



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA CMN SIGLO XXI**

**CARACTERÍSTICAS DE LAS PRUEBAS BIOQUÍMICAS AL INGRESO DE
PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19 EN UN HOSPITAL DE
TERCER NIVEL DE ATENCIÓN**

TESIS

***PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
PATOLOGÍA CLÍNICA***

P R E S E N T A

DRA. GABRIELA ALEJANDRA GUEVARA SEDEÑO

ASESORES DE TESIS

Dra. Roxana Blanca Rivera Leños

Dra. Guadalupe Argelia Galicia Paredes

Dr. Edgar Cruz García



Ciudad de México 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Tesista.

Nombre: Gabriela Alejandra Guevara Sedeño

Cargo: Médico Residente de tercer grado

Lugar de Trabajo: UMAE Hospital de Cardiología, CMNSXXI

Tel: 221 268 55 23

Correo electrónico: gabsguevaras@gmail.com

Dirección: Av. Cuauhtémoc No. 330, Col. Doctores, C.P. 06720

Teléfono; 56276900, Extensión 22053

Tutor de tesis/ Investigador principal.

Nombre: Dra. Roxana Blanca Rivera Leaños

Cargo: Medico Patólogo Jefe de laboratorio clínico

Lugar de Trabajo: UMAE Hospital de Cardiología, CMN Siglo XXI

Tel: 3315017421

Correo electrónico: rlroxana24@gmail.com

Dirección: Av. Cuauhtémoc 330, Colonia Doctores, Delegación Cuauhtémoc, C.P. 06720 Ciudad de México, CDMX

Teléfono; 56276900, Extensión 22053

Asesor metodológico/ investigador asociado

Nombre: Dra. Guadalupe Argelia Galicia Paredes

Cargo: Medico Patólogo en el Servicio de Transfusiones

Lugar de Trabajo: CMN Siglo XXI, UMAE Hospital de Especialidades

Tel: 5552749759

Correo electrónico: argeliagaliciaparedes@gmail.com

Dirección: Av. Cuauhtémoc 330, Colonia Doctores, Delegación Cuauhtémoc, C.P. 06720 Ciudad de México, CDMX, Tel 55 56276900 Ext.

Investigador asociado

Nombre: Dr. Edgar Cruz García

Cargo: Infectólogo Pediatra

de Trabajo: CMN Siglo XXI, UMAE Hospital de Cardiología

Tel: 5524972105

Correo electrónico: ragdecruz09@hotmail.com

Dirección: Av. Cuauhtémoc 330, Colonia Doctores, Delegación Cuauhtémoc, C.P
06720 Ciudad de México, CDMX, Tel 55 56276900 Ext.

HOJA DE FIRMAS

Dr. Guillermo Saturno Chiu

Director General

U.M.A.E Hospital de Cardiología, CMN Siglo XXI, IMSS.

Dr. Sergio Rafael Claire Guzmán

Director Médico

U.M.A.E. Hospital de Cardiología, CMN Siglo XXI, IMSS.

Dr. Eduardo Almeida Gutiérrez

Director de Educación e Investigación en Salud

U.M.A.E. Hospital de Cardiología, CMN SXXI, IMSS.

Dra. Karina Lupercio Mora

Jefe de la División de Educación en Salud

U.M.A.E. Hospital de Cardiología, CMN SXXI, IMSS.

Dra. Roxana Rivera Leños

Tutor de tesis

Médico Especialista en Patología Clínica

U.M.A.E. Hospital de Cardiología, CMN SXXI, IMSS.

Dra. Guadalupe Argelia Galicia Paredes

Tutor de tesis

Médico Especialista en Patología Clínica

U.M.A.E. Hospital de Cardiología, CMN SXXI, IMSS.

M. C. Edgar Cruz García

Asesor de Tesis

Médico Especialista en Infectología

U.M.A.E. Hospital de Cardiología, CMN SXXI, IMSS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3604**.
HOSPITAL DE CARDIOLOGIA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 108**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 011 2018073**

FECHA **Viernes, 27 de agosto de 2021**

Dra. ROXANA BLANCA RIVERA LEAÑOS

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **CARACTERÍSTICAS DE LAS PRUEBAS BIOQUÍMICAS AL INGRESO DE PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID 19 EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL DE ATENCIÓN** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

<p>Número de Registro Institucional R-2021-3604-014</p>

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

ATENTAMENTE

Dr. Guillermo Saturno Chiu
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3604

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

A mi padre, a mi madre y hermanos por que por ustedes he materializado cada sueño

A mi familia por ser mi sostén en los momentos de grandes cambios

A mis amigas que son como hermanas gracias por estar en las etapas más importantes de mi vida

A mis compañeros de generación, asesores y tutores gracias por la gran experiencia, por la guía y enseñanzas

A mi ángel gracias por darme la confianza, por no dejarme rendir hasta plasmar todo lo que mi corazón dicto desde siempre

Gracias a Dios por bendecir mi vida con personas tan brillantes.

