 10.00- 15.87, p =0.001) Sexo masculino (OR 1.44; IC 95% 1.93-1.50, p <0,001) Hipertensión: (OR 1.24 ; IC 95% 1.19- 1.29, p <0,001) Obesidad: (OR 1.22; IC 95% 1.17-1.27, p <0,001) Diabetes: (OR 1.28; IC 95% 1.23- 1.34, p <0,001) EPOC: (OR 1.26; IC 95% 1.15-1.38, p <0,001) Inmunosupresión: (OR 1.21; IC 95% 1.07-1.33, p <0,001) Enfermedad renal crónica: (OR 1.80; IC 95% 1.65-1.90, p <0,001)
Ramos J. et al., 2020 (68).	España	2,772	Cohorte retrospectiva	Mortalidad: Edad avanzada (OR 1.03; IC 95% 1.00-1.06, p <0.024) Sexo masculino (OR 1.27; IC 95% 1.01-1.59, p <0.036)
Rodríguez CG. et al., 2021 (69).	España	1,255	Cohorte prospectiva	Mortalidad: Edad avanzada (HR 1.07; IC 95% 1.06–1.09, p <0.001) Enfermedad cardiovascular (HR 1.34, IC 95% 1.01–1.79, p <0.044) Diabetes mellitus (HR 1.45; IC 95% 1.09–1.92, p 0.011)
Rubio R. et al., 2020 (68).	España	197	Cohorte retrospectiva	Mortalidad: Edad > 67 años (OR 2.27; IC 95% 1.02-5.07, p <0,044)
Sun, H. et al., 2020 (4).	Wuhan, China	244	Casos y controles	Mortalidad: Edad avanzada (OR 1.12; IC 95% 1.00-1.24, p <0.037)
Van Gerwen, M. et al., 2020 (44).	Estados Unidos de América	4,343	Cohorte retrospectiva	Mortalidad: Edad >60 años (OR 8.67; IC 95% 3.44-21.87) Sexo masculino (OR, 1.46; IC 95% 1.17–1.82) Dos o más comorbilidades (OR, 1.90; IC 95%, 1.35–2.68)
Xu, J. et al., 2020 (47)	Wuhan, China	239	Cohorte retrospectiva	Mortalidad a 60 días: SDRA* (HR 1.67; IC 95%, 1.05-2.64, p <0.029) Lesión renal aguda (HR 2.06; IC 1.36 a 3.10, p <0.001)

Xu, P. et al., 2020 (44).	China	703	Cohorte retrospectiva	Mortalidad: ≥ 2 comorbilidades (HR 6,73; IC 95% 3.23-14.00, p < 0.001) Edad avanzada (HR, 2.23; IC 95%, 1.12-4.0, p = 0.022) Puntuación de gravedad de TC > 14 (HR, 2.915; IC 95%, 1.376-6.177, p = <0.005)
Yarza, R. et al., 2020 (56).	España	63	Casos y controles	Mortalidad: Neutropenia grave (OR 16.54; IC del 95% 1.43-190.9, p <0.02), Infiltrados bilaterales (OR 32.83; IC 95% 3.51-307.0, p <0.002) Gravedad: Tumor pulmonar (OR 4.34; IC 95% 1.2-14.95, p <0.02).
Yu Z. et al., 2020 (70).	Wuhan, China	141	Cohorte retrospectiva	Mortalidad: Sexo masculino (OR 13,1; IC 95% 1.1-160.1, p <0,044) Fiebre > 37.3 °C (OR 80.5, IC 95% 4.6-1406.6, p <0.003)
Zheng, Z. et al., 2020 (49).	Varios	3,027	Metanálisis	Pacientes Críticos y Mortalidad*: Diabetes: (OR 3.68; IC 95% 2.68-5.03, p <0.00001) Hipertensión: (OR 2.72; IC 95% 1.60-64, p < 0.0002) Enfermedad cardiovascular: (OR 5.19; IC 95% 3.25-8.29, p <0.00001) Fiebre: (OR 0.56; IC del 95% 0.38-0.82, p < 0.003) Disnea: (OR 4.16; IC del 95% 3.13-5.53, p < 0.00001)
Zhou, C. et al., 2020 (71).	Wuhan, China	123	Casos y controles	Gravedad en adultos jóvenes: Linfopenia (p < 0.01), área bajo la curva (AUC) 0.79 (IC 95% 0.70–0.87, p < 0.001).
Zhou, F. et al., 2020 (1).	Wuhan, China	191	Cohorte retrospectiva	Mortalidad: Edad avanzada (OR 1.10; IC 95% 1.03-1.17, p =0.004) Puntuación más alta de Evaluación de Insuficiencia Orgánica Secuencial (SOFA) (OR 5.65; IC 95% 2.61–12.23; p<0.0001)

* Análisis bivariado

‡ SDRA Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo

7. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La COVID-19 es una enfermedad viral altamente transmisible en la población, la cual puede ser asintomática o causar una enfermedad leve del tracto respiratorio superior y neumonía viral grave con insuficiencia respiratoria e incluso la muerte. La Organización Mundial de la Salud ha reportado hasta el 31 de diciembre de 2020 81,474,308 casos confirmados y 1,798,037 defunciones con una letalidad del 1,798,037 (22).

A pesar de que todos los grupos de edad pueden verse afectados por la enfermedad, ciertos grupos de la población tienden a tener mayor riesgo de muerte, por ejemplo: los grupos de edad avanzada, el sexo masculino y aquellos que presentan comorbilidades.

El vacío en la información local que describa las características de los pacientes, los factores de pronósticos de deterioro y la evolución de los pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19, es una necesidad de solventar, con la finalidad de contar con un panorama más amplio de la pandemia respecto a la gravedad, orientar una adecuada asignación de recursos materiales y humanos, principalmente de personal médico especializado y promotores de salud, y respaldar las decisiones estratégicas en el país respecto a la salud pública (52).

La falta de evidencia actual respecto a los factores asociados con una mayor mortalidad en la población mexicana puede impedir que se desarrollen políticas en salud pública dirigidas a prevenir el agravamiento de los pacientes y en consecuencia tengan un desenlace fatal como la muerte.

Cabe destacar que, en las estadísticas nacionales se reportan frecuencias mayores de defunciones en el sexo masculino en los diferentes grupos de etarios, aunado a las frecuencias de comorbilidades que van de medias a altas, lo que podría explicar de forma parcial el desenlace fatídico; sin embargo ¿Cuáles son los factores pronósticos más importantes asociados con una mayor mortalidad por COVID-19 en población adulta mexicana, durante el 2020?.

8. JUSTIFICACIÓN

La pandemia por COVID-19 representa un reto para los sistemas de salud del país por su alta tasa de transmisibilidad y mortalidad, aunado a ello, las estadísticas nacionales reportan cifras elevadas de enfermedades crónico-degenerativas en la población, mismas que confieren un mayor riesgo de complicaciones para esta enfermedad.

Existe evidencia en la literatura que describe la evolución que presentan los casos con COVID-19, no obstante, la mayoría de ellos informan características epidemiológicas, clínicas que son catalogadas como factores de riesgo para un desenlace fatal. En México es necesario contar con más estudios enfocados en los factores pronósticos asociados a la mortalidad por este padecimiento, para informar acerca de las características que pudieran ser un detonante para realizar acciones de prevención y manejo clínico.

Las defunciones por COVID-19 se han asociado principalmente con edad avanzada, sexo masculino, comorbilidades, hallazgos clínicos y de laboratorio (1), hospitalización, ingreso a UCI (53), entre otros.

La mayoría de los estudios sobre factores pronósticos fueron reportados durante los primeros meses de la pandemia, presentan un tamaño reducido de la muestra, otros en cambio describen asociaciones dirigidas a ciertos parámetros fisiológicos recabados de historias clínicas o en combinación con diagnósticos de salud.

La ausencia de estudios de factores pronósticos con muestras de un mayor tamaño hacen que no se puedan generalizar estos resultados al resto de la población y con ello, no se cuente con evidencia sociodemográfica y clínica que apoyen a la toma de decisiones para la gestión sanitaria y la restructuración de los servicios de salud desde el campo de la salud pública.

Ante el número de fallecimientos notificados en México a consecuencia de esta enfermedad, resulta necesario la identificación temprana de factores pronósticos que pudieran intervenir en el curso de misma y aumentar potencialmente la

capacidad de respuesta ante la detección de los mismos, con el objetivo de apoyar a las acciones dirigidas a su prevención y tratamiento, contribuyendo así, a la disminución del número de muertes a causa del virus SARS-CoV-2.

9. OBJETIVO GENERAL

Determinar los factores pronósticos asociados a la mortalidad por COVID-19 en población adulta en el 2020 a través de un análisis secundario de datos del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedad Respiratoria Viral en México.

6.1 Objetivos específicos

1. Describir las características clínico-epidemiológicas de la población adulta mexicana con COVID-19 en el 2020 en México.
2. Evaluar la relación que existe entre la mortalidad y las características clínicas demográficas (sociodemográficas de vulnerabilidad, variables relacionadas a la atención en salud, comorbilidades y clínicas).
3. Determinar cuáles son los factores más importantes para predecir la muerte en pacientes con COVID-19 al comparar: 1) las características sociodemográficas, 2) las variables relacionadas a la atención en salud, 3) las comorbilidades y 4) la clínica.

Tabla 4. Grupos de factores pronósticos propuestos de características sociodemográficas, de atención a la salud, comorbilidades y clínicas.

Características sociodemográficas de vulnerabilidad	Variables clínicas relacionadas a la atención en salud
Región geográfica	
Migrante	Intubado
Indígena	UCI
Ocupación	Tiempo de atención
Sector	
Comorbilidades	Clínica
Diabetes, EPOC, Asma,	Fiebre
Inmunosupresión, VIH/SIDA,	Disnea
Hipertensión, Enfermedad	Anosmia
Cardiovascular, Obesidad, Insuficiencia	Disgeusia
Renal Crónica, Tabaquismo y Número	Neumonía
de Comorbilidades.	

10. MATERIAL Y MÉTODOS

a) Tipo de diseño.

El estudio es de tipo observacional, ya que no se realizó ninguna intervención, retrospectivo, ya que se parte del efecto a la causa; y analítico, debido a que se estudiaron asociaciones en dos grupos de estudio a través de un diseño de cohorte retrospectiva.

b) Descripción de la población.

1. Universo de estudio.

Casos registrados en la base de datos del SISVER, durante el periodo de la semana epidemiológica 9 a la 53 del 2020.

2. Tamaño de la muestra.

La total disponible de acuerdo al periodo de investigación.

3. Criterios de selección.

A continuación, se enlistan los criterios de inclusión y los criterios de exclusión:

a. Criterios de inclusión.

1. Todos los casos y defunciones confirmadas a COVID-19 en adultos (>18 años) por PCR-RT con fecha de inicio de síntomas de la semana epidemiológica 9 a la 53 del 2020.

2. 100% de la información con respecto a las enfermedades crónico-degenerativas.

b. Criterios de exclusión.

1. Defunciones positivas a influenza u otros virus respiratorios

c) Operacionalización de las variables.

Tabla 5. Operacionalización de las variables.

Nombre de la variable	Definición conceptual	Definición operativa	Escala	Valores o categorías
VARIABLES SOCIO-DEMOGRÁFICAS				
1. Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Tiempo de vida en años cumplidos. Tomada de la base del sistema nacional de vigilancia epidemiológica de enfermedad respiratoria viral SISVER.	Cuantitativa discreta	Años cumplidos a la fecha del inicio de signos y síntomas.
2. Sexo	Término biológico que denota al sexo que produce óvulos o espermatozoides.	Características biológicas que definen a la mujer y al hombre. Tomada de la base del SISVER.	Cualitativa Nominal	0. Femenino 1. Masculino
3. Entidad de atención o notificación	Lugar en el cual la persona solicitó atención médica y fue registrado en el SISVER	Entidad federativa registrada en la base del SISVER.	Cualitativa Nominal	Catálogo de entidades de INEGI
4. Entidad de residencia	Lugar en el cual la persona ha permanecido ahí por algún tiempo o que intenta permanecer al momento del levantamiento censal.	Entidad federativa registrada en la base del SISVER.	Cualitativa Nominal	Catálogo de entidades de INEGI
5. Institución de atención	Institución del sector salud donde el caso solicitó atención médica hasta su defunción	Institución tomada directamente de la base de datos del SISVER	Cualitativa Nominal	1. SSA 2. IMSS 3. IMSS Oportunidades 4. ISSSTE 5. SEDENA 6. Privado 7. SEMAR 8. DIF 9. Estatal
6. Embarazo	Período que transcurre entre la implantación del cigoto en el útero, hasta el momento del parto.	Estado tomado de los casos del sexo femenino registrado en la base del sistema nacional de vigilancia epidemiológica de influenza (SISVER).	Cualitativa Nominal	0. No 1. Sí

Nombre de la variable	Definición conceptual	Definición operativa	Escala	Valores o categorías
7. Puerperio	Período inmediato al parto, debido al tiempo necesario (normalmente 6-8 semanas, o 40 días) para que el cuerpo materno, hormonas y el aparato reproductor femenino, vuelvan a las condiciones pregestacionales.	Estado tomado de los casos del sexo femenino registrado en la base del sistema nacional de vigilancia epidemiológica de influenza (SISVER).	Cualitativa Nominal	0. No 1. Sí
8. Migrante	Persona que se traslada fuera de su lugar de residencia habitual, ya sea dentro de un país o a través de una frontera internacional, de manera temporal o permanente, y por diversas razones	Dato tomado de los casos registrados en la base del SISVER descrita en la variable migrante.	Cualitativa Nominal	0. No 1. Sí
9. Indígena	Persona o población originaria del territorio que habita, cuya presencia es lo suficientemente prolongada y estable como para tenerla por oriunda. Etnias que pertenece y preserva las culturas tradicionales.	Dato tomado de los casos registrados en la base del SISVER descrita en la variable Indígena.	Cualitativa Nominal	0. No 1. Sí
10. Ocupación	Se define la ocupación como la clase o tipo de trabajo desarrollado, con especificación del puesto de trabajo desempeñado.	Dato tomado de los casos registrados en la base del SISVER descrita en la variable ocupación.	Cualitativa Nominal	0. Personal de salud 1. Hogar 2. Choferes 3. Comerciantes 4. Otras profesiones
11. Fecha de solicitud de la atención médica	Fecha en que la persona solicita atención médica, una vez que se comenzaron a sentir los signos y síntomas de la enfermedad.	Fecha que refiere el caso como inicio de su atención médica en la USMER en día, mes y año tomada de los casos registrados en la base del SISVER.	Cuantitativa discreta	Día/mes/año
12. Fecha de inicio de síntomas	Fecha posterior al periodo de incubación para la influenza entre 1 a 4 días (promedio: 2 días) en el cual se manifiestan los síntomas propios de la enfermedad.	Fecha que refiere el caso como inicio de su enfermedad en día, mes y año tomada de los casos registrados en la base del SISVER.	Cuantitativa discreta	Día/mes/año

Nombre de la variable	Definición conceptual	Definición operativa	Escala	Valores o categorías
13. Semana Epidemiológica del inicio de síntomas	Semana basada en el calendario epidemiológico a partir de la primera semana del año en curso.	Número de semana de acuerdo al calendario epidemiológico del año 2020 tomado de los casos registrados en la base del SISVER.	Cuantitativa discreta	01 a la 53
14. Evolución	Acción o estado vinculado con un cambio en la salud o desenvolvimiento de la misma.	Estado clínico que describa el estatus del caso tomado de la variable de evolución de la base del SISVER.	Cualitativa Nominal	1. Alta-Curación 2. Alta-mejoría 3. Alta –traslado 4. Alta – voluntaria 5. Caso Grave 6. Caso Grave-traslado 7. Caso No Grave 8. Defunción 9. En tratamiento 10. Referencia 11. Seguimiento
15. Defunción	Alude al fallecimiento de un individuo.	Característica que diferencia entre un caso vivo y fallecido tomado de la variable de evolución de la base del SISVER.	Cualitativa Nominal	0. No 1. Sí
16. Fecha de defunción	Fecha registrada en el certificado de defunción, una vez que se determina el fallecimiento	Fecha que refiere la base de datos respecto a la fecha de defunción como día, mes y año tomada de los casos registrados en la base del SISVER.	Cuantitativa discreta	Día/mes/año
17. Comorbilidad	La presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad primaria. El efecto de estos trastornos o enfermedades adicionales.	Descrita como si o no en la variable tomado directamente de la base del SISVER.	Cualitativa Nominal	0. No 1. Sí
18. Numero de comorbilidades	Número de trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad primaria.	Número de trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad primaria tomado directamente de la base del SISVER.	Cuantitativa discreta	1,2,3,4,5,6,etc
19. Diabetes	Trastorno metabólico, debido a concentraciones elevadas de glucosa en	Comorbilidad descrita como si o no en la variable Diabetes del	Cualitativa Nominal	0. No 1. Sí

Nombre de la variable	Definición conceptual	Definición operativa	Escala	Valores o categorías
	sangre por una producción deficiente de insulina, o resistencia a la misma.	caso tomado directamente de la base del SISVER.		
20. EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica inflamatoria con sintomatología compatible con dificultad para respirar, tos y silbido al respirar.	Comorbilidad descrita como si o no en la variable EPOC del caso tomado directamente de la base del SISVER.	Cualitativa Nominal	0. No 1. Sí
21. Asma	Enfermedad crónica que se caracteriza por la inflamación del revestimiento de los bronquios.	Comorbilidad descrita como si o no en la variable Asma del caso tomado directamente de la base del SISVER.	Cualitativa Nominal	0. No 1. Sí
22. Inmunosupresión	Inhabilitación de uno o más mecanismos del sistema inmunitario como consecuencia de un padecimiento subyacente o por el uso de medicamentos inmunosupresores u otros procedimientos.	Comorbilidad descrita como si o no en la variable Inmunosupresión del caso tomado directamente de la base del SISVER.	Cualitativa Nominal	0. No 1. Sí
23. Hipertensión	Enfermedad causada por un aumento de la fuerza de presión que ejerce la sangre sobre las arterias de forma sostenida.	Comorbilidad descrita como si o no en la variable Hipertensión del caso tomado de la base del SISVER.	Cualitativa Nominal	0. No 1. Sí
24. VIH/SIDA	VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana, es un retrovirus que ataca al sistema inmunitario de la persona infectada. SIDA: Gama de padecimientos ocasionados por el VIH.	Comorbilidad descrita en la variable VIH/SIDA del caso tomado directamente de la base del SISVER.	Cualitativa Nominal	0. No 1. Sí
25. Enfermedad Cardíaca	Enfermedades del músculo cardíaco que involucran estrechamiento o bloqueo de los vasos sanguíneos con un riesgo subsecuente de ataque cardíaco, dolor en el pecho (o accidente cerebrovascular).	Comorbilidad descrita en la variable Enfermedad cardíaca del caso tomado directamente de la base del SISVER.	Cualitativa Nominal	0. No 1. Sí
26. Obesidad	Enfermedad multifactorial crónica por una acumulación excesiva de grasa o hipertrofia del tejido adiposo.	Comorbilidad descrita en la variable obesidad del caso tomado directamente de la base del SISVER.	Cualitativa Nominal	0. No 1. Sí

Nombre de la variable	Definición conceptual	Definición operativa	Escala	Valores o categorías
27. Insuficiencia Renal crónica	Disminución de la función de los riñones debido a una menor tasa de filtración glomerular o por daño renal por más de tres meses.	Comorbilidad descrita en la variable Insuficiencia Renal Crónica del caso tomado directamente de la base del SISVER.	Cualitativa Nominal	0. No 1. Sí
28. Tabaquismo	Intoxicación provocada por la adicción al tabaco.	Habito descrito en la variable Tabaquismo del caso tomado directamente de la base del SISVER.	Cualitativa Nominal	0. No 1. Sí
29. Resultado definitivo por laboratorio	Resultado otorgado por el laboratorio de la Red Nacional de Laboratorios en Salud Pública en plataforma, una vez que se obtienen los parámetros en las curvas de amplificación en la prueba de PCR-RT.	Resultado definitivo en la base de datos del SISVER para el virus que se aisló en laboratorio tomado de la variable RESDEFIN de la base del SISVER.	Cualitativa Nominal	1. SARS-CoV-2 2. Negativo (incluye cualquier otro virus respiratorio)
30. Antecedente de ingreso a UCI	Antecedente de haber ingresado a la UCI durante la enfermedad	Información tomada directamente de la base de datos, de la variable UCI	Cualitativa Nominal	1.Si 2. No
31. Antecedente de intubación	Antecedente de haber estado intubado durante la enfermedad	Información tomada directamente de la base de datos, de la variable intubado	Cualitativa Nominal	1.Si 2. No
32. Antecedente de neumonía	Antecedente de haber sido diagnosticado con neumonía durante la enfermedad	Información tomada directamente de la base de datos, de la variable neumonía	Cualitativa Nominal	1.Si 2. No
33. Tiempo para el ingreso a la unidad	Días transcurridos entre la fecha de inicio de síntomas y la fecha de hospitalización.	Tiempo en días obtenido de la resta de las variables fecha de inicio de síntomas y la fecha de hospitalización.	Cuantitativa discreta	Días desde la fecha del inicio de signos y síntomas hasta la fecha de hospitalización.
34. Tiempo de defunción	Tiempo transcurridos entre la fecha de inicio de síntomas y la fecha de defunción.	Tiempo en días obtenido de la resta de las variables fecha de inicio de síntomas y la fecha de defunción.	Cuantitativa discreta	Días desde la fecha del inicio de signos y síntomas hasta la fecha de defunción.

d) Análisis estadístico de los datos.

Se realizó un análisis estadístico descriptivo, se calcularon estadísticos de tendencia central para las variables cuantitativas y se resumieron las variables cualitativas como frecuencias y porcentajes.

Se empleó la prueba estadística t de Student o la prueba de U de Mann-Whitney, dependiendo de las distribuciones de las variables cuantitativas. Para evaluar si existen diferencias significativas entre las variables cualitativas se empleó la χ^2 .

Se creó de un modelo logístico univariado, que permitió conocer el OR crudo por las variables de interés y/o con significancia estadística, para posteriormente realizar un modelo logístico multivariado que permita conocer el OR ajustado por las variables de interés y/o con significancia estadística.

Para conocer que factores son más importantes para predecir la muerte en pacientes con COVID-19, se llevó a cabo una regresión logística. El desenlace primario será el estatus del paciente (vivo vs muerto). Todos los modelos fueron ajustados por edad y sexo. Inicialmente se realizó una regresión logística univariada que permitió conocer el OR crudo por las variables de interés.

Posteriormente para discernir la importancia de cada uno de los factores se llevó a cabo la construcción secuencial de cuatro modelos multivariados. La construcción de estos modelos consideró únicamente las variables en función de su agrupación con base en los grupos de factores pronósticos propuestos en la tabla 4. Es decir, se compararán modelos que solo consideren factores atención clínica vs modelos que solo consideren sintomatología, vs modelos que solo consideren factores sociodemográficos y finalmente modelos que solo consideren las comorbilidades.

La construcción y selección de los modelos multivariados se realizó de manera manual y de forma secuencial iniciando con el modelo nulo (sin co-variables) y añadiendo una a una, las co-variables considerando su error estándar, el tamaño del efecto y la significancia estadística de cada una, priorizando siempre aquellas con mayor tamaño del efecto y menor error estándar.

Una vez seleccionado el mejor modelo multivariado de cada uno de los grupos de factores pronósticos propuestos, se procedió a comparar los cuatro últimos modelos para poder dar respuesta a la pregunta de investigación. La selección del mejor modelo multivariado dentro de cada categoría y del mejor modelo final se realizó considerando la bondad de ajuste del modelo, mediante los criterios de información de verosimilitud, Bayesiano (BIC), de Akaike (AIC) y la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow. Una vez comprobado el ajuste del modelo, se seleccionó aquel modelo que simultáneamente sea el más parsimonioso y con mayor: 1) sensibilidad, 2) precisión y 3) área bajo la curva (AUC).

11. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente trabajo de investigación se sometió a los Comités de Investigación y Ética en Investigación de la Dirección General de Epidemiología, mismos que son independientes al equipo que integra este proyecto.

El Comité de Ética en Investigación se encuentra regulado según lo establecido en la Guía Nacional para la Integración y Funcionamiento de los Comités de Ética en Investigación publicada por la Comisión Nacional de Bioética, donde se menciona que el desarrollo de la investigación para la salud debe atender aspectos éticos que garanticen la dignidad y el bienestar de la persona sujeta a investigación (72).

Este estudio está basado en los principios fundamentales de la ética de la investigación: respeto por las personas, reconociendo su dignidad y el principio de protección de cada una de ellas; así como la no maleficencia, ya que los riesgos al realizar este estudio son nulos y con el principal objetivo de generar nuevo conocimiento.

De acuerdo con la OMS, el goce del grado máximo de salud que se pueda lograr es uno de los derechos fundamentales de todo ser humano, sin distinción de raza,

religión, ideología política o condición económica o social. En este contexto, todos debemos de tener un acceso a los servicios sanitarios de atención necesarios, cuando y donde se necesiten, sin tener que hacer frente a dificultades financieras. Además del acceso universal a los servicios de salud a personas con COVID-19, es necesario contar con información que fundamente una mejor atención e identifique a aquellos que presenten factores que podrían empeorar el curso clínico (73).

Todos los procedimientos del estudio estuvieron de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título segundo, De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, Capítulo I, Artículo 17, Sección 1, por lo que esta investigación se considera sin riesgo, al tratarse de un análisis secundario de bases de datos, empleando investigación documental retrospectiva, sin intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los casos que participan en el estudio (74).