INDICE

	CAPÍTULOS	Pág.
IA	ABREVIATURAS	9
IB	RESUMEN	10
II	ANTECEDENTES	12
II	MARCO TEÓRICO	13
III	JUSTIFICACIÓN	39
IV	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	39
V	OBJETIVO GENERAL Y ESPECÍFICOS	40
VI	HIPÓTESIS	40
VII	PACIENTES Y MÉTODOS	41
VIII	DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO	50
IX	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	50
X	ASPECTOS ÉTICOS Y BIOSEGURIDAD	51
XI	RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD	53
XII	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	55
XIII	RESULTADOS	56
XIV	DISCUSIÓN	64
XV	CONCLUSIONES	66
XVI	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	67
XVII	ANEXOS: A. CARTAS DE CONSENTIMIENTO INFORMADO. B. CARTA DE ANUENCIA DE BIOSEGURIDAD SIN IMPLICACIONES C. MANUAL DE PROCEDIMIENTOS. D. ANEXO TABLAS PREDICTORAS DE SEVERIDAD DE CADA BIOMARCADOR E. ANEXO TABLAS PREDICTORAS DE MORTLAIDAD DE CADA BIOMARCADOR	33

IA. ABREVIATURAS

IMSS	INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE	Unidad Medica de Alta Especialidad
SARS-COV-2	Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus 2
HB	Hemoglobina
HCT	Hematocrito
CR	Creatinina
U	Urea
LEU	Leucocitos
TROP T	Troponina T de alta sensibilidad
CK	Creatina quinasa
CK-MB	Creatina quinasa subunidad MB (miocárdica)
FIB	Fibrinógeno
LDH	Lactato deshidrogenasa
HAS	Hipertensión Arterial sistémica
DMT2	Diabetes mellitus tipo 2
ERC	enfermedad renal crónica
EPOC	enfermedad obstructiva
ECV	Enfermedad Cardiovascular
NG	Nano gramos
MG	Miligramos
DL	Decilitro
TPQX	Terapia Post Quirúrgica
UCI	Unidad De Cuidados Intensivos
DEIH	Días De Estancia Intrahospitalaria
ICTV	Comité Internacional sobre la taxonomía de los virus
OMS	Organización Mundial de la Salud
AG-RDT	test de diagnóstico rápido
RT-PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa (RT-T-PCR) en tiempo real

IB. RESUMEN.

Título: CARACTERÍSTICAS DE LAS PRUEBAS BIOQUÍMICAS AL INGRESO DE PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19 EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL DE ATENCIÓN

Marco teórico: En México la alta prevalencia de enfermedades crónicas como la diabetes, la obesidad y las enfermedades cardiovasculares ha contribuido a las complicaciones por SARS-CoV-2, debido a esto el reconocimiento de factores de riesgo, aunado a el uso de pruebas convencionales como biometría hemática, química clínica, y tiempos de coagulación son necesarias para la evaluación de los pacientes, sin embargo las pruebas como dímero D, fibrinógeno, deshidrogenasa láctica, albumina dan información adicional para la clasificación de la gravedad al ingreso hospitalario o en cuidados intensivos. Por lo que ha aumentado el interés en encontrar características bioquímicas que beneficien a la adecuada vigilancia inicial de los pacientes en nuestro hospital.

Objetivo: Describir las características bioquímicas al ingreso de pacientes mayores de 18 años hospitalizados por COVID-19 en un hospital de tercer nivel de atención.

Material y Métodos: El estudio se llevo a cabo en las instalaciones en el Hospital de Cardiología, del Centro Medico Nacional Siglo XXI, con recursos propios del alumno. En el periodo del mes de diciembre 2020 al mes de abril 2021. Se realizó un análisis descriptivo de las variables de interés, las cualitativas se representaron en tablas de distribución de frecuencias simples y las variables cuantitativas, con base en su distribución se expresaron por medio de media y desviación estándar, en caso de tener distribución normal o en caso contrario por medio de mediana y percentiles. Para la comparación de las variables cualitativas por medio de Chi cuadrada o prueba Exacta de Fisher, según el caso. Para la comparación de las variables cuantitativas se empleo t de Student o U Mann-Whitney según la distribución.

Resultados:

En el análisis multivariado para los niveles de LDH >500 UI/L (IC 95% 2.18-11.62) y de 7.28 para los niveles de linfocitos <800 células/mm³ (IC 95% 3.14-16.9). Se estimó un coeficiente de determinación de 0.21 lo que quiere resultado en que la

presencia de estas dos variables explica entre el 21 y 32% de las muertes presentadas en la población de estudio.