De igual manera, cumple con los principios establecidos en la Ley General de Salud; en su título quinto, investigación para la salud, capítulo único, artículo 100, menciona que la investigación deberá adaptarse a los principios científicos y éticos que justifiquen la investigación médica, especialmente en lo que se refiere a su posible contribución a la solución de problemas de salud y al desarrollo de nuevos campos de la ciencia médica. (75)

De acuerdo con la Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados, en el Artículo 3 Numeral IX: Datos Personales se refiere a cualquier información concerniente a una persona física e identificada o identificable. Se considera que una persona es identificable cuando su identidad pueda determinarse directa o indirectamente a través de cualquier información. Artículo 3 Numeral XIV Documento de seguridad, es un instrumento que describe y da cuenta de manera general sobre las medidas técnicas, físicas y administrativas adoptadas por el responsable para garantizar la confidencialidad, integridad y

disponibilidad de los datos personales que posee. Artículo 3 numeral XXI Medidas de seguridad administrativas, son las políticas y procedimientos para la gestión, soporte y revisión de la seguridad de la información a nivel organizacional, la identificación, clasificación y borrado seguro de la información, así como, la sensibilización y capacitación del personal, en materia de protección de datos personales. Con base en lo ya mencionado las bases de datos serán resguardadas con encriptación, lo cual garantiza confidencialidad de los datos. (76)

Para que la investigación con seres humanos sea considerada como ética, debe tener valor científico y social y, en consecuencia, ayudar a mejorar la salud o bienestar de la población, probar una hipótesis que pueda generar información importante acerca de la estructura o la función de los sistemas biológicos humanos, aun cuando tal información no tenga aplicaciones prácticas inmediatas.

Algunos ejemplos de investigación en salud sin valor científico ni social, incluyen la investigación que duplica parcial o totalmente resultados comprobados, no generalizables, una hipótesis banal o una en la que la intervención no puede llevarse a cabo en forma práctica aun cuando sea eficaz.

El investigador principal, se comprometió a presentar los datos con la mayor veracidad y responsabilidad, además de que, los datos utilizados en esta investigación serán de uso exclusivo para el cumplimiento de los objetivos de la misma. Se destaca que, esta investigación se desarrollará cuando se obtenga la aprobación del proyecto por parte de los Comités de Investigación y Ética en Investigación.

El beneficio de este estudio fue generar nuevo conocimiento respecto a los factores pronósticos de mortalidad por COVID-19, mismos que al ser identificados de forma oportuna en casos confirmados o con sospecha de este padecimiento, podrían ser de utilidad en la implementación de acciones preventivas y de decisiones clínicas que influyan favorablemente en los desenlaces del paciente. Aunado a esto, el conocer estos factores, podría favorecer la creación y mejora de políticas en salud

dirigidas a la prevención y tratamiento de este padecimiento, y por ende propiciar una disminución del número de muertes a causa del virus SARS-CoV-2.

Finalmente, el investigador principal declara que no existe conflicto de interés, así como, de los asesores del proyecto.

12. RECURSOS MATERIALES, HUMANOS Y FINANCIEROS

a) Recursos materiales

- Equipo de cómputo propiedad del autor.
- Paquete básico de Microsoft Office (Word, Excel y Power Point).
- El software que se utilizará para estos análisis estadísticos será Stata MP en su versión 14.0.
- Biblioteca Digital de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

b) Recursos humanos

Tabla 6. Recursos humanos

Personal	Nombre	Cargo
Investigador principal	Dr. Daniel Armando Carrillo García	Médico Residente de tercer año de Epidemiología
Director de tesis	Dra. Rosaura Idania Gutiérrez Vargas	Jefa del departamento de Análisis de Información epidemiológica
Asesor de tesis	Dr. Christian Arturo Zaragoza Jiménez	Director de Información Epidemiológica
Asesor de tesis	Dra. Laura Alejandra Ramírez Tirado	División de Estudios Profesionales Facultad de Medicina, UNAM

c) Recursos financieros

Beca otorgada al autor por parte de la residencia medica de la Dirección General de Epidemiologia de la Secretaria de Salud.

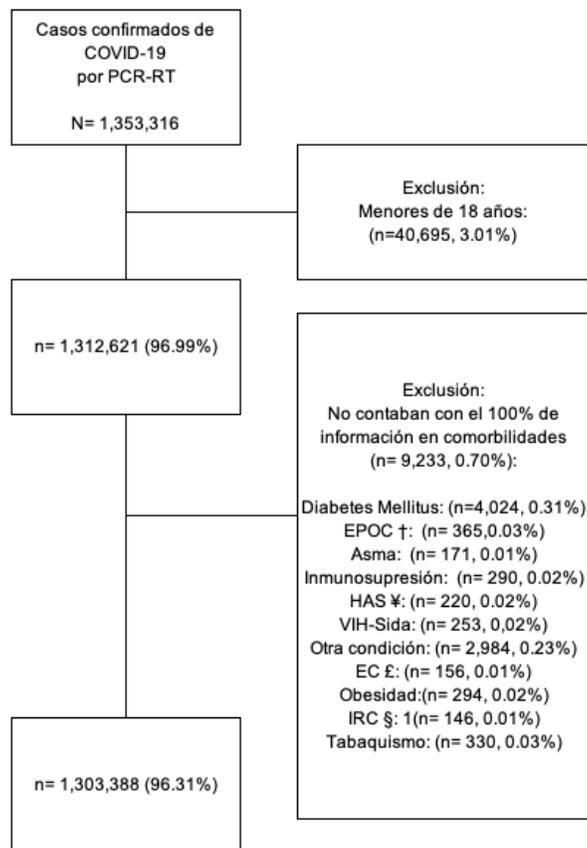
13.RESULTADOS

Características de la población

Se incluyeron un total de 1,303,388 casos que cumplieron los criterios de selección del estudio y que fueron registrados en el SISVER de la semana epidemiológica* 9 a la 53 de 2020 (Ver figura 1). Las características clínicas y epidemiológicas al momento del diagnóstico se muestran en las Tablas 1-3. La mediana de edad fue de 44 años (p25-p75: 32-56) y el 50.68% fueron hombres. Respecto al sector, la mayor proporción de casos pertenecen a la Secretaría de Salud (53.98%) y al IMSS (34.16%). Del total de mujeres, 9,118 (1.42%) refirieron estar embarazadas y 1,000 (0.16%) se encontraban en puerperio (Ver Tabla 7).

* Una semana epidemiológica abarca de domingo a sábado. El periodo de estudio comprendió del 23/02/2020 al 31/12/2020.

Figura 2. Población estudiada



Abreviaturas: † Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, ¥ Hipertensión Arterial sistémica, £ Enfermedad Cardiovascular, § Insuficiencia Renal Crónica.

En cuanto a las comorbilidades reportadas, el 43% refirió padecer al menos una comorbilidad. De estas, las más frecuentes fueron: hipertensión arterial sistémica (19.27%), obesidad (16.73%) y diabetes mellitus (14.94%). El 7.54% de la población contaba con antecedente de tabaquismo. Únicamente el 3.25% requirió ser intubado, mientras que el 1.83% fue ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) (Ver Tabla 8-9).

El 78.46% de los pacientes acudieron a solicitar atención médica dentro de los primeros 7 días del inicio de los síntomas, con una mediana de 4 días (p25-p75: 2-6). Respecto al cuadro clínico, el 65.47% de los pacientes refirieron fiebre, el 30.10% disnea, el 20.87% anosmia el 19.44 disgeusia y el 16.86% neumonía (Ver Tabla 8-9).

Diferencias entre los casos y las defunciones.

Del total de casos, el 11.54% corresponden a defunciones (letalidad 10.76%). Encontramos diferencias significativas en todas las características clínicas y epidemiológicas entre los casos y las defunciones. Observamos en particular, que la mediana edad en las defunciones fue mayor que en los casos (64 vs 41 años, $p < 0.001$). Además, el 63.20% de las muertes se presentaron en hombres con una mediana de edad de 64 años (p25-p75:44-73], < 0.001) (Ver Tabla 7).

Al comparar los casos con las defunciones, se observó que entre los pacientes que fallecieron, la prevalencia de comorbilidades fue mayor que en los casos. Así, la frecuencia de hipertensión arterial sistémica fue de 46.38% vs 16.28% ($p < 0.001$), la frecuencia de diabetes mellitus fue 37.89% vs 12.25% ($p < 0.001$) y la de obesidad de 22.50% vs 15.94% ($p < 0.001$). El 40.11% de los casos presentaron al menos una comorbilidad, en contraste con el 73.05% de las defunciones ($p < 0.001$) (Ver tabla 8).

Tabla 7. Características generales de los casos y las defunciones registrados en el SISVER en 2020.

	Total n= 1,303,388		Casos n= 1,163,104		Defunciones n=140,284		p
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Edad actual							
Mediana (p25-p75)	44 (32-56)		41 (31-53)		64 (44-73)		<0.001
< 65 años	1,130,395	86.73%	1,058,118	90.97%	72,277	51.52%	
≥ 65 años	172,993	13.27%	104,986	9.03%	68,007	48.48%	<0.001
Sexo							
Femenino	642,815	49.32%	591,194	50.83%	51,621	36.80%	
Masculino	660,573	50.68%	571,910	49.17%	88,663	63.20%	<0.001
Migrante	857	0.07%	810	0.07%	47	0.03%	<0.001
Indígena	12,363	0.95%	10,268	0.88%	2,095	1.49%	<0.001
Ocupación							
Personal de salud *	129,710	9.95%	127,735	10.98%	1,975	1.41%	
Hogar**	402,292	30.87%	356,504	30.65%	45,788	32.64%	
Choferes	22,984	1.76%	19,193	1.65%	3,791	2.70%	
Comerciantes	45,416	3.48%	39,329	3.38%	6,087	4.34%	
Otras profesiones***	702,986	53.94%	620,343	53.34%	82,643	58.91%	<0.001
Sector							
Cruz Roja	153	0.01%	138	0.01%	15	0.01%	
DIF	608	0.05%	608	0.05%	-	0.00%	
Estatal	19,886	1.53%	17,479	1.50%	2,407	1.72%	
IMSS	445,256	34.16%	366,474	31.51%	78,782	56.16%	
IMSS Oportunidades	9,036	0.69%	7,842	0.67%	1,194	0.85%	
ISSSTE	53,653	4.12%	43,693	3.76%	9,960	7.10%	
Municipal	1,140	0.09%	1,092	0.09%	48	0.03%	
PEMEX	11,023	0.85%	8,972	0.77%	2,051	1.46%	
Privada	42,970	3.30%	40,465	3.48%	2,505	1.79%	
SEDENA	8,202	0.63%	6,835	0.59%	1,367	0.97%	
SEMAR	6,733	0.52%	6,118	0.53%	615	0.44%	
SSA	703,567	53.98%	662,447	56.96%	41,120	29.31%	
Universitario	1,160	0.09%	940	0.08%	220	0.16%	<0.001
Región geográfica ****							
Centro	510,959	39.20%	454,076	39.04%	56,883	40.55%	
Centro Occidente	295,865	22.70%	267,712	23.02%	28,153	20.07%	
Norte	356,730	27.37%	318,621	27.39%	38,109	27.17%	
Sureste	139,834	10.73%	122,695	10.55%	17,139	12.22%	<0.001

Los datos se muestran como frecuencia y porcentaje (%) o mediana (rango intercuartil: p25-p75)

Valor de p según X² o U de Mann-Whitney.

* Incluye: médicos, enfermeras, laboratoristas, dentistas y otros y trabajadores de la salud; ** Incluye: Hogar, estudiantes, jubilados, desempleados; *** Incluye: campesinos, gerentes o empresarios, maestros, obreros, otros profesionistas y otros.

**** Datos obtenidos de INEGI.

Nota: La variable migrante se incluyó con fines descriptivos, sin embargo, no se utilizó para el análisis derivado del número de observaciones.

Tabla 8. Estados relacionados al embarazo y comorbilidades de los casos y las defunciones registrados en el SISVER en 2020.

	Total		Casos		Defunciones		p
	n= 1,303,388		n= 1,163,104		n=140,284		
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Embarazo	9,118	1.42%	9,003	1.52%	115	0.22%	<0.001
Puerperio	1,000	0.16%	957	0.16%	43	0.08%	<0.001
Comorbilidades							
Diabetes	194,718	14.94%	140,818	12.11%	53,900	38.42%	<0.001
HAS ¥	251,209	19.27%	186,603	16.04%	64,606	46.05%	<0.001
Obesidad	218,107	16.73%	185,333	15.93%	32,774	23.36%	<0.001
Asma	31,343	2.40%	28,657	2.46%	2,686	1.91%	<0.001
EPOC †	17,336	1.33%	10,762	0.93%	6,574	4.69%	<0.001
Inmunosupresión	12,364	0.95%	9,155	0.79%	3,209	2.29%	<0.001
VIH y Sida	4,650	0.36%	4,011	0.34%	639	0.46%	<0.001
ECV £	23,666	1.82%	16,240	1.40%	7,426	5.29%	<0.001
IRC §	22,949	1.76%	13,086	1.13%	9,863	7.03%	<0.001
Otra condición	29,372	2.25%	22,111	1.90%	7,261	5.18%	<0.001
Tabaquismo	98,303	7.54%	87,169	7.49%	11,134	7.94%	<0.001
No. comorbilidades							
Ninguna	734,398	56.35%	696,597	59.89%	37,801	26.95%	
Una	335,428	25.74%	294,385	25.31%	41,043	29.26%	
Dos	157,102	12.05%	121,666	10.46%	35,436	25.26%	
Tres o más	76,460	5.87%	50,467	4.34%	25,993	18.53%	<0.001

Los datos se muestran como frecuencia y porcentaje (%)

Valor de p según X².