Conclusiones:

Las pruebas bioquímicas asociadas a la severidad y mortalidad de COVID-19 son la disminución de linfocitos y el aumento de Lactato deshidrogenasa. Por tanto, la medición de estos marcadores de laboratorio parece ser muy relevante para la evaluación y el pronóstico de los pacientes.

Palabras clave: COVID-19, SARS CoV-2, biomarcadores.

II. ANTECEDENTES

Las emergencias sanitarias de patógenos constituyen una amenaza constante para la seguridad de la humanidad. Las consecuencias sanitarias, sociales y económicas asociadas son imprescindibles. En las últimas dos décadas hemos sido testigos del impacto provocado por la emergencia de dos coronavirus, SARS-CoV en 2002 y MERS-CoV en 2012 causando brotes de neumonía grave en humanos y mostrando un potencial pandémico. (1)

El 31 de diciembre de 2019, la República Popular China notificó un grupo de casos de una forma no identificada de neumonía viral de etiología desconocida que comenzó a circular entre los humanos en la provincia China de Hubei. El 9 de enero de 2020 el Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) anunció que la neumonía viral era un nuevo beta coronavirus (CoV). El nuevo agente fue aislado en muestras obtenidas del tracto respiratorio inferior de uno de los pacientes afectados convirtiéndose en el séptimo virus de la familia *Coronaviridae* con transmisión entre las personas, fue presentado como nCoV-2019. El 12 de enero la secuencia genética fue publicada y compartida, lo que permitió el rápido desarrollo de técnicas diagnósticas. En las semanas siguientes este virus se extendió gradualmente por todo el mundo y el 30 de enero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró el brote como una Emergencia de Salud Pública de importancia Internacional (ESPII). El 11 de febrero, la OMS nombró a la enfermedad COVID-19, abreviatura de “enfermedad por coronavirus 2019” y el Comité Internacional sobre la taxonomía de los virus (ICTV) anunció “síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2” (SARS-CoV-2) como el nombre del nuevo virus que causa COVID-19. El 11 de marzo de 2020, COVID-19 fue declarada una pandemia por el Director General de la OMS. (2) El 31 de agosto de 2020 se estableció entre las pandemias más importantes que se hayan registrado en la historia de la humanidad. (3)

III. MARCO TEORICO

El primer caso de COVID-19 en México, fue confirmado por las autoridades el 28 de febrero de 2020, un año después, se reportaron más de dos millones de infecciones en el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE) el 94.6% de las cuales fueron confirmadas por RT-PCR o Ag-RDT. El 5.4% de los pacientes restantes fueron diagnosticados en función de la presentación clínica y asociación epidemiológica, a falta de un resultado de prueba válido. La curva epidemiológica muestra dos picos de infección, el primero a mediados de julio de 2020, y el segundo a principios y mediados de enero de 2021, el segundo pico supera el primero en una proporción de dos a uno.

Los casos confirmados representan una proporción alta de todas las personas analizadas por para SARS-CoV-2. Los establecimientos de todo el país registran a pacientes con sospecha de COVID-19 en el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedades Respiratorias siempre que cumplan con la definición de operacional de caso de enfermedad respiratoria viral, y requiere la presencia de síntomas. (4) Según los lineamientos, el 10% de los pacientes con síntomas leves, el 100% de los pacientes con síntomas graves (dificultad para respirar) y el 100% de los que cumplen los criterios de infección respiratoria aguda grave son sometidos a pruebas diagnosticas. Sin embargo los recursos son limitados en la mayoría de los hospitales del sector publico. Los individuos asintomáticos y la mayoría con síntomas leves no se les aplican pruebas diagnosticas, por lo que no se ha podido confirmar la infección.

México, el undécimo país mas poblado del mundo, ocupaba a mediados de febrero el tercer lugar en muertes confirmadas por COVID-19, después de Estados Unidos y Brasil, países que realizan mas pruebas y, por lo tanto, tienen tasas mas bajas de sub diagnóstico. México se encontraba entre los países con la tasa de letalidad mas alta (muertes en relación con los casos confirmados) y más muertes confirmadas por COVID-19. (5)

La distribución de las muertes varía de manera considerable entre regiones y características de los pacientes. Como se ha registrado, la mortalidad desproporcionalmente entre hombre de edad avanzada y pacientes con una o más comorbilidades preexistentes. La población en México con edad promedio de 29 años y la personas de 65 años o más comprenden el 8.2% de la población, predispondría al país a una mortalidad general más baja en relación con países con una población de edad mayor, como Estados Unidos y gran parte de Europa. Sin embargo, la alta prevalencia de enfermedades crónicas como la diabetes, la obesidad y las enfermedades cardiovasculares ha contribuido a los cuadros severos y al incremento de la mortalidad del SARS-CoV-2. (6)

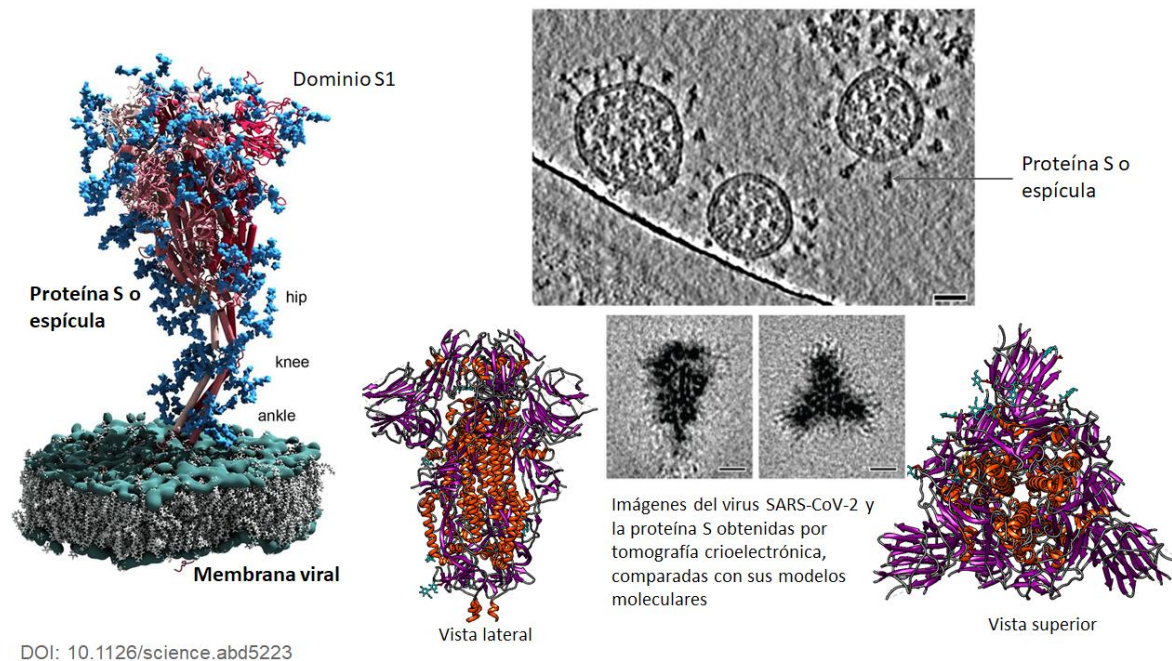
Desde la confirmación de los primeros casos de COVID-19 hasta el 16 de junio 2021, fueron notificados 176.480.226 casos acumulados confirmados de COVID-19 a nivel global, incluyendo 3.825.240 defunciones, de los cuales 40% de los casos y 48% de las defunciones fueron aportadas por la región de las Américas. Hasta el 17 de junio del 2021, Argentina, Aruba, Brasil, Canadá, los Estados Unidos de América, México, y Puerto Rico han detectado cuatro variantes de preocupación. Un total de 23 países y territorios notificaron 6.056 casos confirmados acumulados de Síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes (SIM-P) que coincide cronológicamente con la COVID-19, incluidas 129 defunciones. (2)

Actualmente se conoce que la edad y el estado de salud de la población afectan la gravedad de la enfermedad por SARS-CoV-2, por lo que la valoración de la pandemia en México deben contextualizarse dentro del estado de salud de la población del país. Hasta 2019, las 10 principales causas de muerte y discapacidad en México son, en orden descendente; cardiopatía isquémica, diabetes, enfermedad renal crónica, cirrosis, enfermedad cerebrovascular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, violencia interpersonal, enfermedad de Alzheimer, infecciones de las vías respiratorias inferiores y accidentes viales (7) (IHME). Algunos de estos factores de riesgo, incluida una carga de enfermedades crónicas, han predispuesto a grandes segmentos de la población mexicana a

resultados graves de COVID-19. Los factores de riesgo varían desde factores demográficos, como edad, sexo, dieta y hábitos en el estilo de vida, enfermedades subyacentes y complicaciones y laboratoriales. (8) (9)

SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 pertenece a la familia *Coronaviridae* (CoV), a la orden *Nidoviridae*, clase *Pisoniviricetes*, filo *Pisuviricota*, al grupo IV de la clasificación de Baltimore, los cuales son virus de ácido ribonucleico (RNA) de cadena simple (monocatenario), polaridad positiva, con envoltura lipídica que contiene espículas de 10nm, no segmentados, con nucleocapside helicoidal de 9 a 11 nm de diámetro y genoma de 27 a 32 kb y de gran tamaño aproximadamente 80 a 160 nm. La envoltura viral consiste en una bicapa lipídica donde la proteína espiga (S) es responsable de la unión y fusión del virus con las membranas celulares; la proteína M o de membrana, responsable del transporte transmembrana de nutrientes, liberación de la partícula viral y eventual formación de su envoltura; las proteínas de nucleocapside (N) y las proteínas de envoltura (E). (10) (11)