Abreviaturas: ¥ Hipertensión Arterial sistémica, † Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, £ Enfermedad Cardiovascular, § Insuficiencia Renal Crónica.

Nota: Los estados relacionados al embarazo se anotaron con fines descriptivos, sin embargo no se utilizaron para el análisis derivado del número de observaciones.

La frecuencia de casos en comparación con las defunciones que requirieron ser intubados fue de 0.60% vs 25.25% (p <0.001), con la misma tendencia el ingreso a UCI fue de 0.86% vs 9.84% (p <0.001) (Ver tabla 9).

Respecto a las manifestaciones clínicas incluidas en el análisis, se observó que la fiebre (63.97% vs 77.94%, p <0.001), disnea (23.62% vs 83.78 %, p <0.001) y neumonía (10.09 vs 72.98%, p <0.001) presentaron frecuencias inferiores en los casos en comparación con las defunciones. Por el contrario, anosmia (22.19 % vs 9.95%, p <0.001) y disgeusia (20.59% vs 9.94%, p <0.001) reportaron frecuencias mayores en los casos con respecto a las defunciones (Ver tabla 9).

Tabla 9. Desenlaces clínicos y síntomas de los casos y las defunciones registrados en el SISVER en 2020.

	Total n= 1,303,388		Casos n= 1,163,104		Defunciones n=140,284		p
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Atención en salud							
Intubado	42,363	3.25%	6,946	0.60%	35,417	25.25%	<0.001
UCI €	23,855	1.83%	10,045	0.86%	13,810	9.84%	<0.001
Tiempo de atención							
Mediana (p25-p75)	4 (2-6)		4 (2-6)		5 (2-7)		
< 7 días	1,022,610	78.46%	927,036	79.70%	95,574	68.13%	
≥ 7 días	280,778	21.54%	236,068	20.30%	44,710	31.87%	<0.001
Clínica							
Neumonía	219,770	16.86%	117,396	10.09%	102,374	72.98%	<0.001
Fiebre	853,325	65.47%	743,989	63.97%	109,336	77.94%	<0.001
Disnea	392,279	30.10%	274,756	23.62%	117,523	83.78%	<0.001
Anosmia	272,026	20.87%	258,073	22.19%	13,953	9.95%	<0.001
Disgeusia	253,374	19.44%	239,427	20.59%	13,947	9.94%	<0.001

Los datos se muestran como frecuencia y porcentaje (%) o mediana (rango intercuartil: p25-p75)

Valor de p según X² o U de Mann-Whitney.

Abreviaturas: € Unidad de Cuidados Intensivos.

Factores Pronósticos de mortalidad por COVID-19.

Los factores asociados con la mortalidad por COVID-19 se muestran en la Tabla 4. Para el análisis multivariado no se consideraron estas variables: migrante, sector, embarazo y puerperio, derivado del número de observaciones. En este estudio se observó que las variables asociadas con una mayor mortalidad por COVID-19 fueron: edad mayor a 65 años (OR 9.48; IC 95% 9.36-9.60; p <0.001), el sexo masculino (OR 1.77; IC 95% 1.75-1.79; p <0.001), todas la comorbilidades excepto asma, aquellos casos que estuvieron intubados (OR 55.21; IC 95% 54.74-57.72; p <0.001) o que ingresaron a UCI (OR 12.53; IC 95% 12..20-12.86; p <0.001), quienes fueron clasificados con diagnóstico de neumonía (OR 24.05; IC 95% 23.73-24.37; p <0.001) o con fiebre (OR 1.99; IC 95% 1.96-2.01; p <0.001) o disnea (OR 16.69; IC 95% 16.44-16.94; p <0.001) al momento del ingreso (Ver Tabla 10).

Todas las ocupaciones se asociaron con una mayor mortalidad por COVID-19 en comparación con personal de salud. A continuación, se describen los OR obtenidos

de este análisis: choferes (OR 12.27; IC 95% 12.07-13.51; $p < 0.001$), comerciantes (OR 10.00; IC 95% 9.50-10.54; $p < 0.001$), hogar (OR 8.61; IC 95% 8.23-9.01; $p < 0.001$) y otras profesiones (OR 8.30; IC 95% 7.93-8.69; $p < 0.001$).

Las comorbilidades con mayores *odds* fueron: insuficiencia renal crónica (OR 6.64; IC 95% 6.46-6.82; $p < 0.001$), EPOC (OR 5.26; IC 95% 5.10-5.43; $p < 0.001$) y diabetes mellitus (OR 4.37; IC 95% 4.31-4.42; $p < 0.001$). Cabe señalar que a mayor número de comorbilidades incrementaba el riesgo de morir; por ejemplo, para alguien con tres o más comorbilidades, el riesgo de morir es cuatro veces mayor en comparación con alguien sin comorbilidades (Ver Tabla 10).

Respecto a los factores que se asociaron con un menor riesgo de morir por COVID-19 fueron: asma (OR 0.77; IC 95% 0.74-0.80; $p < 0.001$), o aquellos con datos clínicos como disgeusia (OR 0.42; IC 95% 0.41-0.43; $p < 0.001$) y anosmia (OR 0.387; IC 95% 0.380-0.39; $p < 0.001$) (Ver Tabla 10).

Para el análisis multivariado, todos los modelos fueron ajustados por edad y sexo (Ver Tablas suplementarias 1-4). Al comparar los cuatro modelos (Factor comorbilidades vs factores atención médica vs factor clínica vs factores sociodemográficos) se observó que el mejor modelo para predecir los factores pronósticos de una defunción fue el modelo de la clínica, mismo que incluye cinco variables (Ver tabla 11).

Dentro del modelo de clínica se observó que, con diagnóstico clínico de neumonía presentan 6.94 veces más probabilidad de morir por COVID-19 independientemente del sexo y la edad (IC 95% 6.83-7.05; $p < 0.001$); por otra parte, aquellos pacientes que al momento del ingreso de refirieron disnea presentaron 4.49 veces más probabilidad de morir por COVID-19 independientemente del sexo y la edad (IC 95% 4.41-4.57; $p < 0.001$). La fiebre mostró un *odds* de 1.21 (IC 95% 1.19-1.23; $p < 0.001$). La disgeusia y la anosmia continuaron siendo factores protectores para la mortalidad (Ver Tabla 11).

Tabla 10. Análisis crudo de los factores asociados con la mortalidad por COVID-19 registrados en el SISVER en 2020.

	Análisis crudo		
	OR	(IC 95%)	p
≥ 65 años	9.48	(9.36-9.60)	<0.001
Sexo			
Femenino	1.00	(Ref.)	
Masculino	1.77	(1.75-1.79)	<0.001
Indígena	1.7	(1.62-1.78)	<0.001
Ocupación			
Personal de Salud*	1.00	(Ref.)	
Choferes	12.77	(12.07-13.51)	
Comerciantes	10.00	(9.50-10.54)	
Hogar**	8.61	(8.23-9.01)	
Otras profesiones***	8.30	(7.93-8.69)	<0.001
Región geográfica			
Centro Occidente	1.00	(Ref.)	
Centro	1.91	(1.17-1.120)	
Sureste	1.32	(1.30-1.35)	
Norte	1.13	(1.11-1.15)	<0.001
Comorbilidades			
IRC §	6.64	(6.46-6.82)	<0.001
EPOC †	5.26	(5.10-5.43)	<0.001
Diabetes	4.52	(4.47-4.58)	<0.001
HAS ¥	4.46	(4.41-4.51)	<0.001
ECV £	3.94	(3.83-4.05)	<0.001
Inmunosupresión	2.95	(2.83-3.07)	<0.001
Otra condición	2.81	(2.74-2.89)	<0.001
Obesidad	1.6	(1.58-1.62)	<0.001
VIH y Sida	1.32	(1.21-1.43)	<0.001
Tabaquismo	1.06	(1.04-1.08)	<0.001
Asma	0.77	(0.74-0.80)	<0.001
Número de comorbilidades			
Ninguna	1.00	(Ref.)	
Una	2.56	(2.53-2.60)	
Dos	5.36	(5.28-5.45)	
Tres o más	9.49	(9.32-9.66)	<0.001
Atención en salud			
Intubado	55.21	(54.74-57.72)	<0.001
UCI €	12.53	(12.20-12.86)	<0.001
Tiempo de atención ≥ 7 días	1.83	(1.81-1.85)	<0.001
Clínica			
Neumonía	24.05	(23.73-24.37)	<0.001
Disnea	16.69	(16.44-16.94)	<0.001
Fiebre	1.99	(1.96-2.01)	<0.001
Disgeusia	0.42	(0.41-0.43)	<0.001
Anosmia	0.387	(0.380-0.39)	<0.001

* Incluye: médicos, enfermeras, laboratoristas, dentistas y otros y trabajadores de la salud; ** Incluye: Hogar, estudiantes, jubilados, desempleados; *** Incluye: campesinos, gerentes o empresarios, maestros, obreros, otros profesionistas y otros.
 Abreviaturas: ¥ Hipertensión Arterial sistémica, † Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, £ Enfermedad Cardiovascular, § Insuficiencia Renal Crónica, € Unidad de Cuidados Intensivos.

Al analizar los criterios de información de verosimilitud del modelo de clínica encontramos los siguientes resultados: BIC= 508,220.60, AIC= 508,123.90, prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow= 9165.77 (<0.001); estos resultados confieren al modelo una mejor bondad de ajuste con respecto a los otros tres. Dicho modelo además demostró ser el más parsimonioso con una sensibilidad de 46.10 y un área bajo la curva de 0.9319 (Ver Tabla 11 y Figura 3).

Figura 3. Área bajo la curva, modelo de clínica

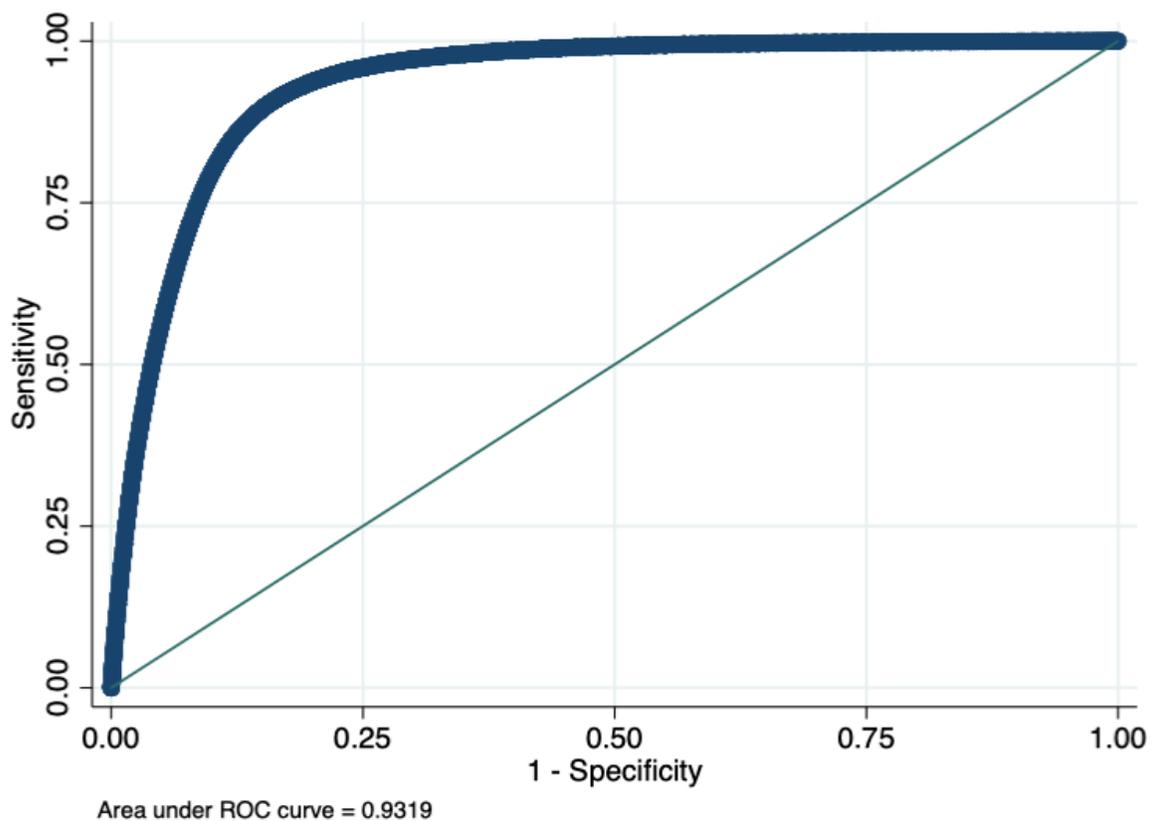


Tabla 11. Modelos multivariados de los factores pronósticos asociados con la mortalidad por COVID-19 registrados en el SISVER en 2020.

	Modelo características sociodemográficas			Modelo comorbilidades			Modelo clínica			Modelo de atención en salud		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Edad (por c/ año)	1.69	(1.67-1.72)	<0.001	1.90	(1.87-1.92)	<0.001	1.47	(1.45-1.49)	<0.001	1.68	(1.66-1.70)	<0.001
Sexo												
Femenino	1.00	(Ref.)		1.00	(Ref.)		1.00	(Ref.)		1.00	(Ref.)	
Masculino	1.0845	(1.0841-1.085)	<0.001	1.0792	(1.0787-1.079)	<0.001	1.0639	(1.0644-1.064)	<0.001	1.085	(1.084-1.0855)	<0.001
Ocupación												
Personal de salud	1.00	(Ref)										
Choferes	5.45	(5.14-5.78)	<0.001									
Comerciantes	4.22	(4.00-4.45)	<0.001									
Hogar**	3.67	(3.51-3.85)	<0.001									
Otras profesiones***	3.81	(3.63-3.99)	<0.001									
Región geográfica												
Centro occidente	1.00	(Ref)										
Sureste	1.36	(1.33-1.39)	<0.001									
Norte	1.22	(1.19-1.24)	<0.001									
Centro	1.17	(1.15-1.19)	<0.001									
Indígena	1.23	(1.16-1.30)	<0.001									
Comorbilidades												
Número de comorbilidades (por c/ inc. unitario)				1.88	(1.82-1.94)	<0.001						
IRC §				1.61	(1.54-1.69)	<0.001						
EPOC †				0.65	(0.62-0.69)	<0.001						
Diabetes				0.93	(0.89-0.96)	<0.001						
HAS ¥				0.68	(0.66-0.71)	<0.380						
EC £				0.51	(0.48-0.53)	<0.001						
Inmunosupresión				0.81	(0.76-0.86)	<0.001						
Obesidad				0.83	(0.80-0.86)	<0.001						
VIH y Sida				0.60	(0.54-0.67)	<0.001						
Tabaquismo				0.49	(0.47-0.51)	<0.001						
Asma				0.45	(0.42-0.47)	<0.001						
Clínica												
Disnea							4.49	(4.41-4.57)	<0.001			
Neumonía							6.94	(6.83-7.05)	<0.001			
Fiebre							1.21	(1.19-1.23)	<0.001			
Disgeusia							0.78	(0.75-0.80)	<0.001			
Anosmia							0.74	(0.72-0.76)	<0.001			
Atención en salud												
Intubado										37.95	(1.084-1.0855)	<0.001
UCI										1.62	(36.80-39.14)	<0.001
Tiempo de atención (por c/ inc día)										1.045	(1.56-1.68)	<0.001
											(1.043-1.047)	<0.001
Observaciones	1,303,388			1,303,388			1,303,388			1,303,388		
Log ϕ	-340,086.65			-330,931.3			-254,053.97			-295,837.99		
AIC €	680,195.3			661,890.7			508,123.90			591,688.00		
BIC ₣	680,328.2			662,059.8			508,220.60			591,760.50		
gof ¯	2905.09 (<0.001)			4665.94 (<0.001)			9165.77 (<0.001)			3132.28 (<0.001)		
Sensibilidad	15.04			17.93			46.10			31.71		
Especificidad	98.20			98.00			96.46			98.48		
Precisión	89.25			89.38			91.04			91.30		
AUC †	0.8474			0.861			0.9319			0.8857		

Abreviaturas: ¥ Hipertensión Arterial Sistémica, † Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, £ Enfermedad Cardiovascular, § Insuficiencia Renal Crónica, € Unidad de Cuidados Intensivos, ϕ Logaritmo de la verosimilitud, € Criterio de información Akaike, ₣ Criterio de información Bayesiano, ¯ Prueba de Hosmer-Lemeshow, † Área bajo la curva.

14. DISCUSIÓN

Este estudio se realizó con datos secundarios de la base de datos del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedad Respiratoria Viral de la Secretaría de Salud Federal de México, el cual se encarga de realizar la vigilancia de las diferentes enfermedades respiratorias virales y tiene como finalidad captar a todos los casos que cumplan con una definición para la vigilancia epidemiológica con énfasis en identificar el 100% de los casos graves y defunciones. Actualmente la mayor proporción de casos notificados en el sistema corresponden a COVID-19.

A pesar de haber podido incluir los casos confirmados por asociación epidemiológica o dictaminación, se tomó la decisión de incluir solamente casos confirmados por PCR-RT, ya que es la prueba que arroja una mayor sensibilidad y especificidad para la detección del virus. Al momento, esta investigación es considerada como una de las que incluye un mayor número de muestra de casos con COVID-19 en México, por ende, los resultados obtenidos aportan información representativa del país que podría ser utilizada en la toma de decisiones en salud.

No se calculó un tamaño de la muestra, puesto que se trabajó con la totalidad de los casos registrados en un sistema nacional de vigilancia epidemiológica. A pesar de tener una muestra grande y considerando que todos los resultados podrían ser estadísticamente significativos, se buscó tener el mejor ajuste estadístico para el modelo pronóstico propuesto y separar los efectos con una metodología sólida.

Cabe mencionar que los datos obtenidos de este análisis corresponden al primer año de evolución de la pandemia por COVID-19, donde no existía un tratamiento favorable para el curso de la enfermedad, ni vacunas contra la COVID-19 en el país.

Se excluyeron las variables de migrante, estados relacionados al embarazo (embarazo y puerperio) y otra comorbilidad, ya que la proporción de casos era muy pequeña en comparación con otras variables y podrían subestimarse los resultados encontrados. De igual manera, se decidió excluir la variable sector, ya que al

realizar el análisis no se encontró significancia estadística; esto probablemente se deba a que la mayor proporción de casos se concentra en dos de los sectores (IMSS y SSA).

El modelo de regresión logística multivariado identificó a la edad como un factor pronóstico de mortalidad por COVID-19, el cual muestra un incremento del OR por cada año, este valor osciló en los diferentes modelos entre 1.47-1.90 (<0.001). Estos resultados concuerdan con los datos reportados en diversos estudios, entre ellos, los de Albitar O et al y Bello o. et al. Un estudio publicado en España por Aguilar D. et al menciona que la edad avanzada se ha relacionado con fallas en la función de las células T y B y con un incremento de la producción de citosinas tipo 2, condicionando a errores la replicación viral y respuestas proinflamatorias prolongadas.

Referente al género, nuestro análisis encontró que los hombres tienen un mayor riesgo a morir por COVID-19, este hallazgo es similar al descrito en tres cohortes retrospectivas publicadas por Martins-Filho, P. et al, Ramos J. et al y Rubio R. et al. y Xu, P. et al. Así mismo se ha identificado que esto podría relacionarse con una menor susceptibilidad de infección en mujeres relacionada a protección del cromosoma X y hormonas sexuales (49). Una cohorte retrospectiva de Van Gerwen, M. et al. en la ciudad de Nueva York, encontró que los principales factores asociados para la hospitalización, la necesidad de ventilación mecánica y la muerte, son la edad avanzada y el sexo masculino.

Dentro de los hallazgos a destacar en cuanto a las comorbilidades, encontramos que existe un mayor riesgo de morir por cada incremento unitario de ellas (OR 1.88; IC 95% 1.82-1.94; $p <0.001$). La principal comorbilidad asociada a la mortalidad en nuestro estudio es la enfermedad renal crónica con un OR ajustado de 1.66 (IC 95%1.54-1.69; $p <0.001$); estos datos son similares a los publicados por Parra G. et. al. (58) y Becerra et. al. (61). Un estudio publicado en China por Cheng Y. et al, mostró que la prevalencia de la enfermedad renal al ingreso y el desarrollo de lesiones renales agudas durante la hospitalización en pacientes con COVID-19 está

asociada con la mortalidad hospitalaria. Es indispensable evaluar la presencia de ERC como factor pronóstico de mortalidad por COVID-19, ya que pocos estudios lo reportan como tal, destacando, además, que la diabetes mellitus y la hipertensión arterial sistémica son las principales comorbilidades asociadas con un pronóstico no favorable la mayoría de los estudios.

Para el análisis multivariado de las comorbilidades se excluyó la variable otra condición, esto debido a que, al incluirla dentro del modelo, la bondad de ajuste del mismo era afectada considerablemente. Pensamos que la razón que podría influir en la bondad de ajuste es la amplia gama de posibles comorbilidades o condiciones de salud incluidas en la variable. Así mismo, identificamos que las personas que viven con VIH tienen un efecto protector para la mortalidad por COVID-19, lo cual concuerda con los hallazgos de Vizcarra et al. que reportan que estos pacientes no presentan menor riesgo de enfermedad grave que la población general.

Respecto a la clínica, identificamos que los pacientes que refirieron disnea al ingreso mostraron un riesgo superior a morir (OR 4.49; IC 95% (4.41-4.57); $p < 0.001$). Estos datos son parecidos a los de Zheng, Z. et al y Martins-Filho, P. et al.

Contar con un diagnóstico clínico de neumonía al ingreso hospitalario se considera un factor asociado de manera independiente a la mortalidad por COVID-19 (OR 6.94; IC 95% (6.83-7.05); $p < 0.001$). Esta información deberá ser tomada con cautela, ya que algunos estudios refieren que todos los pacientes con infección por SARS-CoV-2 terminarán desarrollando un cuadro de neumonía, mismo que no siempre se relaciona con cuadros graves (79). Lo anterior podría influir en subestimar el efecto real de esta variable sobre la mortalidad, por lo cual serían necesarios estudios dirigidos con una metodología que garantice el correcto diagnóstico clínico y por imagen de esta enfermedad.

En nuestro estudio, la presencia de fiebre confiere un mayor riesgo de morir por COVID-19 en comparación con aquellas personas que no la presentaron (OR 1.21;

IC 95% 1.19-1.23; $p < 0.001$). Se han descrito resultados contrastantes referentes a esta variable y su papel como factor pronóstico de mortalidad; por un lado, algunas cohortes retrospectivas publicadas por Cheng L. et al Jang JG. et al y algunos otros catalogan a la fiebre como un factor que incrementa el riesgo de morir. Mientras que un metanálisis de Zheng, Z. et al, menciona que aquellos pacientes que tuvieron fiebre presentaron una evolución favorable en comparación con los que no.

La disgeusia y la anosmia son factores independientes y protectores para la mortalidad por COVID-19, encontrando un OR de 0.78 (IC del 95% 0.75-0.80, $p < 0.003$) para disgeusia y un OR de 0.74 (IC del 95% 0.72-0.76, $p < 0.003$) para anosmia. Anteriormente, estos datos clínicos y específicos de la COVID-19 han sido consideradas con efecto protector para la mortalidad por SARS-CoV-2 (49). Cabe mencionar que al momento de realizar el estudio y discernir que variables se incluirían, no existía evidencia suficiente sobre el posible efecto en la mortalidad de estos datos clínicos, razón por la cual se decidió su inclusión. Otro aspecto importante es que, al tratarse de una enfermedad nueva, al principio de la pandemia la disgeusia y la anosmia no estaban incluidas en el estudio epidemiológico de enfermedad respiratoria viral, siendo añadidas hasta junio de 2020. Por último, se debe considerar que la identificación clínica de estos síntomas es subjetiva.

Para llevar a cabo el cumplimiento del objetivo de la investigación, se realizaron modelos logísticos multivariados para cada uno de los grupos de factores pronósticos propuestos, esto con la finalidad de identificar si un conjunto de variables con características particulares podrían predecir la mortalidad por COVID-19 considerando la probabilidad estadística. El modelo que mostró tener una mejor bondad de ajuste y ser el más parsimonioso fue el de la clínica.

La principal contribución de la investigación fue generar evidencia sobre como un conjunto de variables con características similares podrían predecir la mortalidad por COVID-19. Conocer los factores pronósticos asociados a la mortalidad de

COVID-19 ofrece la capacidad a los servicios de salud para identificar de manera integral y oportuna la atención dirigida a la prevención y capacidad de respuesta de esta patología.

A la fecha, este es el primer estudio que aborda diferentes modelos pronósticos para la mortalidad por COVID-19. Esta investigación fundamenta la necesidad de nuevos estudios en población mexicana, donde además estudiar las variables sociodemográficas y clínicas incluidas en este estudio, se añadan la evolución clínica a nivel hospitalario con información detallada de signos vitales, laboratorios, estudios de imagen, antecedente de vacunación, etc.

15. CONCLUSIÓN

El modelo de variables clínicas mostró tener una mejor bondad de ajuste y ser el más parsimonioso para el pronóstico de mortalidad por COVID-19. La identificación oportuna de datos clínicos sugestivos y predictivos de gravedad en pacientes con COVID-19, podría influir en la implementación de acciones preventivas y de decisiones clínicas que impacten en el desenlace de la enfermedad.

Aunado a ello, la información generada de esta investigación podría favorecer la creación y mejora de políticas en salud dirigidas para la prevención y manejo hospitalario de este padecimiento, las cuales se verían reflejadas en la disminución de defunciones a causa del virus SARS-CoV-2.