Son altamente infecciosos cuando se introducen dentro de las células eucariotas. Se replican en el citoplasma maduran en el retículo endoplásmico, y en el aparato

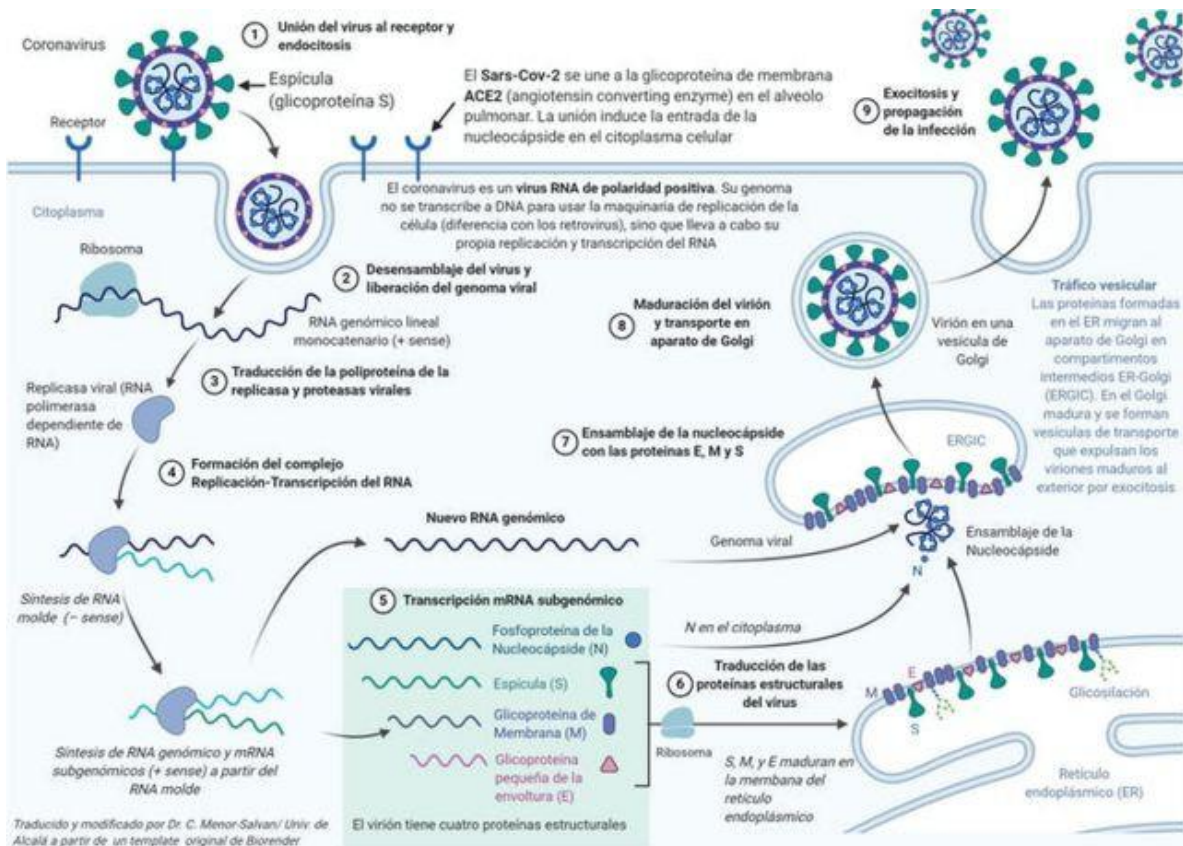
de Golgi, y salen por gemación. Entre un individuo infectado y uno susceptible, el periodo de incubación es prolongado y se ha descrito entre 5 a 14 días. El periodo de transmisibilidad comienza 24 a 48 horas antes del inicio de los síntomas y dura aproximadamente 7 a 9 días desde el inicio de esto.

Se conocen cuatro géneros que pueden infectar a una amplia variedad de animales, incluidos los seres humanos, causando enfermedades respiratorias, entéricas, hepáticas y neurológicas o no causar síntomas de enfermedad en sus huéspedes. Según la caracterización genética y serológica, los coronavirus se dividen en cuatro géneros distintivos, Alphacoronavirus (alfa-CoV), Betacoronavirus (beta-CoV), Gammacoronavirus (gamma-CoV) y Deltacoronavirus (delta-CoV) (5). En la actualidad se conocen siete coronavirus que infectan al humano, tres de ellos se han caracterizado por asociarse a enfermedad grave.(3) dos de ellos, el CoV-229E y el CoV-OC43, provocan aproximadamente el 20% de los resfriados comunes. Se estima que un humano adulto adquiere una infección por coronavirus al menos una vez cada 2 a 3 años.