La oportuna identificación de signos y síntomas como disnea, fiebre, neumonía aunado a características clínicas propias del caso como el pertenecer al género masculino y ser un adulto mayor incrementan sustancialmente el riesgo a fallecer; esta información puede apoyar a los clínicos de unidades de primer nivel de atención para la rápida referencia a unidades con niveles hospitalarios que puedan asistir de forma integral al caso con la finalidad de prevenir un desenlace fatal.

Las comorbilidades como la enfermedad renal crónica y diabetes mellitus, así como el tener más de una comorbilidad incrementan el riesgo de morir, en comparación con alguien sin comorbilidades, características que los médicos tratantes deben tener en cuenta al tratar a un caso con COVID-19 con el objetivo de aumentar los niveles de prevención y atención al mismo.

Por otra parte, de forma independiente a la clínica, una de las variables que más riesgo presento en los resultados fue la ocupación, aparte del personal de salud, los casos que refirieron ser choferes, comerciantes y dedicarse al hogar, presentaron un mayor riesgo de fallecer, estas características pudieran alertar a los casos que mantienen contacto continuo con otras personas, a aumentar sus niveles de protección y medidas no farmacológicas ante esta patología.

16. BIBLIOGRAFÍA

1. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
2. Suleyman G, Fadel R, Malette K, Hammond C, Abdulla H, Entz A, et al. Clinical Characteristics and Morbidity Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Series of Patients in Metropolitan Detroit. *JAMA Network Open*. 2020;3(6):e2012270.
3. Covino M, De Matteis G, Santoro M, Sabia L, Simeoni B, Candelli M, et al. Clinical characteristics and prognostic factors in COVID-19 patients aged ≥ 80 years. *Geriatrics & gerontology international*. 2020;20(7):704-8.
4. 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. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2020;68(6):e19-e23.
5. Kuderer N, Choueiri T, Shah D, Shyr Y, Rubinstein S, Rivera D, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *The Lancet*. 2020;395(10241):1907-18
6. Pan F, Yang L, Li Y, Liang B, Li L, Ye T, et al. Factors associated with death outcome in patients with severe coronavirus disease-19 (COVID-19): a case-control study. *International Journal of Medical Sciences*. 2020;17(9):1281-92.
7. Cummings M, Baldwin M, Abrams D, Jacobson S, Meyer B, Balough E, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *The Lancet*. 2020;395(10239):1763-70.
8. Martins-Filho P, Tavares C, Santos V. Factors associated with mortality in patients with COVID-19. A quantitative evidence synthesis of clinical and laboratory data. *European Journal of Internal Medicine*. 2020;76:97-9.
9. Cronología de la respuesta de la OMS a la COVID-19: Organización Mundial de la Salud (OMS); 2021 [Available from: <https://www.who.int/es/news/item/29-06-2020-covidtimeline>].
10. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y, Wang W, Song Z, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature Microbiology*. 2020;579(7798):265-9.
11. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *The New England Journal of Medicine*. 2020;382(8):727-33.
12. Gralinski L, Menachery V. Return of the Coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses*. 2020;12(2):135.
13. Hui D, I Azhar E, Madani T, Ntoumi F, Kock R, Dar O, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health — The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;91:264-6.

14. Declaración de la OMS sobre el nuevo coronavirus detectado en Tailandia: Organización Mundial de la Salud (OMS); 2020 [Available from: <https://www.myendnoteweb.com/EndNoteWeb.html?returnCode=ROUTER.Unauthorized&Init=Yes&func=downloadInstallers&cat=download&SrcApp=CR>].
15. Preparación y respuesta ante emergencias, Nuevo coronavirus - Japón: Organización Mundial de la Salud (OMS); 2020 [Available from: <https://www.who.int/csr/don/16-january-2020-novel-coronavirus-japan-ex-china/en/>].
16. Nuevo coronavirus (2019-nCoV): informe de situación, 3: Organización Mundial de la Salud (OMS); 2020 [Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330762>].
17. Hu B, Guo H, Zhou P, Li Shi Z. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Microbiology*. 2021;19(3):141-54.
18. Declaración sobre la segunda reunión del Comité de Emergencias del Reglamento Sanitario Internacional (2005) acerca del brote del nuevo coronavirus (2019-nCoV): Organización Mundial de la Salud (OMS); 2020 [Available from: [https://www.who.int/es/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/es/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov))].
19. Grupo de estudio Coronaviridae del Comité Internacional de Taxonomía de Virus. La especie Coronavirus relacionado con el Síndrome Respiratorio Agudo Severo: clasificando 2019-nCoV y nombrándolo SARS-CoV-2. *Nature Microbiology*. 2020;5(4):536-44.
20. Fisher D, Heymann D. Q&A: The novel coronavirus outbreak causing COVID-19. *BMC medicine*. 2020;18(1):57.
21. Conferencia de prensa Declaración de Pandemia por COVID-19: Organización Mundial de la Salud (OMS); 2020 [Available from: https://twitter.com/WHO/status/1237777021742338049?ref_src=twsrc%5Etfw%7Ctwcamp%5Etweetembed%7Ctwterm%5E1237777021742338049&ref_url=https%3A%2F%2Fwww.who.int%2Femergencias%2Fdiseases%2Fnovel-coronavirus-2019%2Fevents-as-they-happen].
22. Panel de control de la enfermedad por coronavirus de la OMS (COVID-19): Organización Mundial de la Salud (OMS); 2021 [Available from: <https://covid19.who.int>].
23. Actualización Epidemiológica: Enfermedad por coronavirus (COVID-19) - 11 de diciembre de 2020: Organización Panamericana de la Salud (OPS); 2021 [Available from: <https://www.paho.org/es/documentos/actualizacion-epidemiologica-enfermedad-por-coronavirus-covid-19-11-diciembre-2020>].
24. Conferencia de prensa COVID-19, 29 de febrero 2020.: Secretaría de Salud México (SSA); 2020 [Available from: <https://coronavirus.gob.mx/2020/02/29/conferencia-29-de-febrero/>].

25. Conferencia de prensa COVID-19, 29 de marzo 2020. Ciudad de México, México.: Secretaría de Salud (SSA). 2020 [Available from: <https://coronavirus.gob.mx/2020/03/19/conferencia-19-de-marzo/>].
26. Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedad Respiratoria Viral (SISVER). Ciudad de México, México.: Secretaría de Salud (SSA), Dirección General de Epidemiología (DGE); 2021.
27. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*. 2020;395(10224):565-74.
28. Malik Y. Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. *The Malaysian Journal of Pathology*. 2020;42(1):3-11.
29. Preguntas y respuestas sobre la enfermedad por coronavirus (COVID-19): Organización Mundial de la Salud (OMS); 2021 [Available from: <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/q-a-coronaviruses>].
30. Zhao S, Lin Q, Ran J, Musa S, Yang G, Wang W, et al. Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021; 92:214-7.
31. Petersen E, Koopmans M, Go U, Hamer D, Petrosillo N, Castelli F, et al. Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020;20(9):238-44.
32. Actualización epidemiológica: Variantes de SARS-CoV-2 en las Américas Organización Panamericana de la Salud (OPS)2021 [Available from: <https://www.paho.org/es/file/81083/download?token=TiS4tiRi>].
33. Variantes de SARS-CoV-2. Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC); 2021.
34. 36° Informe Epidemiológico de la situación de COVID19 en México. Ciudad de México, México.: Secretaría de Salud (SSA); 2020.
35. 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. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020;395(10223):507-13.
36. Jin J, Bai P, He W, Wu F, Liu X, Han D, et al. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Frontiers in Public Health*. 2020; 8:152.
37. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19): Vacunas: Organización Mundial de la Salud (OMS); 2021 [Available from: <https://www.paho.org/es/vacunas-contra-covid-19/preguntas-frecuentes-vacunas-contra-covid-19>].
38. COVID-19 Vaccine Tracker: The Milken Institute; 2021 [Available from: <https://www.covid-19vaccinetracker.org/>].
39. Norma Oficial Mexicana NOM017 SSA2 2012 para la Vigilancia Epidemiológica. Ciudad de México, México.: Secretaría de Salud (SSA); 2012.

40. Lineamiento Estandarizado para la Vigilancia Epidemiológica y por Laboratorio de la enfermedad respiratoria viral. Ciudad de México, México.: Secretaría de Salud (SSA); 2021.
41. Hemingway H, Croft P, Perel P, Hayden J, Abrams K, Timmis A, et al. Estrategia de investigación de pronósticos (PROGRESS) 1: Un marco para investigar los resultados clínicos. *British Medical Journal Publishing Group*. 2013; 346:5595.
42. Pita-Fernández F, Valdés Cañedo F. Determinación de factores pronósticos. *Fisierra*. 2001; 4:26-9.
43. Abaira V, Muriel A, Montes M. Lectura crítica de estudios de pronóstico. *Estudios de cohortes* 2015. 101-16 p.
44. Van Gerwen M, Alsen M, Little C, Barlow J, Genden E, Naymagon L, et al. Risk factors and outcomes of COVID-19 in New York City; a retrospective cohort study. *Journal of medical virology*. 2021;93(2):907-15.
45. Martins-Filho P, Tavares C, Santos V. Factors associated with mortality in patients with COVID-19. A quantitative evidence synthesis of clinical and laboratory data. *European Journal of Internal Medicine*. 2020; 76:97-9.
46. Xu P, Tian R, Luo S, Zu Z, Fan B, Wang X, et al. Risk factors for adverse clinical outcomes with COVID-19 in China: a multicenter, retrospective, observational study. *Theranostics*. 2020;10(14):6372-83.
47. Xu J, Yang X, Yang L, Zou X, Wang Y, Wu Y, et al. Clinical course and predictors of 60-day mortality in 239 critically ill patients with COVID-19: a multicenter retrospective study from Wuhan, China. *Critical care (London, England)*. 2020;24(1):394.
48. Pan F, Yang L, Li Y, Liang B, Li L, Ye T, et al. Factors associated with death outcome in patients with severe coronavirus disease-19 (COVID-19): a case-control study. *International Journal of Medical Sciences*. 2020;17(9):1281-92.
49. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *The Journal of infection*. 2020;81(2):e16-e25.
50. Motta J, Novoa D, Gómez C, Moreno J, Vargas L, Pérez J, et al. Prognostic factors in hospitalized patients diagnosed with SARS-CoV-2 infection, Bogotá, Colombia. *Biomédica: revista del Instituto Nacional de Salud*. 2020;40(2):116-30.
51. Kang M, Kim K, Kim M, Cho J, Kim S, Park J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 patients with diarrhea in Daegu. *The Korean journal of internal medicine*. 2020;35(6):1261-9.
52. Gregoriano C, Koch D, Haubitz S, Conen A, Fux C, Mueller B, et al. Characteristics, predictors and outcomes among 99 patients hospitalised with COVID-19 in a tertiary care centre in Switzerland: an observational analysis. *Swiss medical weekly*. 2020;150(20316).
53. Sisó-Almirall A, Kostov B, Mas-Heredia M, Vilanova-Rotllan S, Sequeira-Aymar E, Sans-Corrales M, et al. Prognostic factors in Spanish COVID-19 patients: A case series from Barcelona. *PloS one*. 2020;15(8):e0237960.

54. Martín-Moro F, Marquet J, Piris M, Michael B, Sáez A, Corona M, et al. Survival study of hospitalised patients with concurrent COVID-19 and haematological malignancies. *British Journal of Haematology*. 2020;190(1):16-20.
55. Yarza R, Bover M, Paredes D, López-López F, Jara-Casas D, Castelo-Loureiro A, et al. SARS-CoV-2 infection in cancer patients undergoing active treatment: analysis of clinical features and predictive factors for severe respiratory failure and death. *European Journal of Cáncer*. 2020; 135:242-50.
56. Determinantes sociales de la salud - OMS/OPS: Organización Mundial de la Salud (OMS)/ Organización Panamericana de la Salud (OPS); 2021 [Available from: <https://www.paho.org/es/temas/determinantes-sociales-salud>
57. Bello O, Bahena J, Antonio N, Vargas A, González A, Márquez A, et al. Predicting Mortality Due to SARS-CoV-2: A Mechanistic Score Relating Obesity and Diabetes to COVID-19 Outcomes in Mexico. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2020;105(8):dgaa346.
58. Parra G, Lopez N, Parra F. Clinical characteristics and risk factors for mortality of patients with COVID-19 in a large data set from Mexico. *Annals of epidemiology*. 2020;52:93-8.
59. Águila D, Martínez J, Mazoteras V, Negreira M, Nieto P, Piqueras J. Mortality and associated prognostic factors in elderly and very elderly hospitalized patients with respiratory disease COVID-19. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*. 2020;S0211-139X(20):30174-8.
60. Albitar O, Ballouze R, Ooi J, Sheikh S. Risk factors for mortality among COVID-19 patients. *Diabetes research and clinical practice*. 2020; 166:166-108293.
61. Becerra V, Núñez I, Eid C, García M, Romero R, Huang J, et al. Clinical profile and predictors of in-hospital mortality among older patients hospitalised for COVID-19. *Age and ageing*. 2021;50(2):326-34.
62. Chen L, Yu J, He W, Chen L, Yuan G, Dong F, et al. Risk factors for death in 1859 subjects with COVID-19. *Leukemia*. 2020;34(8):41375-020-0911.
63. Ferrando P, Doidge J, Thomas K, Gould D, Mouncey P, Shankar M, et al. Prognostic Factors for 30-Day Mortality in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019: An Observational Cohort Study. *Critical care medicine*. 2021;49(1):102-11.
64. Jang J, Hur J, Choi E, Hong K, Lee W, Ahn J. Prognostic Factors for Severe Coronavirus Disease 2019 in Daegu, Korea. *Journal of Korean medical science*. 2020;35(23):209.
65. Maguire D, Woods M, Richards C, Dolan R, Veitch J, Sim W, et al. Prognostic factors in patients admitted to an urban teaching hospital with COVID-19 infection. *Journal of Translational Medicine*. 2020;18(1):12967-020-02524-4.
66. Mejía F, Medina C, Cornejo E, Morello E, Vásquez S, Alave J, et al. Características clínicas y factores asociados a mortalidad en pacientes adultos hospitalizados por COVID-19 en un hospital público de Lima, Perú. | Request PDF. *Research Gate*. 2021;8.
67. Ñamendys S, Alvarado P, Domínguez G, Rivero E, Sánchez L, Gutiérrez A, et al. Outcomes of patients with COVID-19 in the intensive care unit in Mexico: A

- multicenter observational study. *Heart & lung: the journal of critical care*. 2021;50(1):28-32.
68. Ramos J, Buonaiuto V, Ricci M, Martín J, Paredes D, Calderón M, et al. Clinical Characteristics and Risk Factors for Mortality in Very Old Patients Hospitalized With COVID-19 in Spain. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2021;76(3):28-37.
 69. Rodriguez C, Chamorro E, Valerio M, Amor M, Tejerina F, Sancho M, et al. COVID-19 in hospitalised patients in Spain: a cohort study in Madrid. *International journal of antimicrobial agents*. 2021;57(2):106249.
 70. Yu Z, Ke Y, Xie J, Yu H, Zhu W, He L, et al. Clinical characteristics on admission predict in-hospital fatal outcome in patients aged ≥ 75 years with novel coronavirus disease (COVID-19): a retrospective cohort study. *BMC geriatrics*. 2020;20(1):12877-020-01921-0.
 71. Zhou C, Huang Z, Tan W, Li X, Yin W, Xiao Y, et al. Predictive factors of severe coronavirus disease 2019 in previously healthy young adults: a single-center, retrospective study. *Respiratory research*. 2020;21(1):2931-020-01412-1.
 72. Guía Nacional para la Integración y Funcionamiento de los Comités de Ética en Investigación publicada: Comisión Nacional de Bioética (CONBIOÉTICA); 2018.
 73. La salud es un derecho humano fundamental- OMS: Organización Mundial de la Salud (OMS); 2021 [Available from: <https://www.who.int/mediacentre/news/statements/fundamental-human-right/es/>]
 74. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. 2014. México: Secretaría de Gobernación, Diario Oficial de la Federación; 2014.
 75. Ley General de Salud, 2021. México: Secretaría de Gobernación, Diario Oficial de la Federación; 2021.
 76. Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares. 2017. México: Secretaría de Servicios Parlamentarios, Diario Oficial de la Federación; 2017.
 77. Cheng Y., Luo R., Wang K., Zhang M., Wang Z., Dong L. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. 2020;97:829–838831.
 78. Vizcarra P., Pérez-Elías M.J., Quereda C., Moreno A., Vivancos M.J., Dronda F. Description of COVID-19 in HIV-infected individuals: a single-centre, prospective cohort. *Lancet HIV*. 2020;7:e554–e564.

17. ANEXOS

Tabla suplementaria 1. Modelos multivariados de CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS asociadas con la mortalidad por COVID-19 registrados en el SISVER en 2020.

	Modelo 1			Modelo 2			Modelo 3		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Edad (por c/ año)	1.70	(1.68-1.73)	<0.001	1.69	(1.67-1.72)	<0.001	1.69	(1.67-1.72)	<0.001
Sexo									
Femenino	1.00	(Ref.)		1.00	(Ref.)		1.00	(Ref.)	
Masculino	1.0844	(1.0840-1.0849)	<0.001	1.0846	(1.0841-1.085)	<0.001	1.0845	(1.0841-1.085)	<0.001
Ocupación									
Personal de salud	1.00	(Ref)	1.00	(Ref)	1.00	(Ref)	1.00	(Ref)	
Choferes	5.41	(5.10-5.74)	<0.001	5.45	(5.14-5.78)	<0.001	5.45	(5.14-5.78)	<0.001
Comerciantes	4.14	(3.92-4.37)	<0.001	4.23	(4.00-4.46)	<0.001	4.22	(4.00-4.45)	<0.001
Hogar**	3.66	(3.50-3.84)	<0.001	3.67	(3.51-3.85)	<0.001	3.67	(3.51-3.85)	<0.001
Otras profesiones***	3.77	(3.60-3.95)	<0.001	3.81	(3.64-3.99)	<0.001	3.81	(3.63-3.99)	<0.001
Región geográfica									
Centro occidente	1.00	(Ref)	1.00	(Ref)	1.00	(Ref)	1.00	(Ref)	
Sureste				1.37	(1.34-1.40)	<0.001	1.36	(1.33-1.39)	<0.001
Norte				1.22	(1.19-1.24)	<0.001	1.22	(1.19-1.24)	<0.001
Centro				1.17	(1.15-1.19)	<0.001	1.17	(1.15-1.19)	<0.001
Indígena							1.23	(1.16-1.30)	<0.001
Observaciones		1,303,388			1,303,388			1,303,388	
Log ϕ		-340,543.44			-340,114.24			-340,086.65	
AIC ϵ		681,100.9			680,248.5			680,195.3	
BIC P		681,185.4			680,369.3			680,328.2	
gof $\bar{\tau}$		3052.03 (<0.001)			2850.00 (<0.001)			2905.09 (<0.001)	
Sensibilidad		14.87			14.94			15.04	
Especificidad		98.21			98.21			98.20	
Precisión		89.24			89.25			89.25	
AUC f		0.8470			0.8474			0.8474	

Abreviaturas: ϕ Logaritmo de la verosimilitud, ϵ Criterio de información Akaike, P Criterio de información Bayesiano, $\bar{\tau}$ Prueba de Hosmer-Lemeshow, f Área bajo la curva.

Tabla suplementaria 2 (parte 1) . Modelos multivariados de COMORBILIDADES asociadas con la mortalidad por COVID-19 registrados en el SISVER en 2020.

	Modelo 1			Modelo 2			Modelo 3			Modelo 4			Modelo 5			Modelo 6		
	OR	IC 95%	p															
Edad (por c/ año)	1.85	(1.83-1.88)	<0.001	1.84	(1.82-1.87)	<0.001	1.84	(1.82-1.87)	<0.001	1.84	(1.82-1.87)	<0.001	1.84	(1.82-1.87)	<0.001	1.85	(1.82-1.87)	<0.001
Sexo																		
Femenino	1.00	(Ref.)																
Masculino	1.078	(1.0782-1.079)	<0.001	1.0791	(1.078-1.0796)	<0.001	1.0794	(1.078-1.0796)	<0.001	1.0787	(1.0782-1.079)	<0.001	1.0786	(1.0781-1.079)	<0.001	1.0791	(1.078-1.0796)	<0.001
Número de comorbilidades (por c/ inc. unitario)	1.46	(1.45-1.47)	<0.001	1.39	(1.3905-1.40)	<0.001	1.41	(1.40-1.42)	<0.001	1.30	(1.29-1.31)	<0.001	1.29	(1.28-1.30)	<0.001	1.34	(1.28-1.30)	<0.001
IRC §				2.22	(2.15-2.30)	<0.001	2.19	(2.12-2.27)	<0.001	2.30	(2.23-2.38)	<0.001	2.31	(2.23-2.39)	<0.001	2.26	(2.23-2.39)	<0.001
EPOC †							0.8	(0.77-0.83)	<0.001	0.89	(0.86-0.92)	<0.001	0.89	(0.86-0.93)	<0.001	0.87	(0.86-0.93)	<0.001
Diabetes										1.35	(1.33-1.38)	<0.001	1.36	(1.33-1.38)	<0.001	1.31	(1.33-1.38)	<0.001
HAS ¥													1.01	(0.99-1.03)	<0.214	0.98	(0.99-1.03)	<0.400
EC £																0.72	(0.69-0.74)	<0.001
Inmunosupresión																		
Obesidad																		
VIH y Sida																		
Tabaquismo																		
Asma																		
Observaciones	1,303,388			1,303,388			1,303,388			1,303,388			1,303,388			1,303,388		
Log ¶	-333,878.50			-332,792.60			-332,722.50			-332,140.70			-332,139.90			-331,975.10		
AIC €	667,665.10			665,595.30			665,456.90			664,295.40			664,295.80			663,968.20		
BIC ¢	667,813.40			665,655.70			665,529.40			664,379.90			664,392.40			664,077.00		
gof †	4512.69 (<0.001)			4793.53 (<0.001)			4734.51 (<0.001)			4748.62 (<0.001)			4749.01 (<0.001)			4596.35 (<0.001)		
Sensibilidad	17.12			17.78			17.83			17.95			17.94			17.72		
Especificidad	98.03			98.00			97.99			97.98			97.98			98.01		
Precisión	89.20			89.37			89.36			89.36			89.36			89.37		
AUC †	0.8569			0.8586			0.8586			0.8592			0.8592			0.8592		

Abreviaturas: ¥ Hipertensión Arterial sistémica, † Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, £ Enfermedad Cardiovascular, § Insuficiencia Renal Crónica, € Unidad de Cuidados Intensivos, ¶ Logaritmo de la verosimilitud, € Criterio de información Akaike, ¢ Criterio de información Bayesiano, † Prueba de Hosmer-Lemeshow, † Área bajo la curva.

Tabla suplementaria 2 (parte 2) . Modelos multivariados de COMORBILIDADES asociadas con la mortalidad por COVID-19 registrados en el SISVER en 2020.

	Modelo 7			Modelo 8			Modelo 9			Modelo 10			Modelo 11		
	OR	IC 95%	p												
Edad (por c/ año)	1.85	(1.82-1.87)	<0.001	1.88	(1.85-1.90)	<0.001	1.88	(1.85-1.90)	<0.001	1.91	(1.88-1.93)	<0.001	1.90	(1.87-1.92)	<0.001
Sexo															
Femenino	1.00	(Ref.)													
Masculino	1.0791	(1.078-1.0796)	<0.001	1.0795	(1.0790-1.080)	<0.001	1.0795	(1.0790-1.080)	<0.001	1.0795	(1.0790-1.080)	<0.001	1.0792	(1.0787-1.079)	<0.001
Número de comorbilidades (por c/ inc. unitario)	1.33	(1.28-1.30)	<0.001	1.11	(1.09-1.34)	<0.001	1.11	(1.09-1.33)	<0.001	1.39	(1.35-1.42)	<0.001	1.88	(1.82-1.94)	<0.001
IRC §	2.26	(2.23-2.39)	<0.001	2.76	(2.66-2.86)	<0.001	2.76	(2.66-2.86)	<0.001	2.20	(2.11-2.30)	<0.001	1.61	(1.54-1.69)	<0.001
EPOC †	0.88	(0.86-0.93)	<0.001	1.08	(1.03-1.12)	<0.001	1.08	(1.03-1.13)	<0.001	0.87	(0.83-0.91)	<0.001	0.65	(0.62-0.69)	<0.001
Diabetes	1.32	(1.33-1.38)	<0.001	1.57	(1.53-1.60)	<0.001	1.57	(1.53-1.60)	<0.001	1.26	(1.22-1.29)	<0.001	0.93	(0.89-0.96)	<0.001
HAS ¥	0.99	(0.99-1.03)	<0.380	1.16	(1.14-1.19)	<0.380	1.16	(1.14-1.19)	<0.380	0.93	(0.90-0.95)	<0.380	0.68	(0.66-0.71)	<0.380
EC £	0.72	(0.69-0.74)	<0.001	0.87	(0.84-0.91)	<0.001	0.87	(0.84-0.91)	<0.001	0.69	(0.66-0.72)	<0.001	0.51	(0.48-0.53)	<0.001
Inmunosupresión	1.16	(1.10-1.22)	<0.001	1.44	(1.37-1.52)	<0.001	1.44	(1.37-1.52)	<0.001	1.12	(1.06-1.19)	<0.001	0.81	(0.76-0.86)	<0.001
Obesidad				1.39	(1.36-1.42)	<0.001	1.39	(1.36-1.43)	<0.001	1.12	(1.08-1.15)	<0.001	0.83	(0.80-0.86)	<0.001
VIH y Sida							1.03	(0.93-1.14)	<0.001	0.8	(0.73-0.89)	<0.001	0.60	(0.54-0.67)	<0.001
Tabaquismo										0.66	(0.64-0.69)	<0.001	0.49	(0.47-0.51)	<0.001
Asma													0.45	(0.42-0.47)	<0.001
Observaciones	1,303,388			1,303,388			1,303,388			1,303,388			1,303,388		
Log ¶	-331,957.10			-331,579.50			-331,579.50			-331,333.30			-330,931.3		
AIC €	663,934.70			663,181.00			663,182.60			662,692.70			661,890.7		
BIC ¢	664,055.50			663,313.00			663,327.50			662,849.70			662,059.8		
gof †	4654.17 (<0.001)			4560.67 (<0.001)			4566.74 (<0.001)			4609.37 (<0.001)			4665.94 (<0.001)		
Sensibilidad	17.75			17.77			17.76			17.90			17.93		
Especificidad	98.00			98.00			98.00			97.98			98.00		
Precisión	89.36			89.36			89.36			89.36			89.38		
AUC †	0.8593			0.8597			0.8597			0.8601			0.861		

Abreviaturas: ¥ Hipertensión Arterial sistémica, † Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, £ Enfermedad Cardiovascular, § Insuficiencia Renal Crónica, € Unidad de Cuidados Intensivos, ¶ Logaritmo de la verosimilitud, € Criterio de información Akaike, ¢ Criterio de información Bayesiano, † Prueba de Hosmer-Lemeshow, † Área bajo la curva.