Replicación

El principal receptor en las células huésped mediado por la glicoproteína espiga (S) de la membrana externa del SARS-CoV-2 es la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2). (12) La glicoproteína espiga (S) usa dos subunidades funcionales, uno para lograr la unión al receptor de la célula huésped subunidad 1, y la subunidad S2, responsable de la fusión del virus con las membranas celulares. (12) Cuando la proteína espiga se une al receptor de ECA2, el complejo resultante es procesado proteolíticamente por la proteasa transmembrana tipo 2 (TMPRSS2), lo que conduce a la escisión de ECA2 y a la activación de la glicoproteína espiga. Iniciando así el proceso de unión y fusión del virus con la membrana celular, finalizando con la entrada del virus a la célula hospedero. (12) Al completar la unión del virus a la membrana celular, el RNA genómico viral se libera en el citoplasma y se desnuda para permitir la formación de las lipoproteínas 1a y ab, la transcripción de los RNAs subgenómicos y replicación del genoma

viral. Posteriormente las glicoproteínas de envoltura recién formadas se insertan en el retículo endoplásmico rugoso o en las membranas de Golgi. El RNA mensajero y las proteínas de nucleocápside se combinan para formar los viriones. Las partículas virales recién formadas brotan dentro del compartimiento intermedio del retículo endoplásmico y el aparato de Golgi. Las vesículas que contienen los viriones emergen y migran hacia la membrana plasmática celular con la cual se fusionan, armando así las partículas virales completas. Una vez estructuradas, las partículas virales son liberadas por la célula y proceden a infectar nuevas células, en un ciclo repetitivo que culmina con la recuperación o con la muerte del paciente. (12)



Patogénesis

Se han propuesto varias hipótesis sobre la patogénesis de la infección por SARS-CoV-2 en humanos. El virus puede acceder a las membranas mucosas,

especialmente la nasal, orofaríngea y laríngea y luego ingresar a los pulmones por continuidad. Posteriormente, puede ingresar a la sangre periférica desde los pulmones, causando viremia y finalmente atacando los órganos que expresan ECA2. (13) ECA2 es un receptor identificado como puerta de entrada para SARS-CoV-2, es una enzima adherida a la membrana celular de células ubicadas en el cerebro, corazón, arterias, endotelio, células alveolares tipo 2 (AT2), hígado, intestinos, riñones y testículos. Su función principal es reducir la presión arterial al catalizar la escisión de angiotensina II (péptido vasoconstrictor) en angiotensina 1-7 (vasodilatador).

El SARS-CoV-2 se une a todas las células corporales que expresan ECA2 y TMPRSS en su superficie, causando una respuesta inflamatoria sistémica. Esta se inicia con una tormenta de citosinas, la cual consiste en una liberación de grandes cantidades de citosinas pro inflamatorias (IFN- α , IFN- γ , IL-1, IL-6, IL12, IL18, IL-33, TNF- α , TNF- β , etc.) y quimiocinas (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10). Causando daño alveolar difuso, insuficiencia orgánica múltiple y muerte, en los casos graves de infección por SARS-CoV-2, al igual que ocurrió con SARS-CoV y ocurre con MERS-CoV.

La unión de SARS-CoV-2 a los receptores ECA2 ubicados en la superficie de las AT2 desencadena una cascada de inflamación en las vías respiratorias inferiores, ocasionando un Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda.

La lesión característica de este síndrome es el daño alveolar difuso, ha sido encontrado en la mayoría de los pacientes fallecidos por neumonía por COVID-19. El SARS-CoV-2 no solo obtiene la entrada a las células diana a través de ECA-2, también interactúa con los receptores Ezrin, CD26, ciclofilinas y otros factores de adhesión celular. Regulando de forma negativa su expresión en la superficie de estas células, a tal grado que la enzima se torna incapaz de ejercer efectos protectores sobre los órganos corporales. La regulación negativa de la expresión de ECA2 en las células pulmonares, conlleva a la acumulación de angiotensina II y a la activación local del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). La actividad no controlada de angiotensina II puede ser en parte responsable de la lesión orgánica en COVID-19, conllevando a lesión pulmonar aguda, remodelación

desfavorable del miocardio, vasoconstricción periférica y permeabilidad vascular aumentada. Mientras que la activación local del SRAA puede modular las lesiones pulmonares provocadas por la agresión viral. (12)

El rápido desarrollo de congestión capilar, atelectasias, edema y micro hemorragia alveolar; seguidos por formación de membrana hialina, hiperplasia de células epiteliales y edema intersticial permite el engrosamiento de la pared alveolar y dificulta el intercambio gaseoso O₂-CO₂ entre la luz del alveolo y la luz capilar. (14)

La transmisión del SARS-CoV-2 se ha descrito por mecanismos directos e indirectos. En los directos, como la mayoría de los virus respiratorios, mediante secreciones respiratorias, transmisión por gotas >5-10 µm, desplazándose aproximadamente a un metro de distancia al hablar y hasta cuatro metros al toser o estornudar, la transmisión por aerosoles ocurre cuando son partículas <5 µm que quedan suspendidas en el aire ambiente siendo inefectivas por al menos tres horas, con una mayor concentración en las fases iniciales de la enfermedad y durante la realización de procedimientos que generen aerosoles como intubación endotraqueal, broncoscopía y resucitación cardiopulmonar, se desplazan aproximadamente de ocho a diez metros de distancia. La transmisión por contacto es un mecanismo indirecto, ya que el virus es depositado en distintas superficies por las gotas o aerosoles producidos por un individuo infectado permanece viable dependiendo de las características de la superficie.

Las estrategias tradicionales de control de infecciones de salud pública dependen de gran medida de la detección temprana de enfermedades para contener la propagación.

Factores de riesgo

Los factores de riesgo varían desde factores demográficos, como la edad, el sexo y la etnia, la dieta y los hábitos de estilo de vida hasta las comorbilidades y complicaciones subyacentes, y las indicaciones de laboratorio. (15) Existen estudios donde se han informado modelos predictivos que utilizan varios factores

de riesgo para identificar pacientes de alto riesgo que pueden desarrollar una enfermedad grave y crítica, basados en cohortes de pacientes con COVID-19, W (16)

Estudios empíricos de los factores de riesgo de hospitalización por complicaciones en pacientes con COVID-19 en la población mexicana apuntan a los pacientes con antecedentes de diabetes, obesidad, hipertensión arterial, enfermedad renal crónica e inmunosupresión además de edad avanzada donde la expresión de ACE2, el receptor de entrada del SARS-CoV-2, aumenta en el endotelio de los pulmones y en otros tejidos, asociándose con inflamación crónica, activación de células endoteliales y resistencia a la insulina que agrava la respuesta inflamatoria y conduce a una disfunción de la barrera alveolo-capilar. (8) (17)

HIPERTENSION ARTERIAL

Wang et al informó que la prevalencia de hipertensión arterial fue significativamente mayor entre los pacientes con COVID-19 grave que requerían atención en la UCI que entre los que no ingresaron en la UCI. (18) En México la hipertensión es el tercer factor de riesgo de muerte y discapacidad, la prevalencia general es del 18.4% entre la población de más de 20 años. La hipertensión se asocia con un aumento en la gravedad de la enfermedad. Un metanálisis de 13 estudios encontró que los pacientes con hipertensión tenían más del doble de probabilidades de muerte en comparación con aquellos sin hipertensión (OR 2.60; IC del 95%: 1.95-3.25) y mayores probabilidades de resultados de enfermedad grave (OR 1.70; IC del 95%: 1.30–2.10). (19); Moazzami et al incluyeron 46,248 pacientes en su estudio donde encontró que aquellos con hipertensión tenían mayores probabilidades de sufrir la enfermedad más grave (OR 2.36; IC del 95%: 1.46 -3.83). (20) El Centro de Control y Prevención de Enfermedades establece que las personas con hipertensión podrían tener un mayor riesgo de enfermedades graves por COVID-19; (21) sin embargo la mayoría de estos estudios ni la frecuencia ni la gravedad de la enfermedad están corregida por la edad y sabemos que la edad del paciente es el parámetro más sospechoso relacionado con la gravedad de la enfermedad viral.

Diabetes

La diabetes es la segunda causa de muerte en México. El síndrome de distrés respiratorio agudo constituye la principal causa de muerte por COVID-19 y ocurre como consecuencia de una respuesta inflamatoria exagerada que provoca la liberación de citocinas proinflamatorias, como interleucinas (IL) y factor de necrosis tumoral alfa. Los receptores tipo Toll son una familia de proteínas que actúan como sensores y ayudan al sistema inmunitario a discriminar entre elementos propios y extraños. El SARS-CoV-2 interactúan con TLR en la membrana de la célula huésped y aumentan la expresión del gen de respuesta primaria de diferenciación mielóide 88 (MyD88), que a su vez activa el factor nuclear kappa B, promoviendo finalmente una cascada inflamatoria que incrementa el daño pulmonar. (22) La hiperglucemia crónica puede comprometer la inmunidad innata y la inmunidad humoral. Además, la diabetes se asocia con un estado inflamatorio crónico de bajo grado que afecta a la regulación de la glucosa y a la sensibilidad periférica a la insulina. (23) En pacientes diabéticos infectados con SARS-CoV-2 se ha evidenciado un aumento en los niveles de IL-6 y proteína C reactiva (PCR) por lo que el estado pro inflamatorio propio de la diabetes puede favorecer la tormenta de citocinas y la respuesta inflamatoria sistémica que acompaña al SDRA en pacientes con COVID-19.