Tabla suplementaria 3. Modelos multivariados de VARIABLES CLÍNICAS asociadas con la mortalidad por COVID-19 registrados en el SISVER en 2020.

	Modelo 1			Modelo 2			Modelo 3			Modelo 4			Modelo 5		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Edad (por c/ año)	1.62	(1.60-1.65)	<0.001	1.50	(1.48-1.53)	<0.001	1.48	(1.46-1.51)	<0.001	1.47	(1.45-1.49)	<0.001	1.47	(1.45-1.49)	<0.001
Sexo															
Femenino	1.00	(Ref.)		1.00	(Ref.)		1.00	(Ref.)		1.00	(Ref.)		1.00	(Ref.)	
Masculino	1.0722	(1.071-1.0727)	<0.001	1.0645	(1.0640-1.065)	<0.001	1.0648	(1.0643-1.065)	<0.001	1.0641	(1.0636-1.0646)	<0.001	1.0639	(1.0644-1.064)	<0.001
Clínica															
Disnea	10.20	(10.04-10.36)	<0.001	4.56	(4.48-4.64)	<0.001	4.47	(4.39-4.55)	<0.001	4.49	(4.42-4.57)	<0.001	4.49	(4.41-4.57)	<0.001
Neumonía				7.17	(7.05-7.28)	<0.001	7.06	(6.96-7.17)	<0.001	6.94	(6.86-7.07)	<0.001	6.94	(6.83-7.05)	<0.001
Fiebre							1.19	(1.17-1.21)	<0.001	1.21	(1.19-1.23)	<0.001	1.21	(1.19-1.23)	<0.001
Disgeusia										0.78	(0.61-0.63)	<0.001	0.78	(0.75-0.80)	<0.001
Anosmia												<0.001	0.74	(0.72-0.76)	<0.001
Observaciones	1,303,388			1,303,388			1,303,388			1,303,388			1,303,388		
Log ϕ	-288,727.71			-255,326.61			-255,110.08			-254,206.86			-254,053.97		
AIC ϵ	577,463.40			510,663.20			510,232.20			508,427.70			508,123.90		
BIC P	577,511.70			510,723.60			510,304.60			508,512.30			508,220.60		
gof \bar{T}	2639.88 (<0.001)			8834.06 (<0.001)			9050.18 (<0.001)			9114.65 (<0.001)			9165.77 (<0.001)		
Sensibilidad	32.07			45.51			46.16			46.11			46.10		
Especificidad	97.17			96.54			96.44			96.45			96.46		
Precisión	90.16			91.05			91.02			91.03			91.04		
AUC t	0.9025			0.9308			0.9311			0.9318			0.9319		

Abreviaturas: ϕ Logaritmo de la verosimilitud, ϵ Criterio de información Akaike, P Criterio de información Bayesiano, \bar{T} Prueba de Hosmer-Lemeshow, t Área bajo la curva.

Tabla suplementaria 4. Modelos multivariados de VARIABLES DE ATENCIÓN EN SALUD asociadas con la mortalidad por COVID-19 registrados en el SISVER en 2020.

	Modelo 1			Modelo 2			Modelo 3		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Edad (por c/ año)	1.70	(1.68-1.72)	<0.001	1.69	(1.67-1.72)	<0.001	1.68	(1.66-1.70)	<0.001
Sexo									
Femenino	1.00	(Ref.)		1.00	(Ref.)		1.00	(Ref.)	
Masculino	1.0856	(1.0851-1.086)	<0.001	1.085	(1.084-1.0859)	<0.001	1.085	(1.084-1.0855)	<0.001
Atención en salud									
Intubado	43.72	(42.245-45.01)	<0.001	37.90	(36.75-39.08)	<0.001	37.95	(36.80-39.14)	<0.001
UCI				1.69	(1.62-1.76)	<0.001	1.62	(1.56-1.68)	<0.001
Tiempo de atención (por c/ inc día)							1.045	(1.043-1.047)	<0.001
Observaciones	1,303,388			1,303,388			1,303,388		
Log ϕ	-297,293.63			-296,952.08			-295,837.99		
AIC ϵ	594,595.30			593,914.20			591,688.00		
BIC P	594,643.60			593,974.60			591,760.50		
gof \bar{T}	3082.01 (<0.001)			3203.86 (<0.001)			3132.28 (<0.001)		
Sensibilidad	31.61			31.55			31.71		
Especificidad	98.49			98.49			98.48		
Precisión	91.29			91.29			91.30		
AUC t	0.8832			0.8842			0.8857		

Abreviaturas: ϕ Logaritmo de la verosimilitud, ϵ Criterio de información Akaike, P Criterio de información Bayesiano, \bar{T} Prueba de Hosmer-Lemeshow, t Área bajo la curva.

Anexo 1. Cronograma de actividades

	SEPT	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP
Elección del tema	■												
Definición del problema y pregunta de investigación	■												
Revisión Bibliográfica	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■			
Propuesta de investigación	■												
Marco teórico		■	■	■	■	■							
Planteamiento de problema y Justificación		■	■										
Diseño de Metodología			■	■	■	■							
Bibliografía			■	■	■	■	■	■	■	■			
Consideraciones éticas					■								
Solicitud de base de datos								■					
Comité de Investigación								■	■	■			
Comité de Ética									■	■			
Limpieza de base de datos											■		
Análisis estadístico											■	■	
Resultados												■	
Discusión												■	■
Conclusiones												■	■
Resumen													■

Anexo 2. Dictamen del Comité de Investigación de la Dirección General de Epidemiología



Subsecretaría de Prevención y
Promoción de la Salud
Dirección General de Epidemiología
Dirección de Investigación Operativa Epidemiológica
Comité de Investigación



Ciudad de México, a 28 de mayo de 2021.

Oficio. No. CI 10 2021

Asunto: Dictamen

Dr. Daniel Armando Carrillo García
Francisco de P. Miranda 157 – 6o Piso
Colonia U. H. Lomas de Plateros
Alcaldía Álvaro Obregón
C. P. 01480, CDMX

At' n Dra. Ana de la Garza Barroso
**Directora de Investigación Operativa
Epidemiológica**

Realizada la revisión del **Protocolo CI-03/21 "Factores Pronósticos por COVID-19 en México durante el 2020"** El Comité de Investigación de la Dirección General de Epidemiología emitió el dictamen de **Aprobado** y solicita realizar los cambios que se detallan a continuación:

Comentarios adicionales:

Hacer un abordaje de lo que es el derecho humano a la salud y el derecho de protección a la salud y en términos de éste último, como se relaciona con el tema de investigación planteado.

❖ El estudio señala: *"El beneficio de este estudio será generar nuevo conocimiento respecto a los factores pronósticos de mortalidad por COVID-19.....el conocer estos factores pronósticos podría favorecer la creación de políticas en salud dirigidas a la prevención y tratamiento"*. En la opinión del investigador principal y grupo de asesores ¿de qué manera impactará el resultado del presente estudio? Considerar que el objetivo de la epidemiología es controlar los problemas de salud mediante la generación de información en tres campos:

- ✓ Sobre la historia natural de las enfermedades y la eficacia de medidas preventivas y curativas que pretenden modificar dicha historia de forma más favorable para el ser humano.
- ✓ Para formular, **ejecutar y evaluar planes y programas de salud (derecho de protección de la salud)** que mejoren el nivel de salud de las poblaciones.

Francisco de P. Miranda No. 157 piso 3, Col. U. H. Lomas de Plateros, D. T. Álvaro Obregón, C. P. 01480, Ciudad de México.Tel. (55) 5337 1749 / 5337 1769
correo electrónico: comite.investigacion.dge@salud.gob.mx / com.inv.eti@gmail.com





Subsecretaría de Prevención y
Promoción de la Salud
Dirección General de Epidemiología
Dirección de Investigación Operativa Epidemiológica
Comité de Investigación



- ✓ Para mejorar el proceso de toma de decisiones clínicas, dirigidas a mejorar la salud de sujetos enfermos y al desarrollo de protocolos, guías clínicas, modificación de Normas Oficiales Mexicanas (NOM's) u otros
- ❖ En la página 39, donde refiere: *"De acuerdo con la Ley Federal de Protección de Datos Personales en posesión de Sujetos Obligados"*, corregir denominación de la Ley.
- ❖ Bibliografía, numeral 73, corregir la denominación de la ley vigente de protección de datos en posesión de sujetos obligados, así como incluir en el listado al Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, referido en la página 38.
- ❖ Señalar que la investigación se desarrollará cuando se obtenga la aprobación del proyecto por parte de los Comités de Investigación y Ética en Investigación.

Por lo anterior, en términos del artículo 20 del Reglamento interno de este Comité, se informa que se cuenta con un plazo de quince (15) días hábiles para atender las presentes observaciones y remitirlas a este órgano colegiado.

Sin otro particular, quedo de usted.

Atentamente
**Presidente del Comité de Investigación de la
Dirección General de Epidemiología**

Dra. Guadalupe Silvia García de la Torre

Ccp. **Dr. José Luis Alomía Zegarra**.-Director General de Epidemiología.-Edificio 4° Piso.-Presente.

Dra. Ana Lucía De la Garza Barroso.-Directora de Investigación Operativa Epidemiológica.-Edificio 3° Piso.-Presente.

Para su conocimiento.

Expediente.

GSGT*GLA*IMR/jpr

Francisco de P. Miranda No. 157 piso 3, Col. U. H. Lomas de Plateros, D. T. Álvaro Obregón, C. P. 01480, Ciudad de México.Tel. (55) 5337 1749 / 5337 1769
correo electrónico: comite.investigacion.dge@salud.gob.mx / com.inv.eti@gmail.com



Anexo 3. Dictamen del Comité de Ética en Investigación de la Dirección General de Epidemiología



Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud
Dirección General de Epidemiología
Dirección de Investigación Operativa Epidemiológica
Comité de Ética en Investigación



Ciudad de México, a 04 de julio de 2021.

Oficio. No. CEI-024-2021

Asunto: DICTAMEN APROBADO

Dr. Daniel Armando Carrillo García.
Francisco de P. Miranda No. 157-3er Piso, Col. Lomas de Plateros
Alcaldía Álvaro Obregón CP 01480
P R E S E N T E.

Estimado Dr. Carrillo García:

Concluida la revisión del protocolo CEI 007/2021 "**Factores pronósticos para mortalidad por covid-19 en población adulta durante el 2020 en México**", que usted presentó ante el Comité de Ética en Investigación de la Dirección General de Epidemiología, le informo que concluida la revisión del mismo se emite el dictamen de **Aprobado**, en atención de haber realizado satisfactoriamente las observaciones que este Comité le indico en la primera evaluación realizada al mencionado protocolo.

Por lo anterior, se le informa que con este Dictamen, se compromete usted a entregar de manera trimestral los informes técnico-descriptivos parciales con los avances del protocolo, a fin de que este Comité verifique la continuidad de la línea de investigación autorizada, así como también el informe técnico-descriptivo final en los 30 días posteriores a la conclusión del estudio.

Así mismo si el presente protocolo, da lugar a la publicación de un artículo, deberá enviar copia del mismo a este Comité.

Sin otro particular, reciba las seguridades de mi consideración.

A t e n t a m e n t e

Presidente del Comité de Ética en Investigación

D. C. Octaviano Humberto Domínguez Márquez

Ccp. **Dr. José Luis Alomia Zagarra.** - Director General de Epidemiología. - Presente.
Dra. Ana de la Garza Barroso.-Directora de Investigación Operativa Epidemiológica de la DGE
Expediente.

OHDM*RIR*jpr

Francisco de P. Miranda No. 157 piso 3, Col. U. H. Lomas de Plateros, D. T. Álvaro Obregón, C. P. 01480
Ciudad de México
Tel. (55) 5337 1749 / 5337 1769 correo electrónico: comite.etica.investigacion.dge@salud.gob.mx / com.inv.eti@gmail.com