El sistema renina angiotensina (SRA) es una cascada de péptidos vasoactivos. El angiotensinógeno producido en el hígado es escindido por acción de la renina en un decapeptido denominado angiotensina (Ang) I y este a su vez es convertido por la enzima convertora de angiotensina (ECA) en un octapeptido llamado Ang II que, al actuar sobre el receptor tipo 1 de Ang (AT1-R), ejerce efectos vasoconstrictores y oxidativos, y a nivel pulmonar induce contracción del músculo liso bronquial, proliferación de fibroblastos, apoptosis de células epiteliales alveolares y aumento de la permeabilidad vascular. (24)

Por otra parte, la ECA2 puede hidrolizar la Ang I y generar Ang; sin embargo, su actividad catalítica es 400 veces mayor sobre la Ang II y conlleva a la formación de Ang con propiedades vasodilatadoras a través del receptor Mas (MAS-R). De esta

manera, el SRA funciona como un sistema endocrino dual en el que las acciones vasoconstrictoras/proliferativas y las acciones vasodilatadoras/ antiproliferativas son reguladas por un balance entre la ECA y la ECA2. La expresión de la ECA2 en el páncreas (principalmente en células de los islotes) es incluso mayor que en los pulmones, por lo que es posible que el SARS-CoV-2 pueda unirse a este receptor e ingresar a las células β del páncreas produciendo disfunción celular con hiperglucemia aguda

Obesidad

Se ha informado una mayor gravedad y una estancia hospitalaria mas prolongada en pacientes con IMC >35 kg/m² con COVID -19. El IMC >40 kg/m² se ha observado como un factor de riesgo independiente asociado a mortalidad, mas pronunciado en pacientes menores de 50 años. La alteración de la elasticidad de la pared torácica y la reducción de la distensibilidad del sistema respiratorio conduce a un daño en la función pulmonar debido a un estado pro inflamatorio y niveles de interleucina 6 (IL-6) y un mayor riesgo de COVID-19 grave en pacientes obesos. Además de la activación de las células en endoteliales y la resistencia a la insulina también puede contribuir a la disfunción de la barrera alveolo capilar. La ACE2 esta sobre expresada en los adipocitos de los individuos obesos. Los individuos obesos tienen una mayor expresión de moléculas SLC16A3 (MCT4), integrina alfa (ITGA) relacionadas con SARS-CoV-2, factor nuclear de linfocitos T activados 1 (NFATC1). (25)

Tabaquismo

El antecedente de tabaquismo es un factor de riesgo de muerte en pacientes críticamente enfermos. También se ha demostrado que los fumadores actuales tenían una mayor tasa de muerte intrahospitalaria en los pacientes con COVID-19. Debido a que el tabaquismo es una causa importante de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); el estudio de Zhang et al informó que la EPOC puede aumentar el riesgo de los pacientes con COVID-19 requieran ingreso en la unidad

de cuidados intensivos debido a que la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) esta altamente expresada en las células epiteliales de las vías respiratorias y juega un papel muy importante en la infección por SARS-CoV-2 ya que se ha demostrado como receptor. Los niveles altos de expresión de ACE2 en el tracto respiratorio inferior de los fumadores actuales puede contribuir al aumento del riesgo de desarrollar COVID-19 grave. (26)

Enfermedad Cardiovascular

Según la OMS, la tasa de mortalidad en pacientes con COVID-19 con enfermedad cardiovascular preexistente es del 10.5%, con hipertensión arterial (HTA) es del 6% y sin condiciones preexistentes es del 0.9% . Esta estimación parece ser inferior a la observada con otras infecciones virales. (27)

Se ha postulado que la respuesta inflamatoria y los cambios hemodinámicos asociados, son los probables desencadenantes del aumento en la incidencia de síndrome coronario agudo en aquellos pacientes con placas ateroscleróticas susceptibles de ruptura. Algunos de estos casos pueden presentarse con sintomatología superpuesta. (28)

Las infecciones incluyendo la causada por COVID-19 produce una sobrecarga para el corazón, si un paciente presenta una enfermedad previa como, insuficiencia cardiaca, el corazón empeorará su funcionamiento. Esto puede producir una congestión o acumulo de líquido en los pulmones, lo que complicará la respiración y probablemente el curso de la infección respiratoria, aumentando las probabilidades de complicaciones. Además de sobrecargar el corazón, también se sabe que la COVID-19 puede producir un daño directo infeccioso e inflamatorio sobre el músculo cardiaco, miocarditis, que dependiendo de la afectación puede empeorar la función de la bomba del corazón y empeorar el pronóstico del paciente.

La presentación como insuficiencia cardiaca es frecuente, alcanzando cerca de 23% de los infectados por SARS-CoV-2. Al igual que en otras afecciones respiratorias, los pacientes con SARS-CoV-2 y antecedentes de IC crónica

presenten descompensación de la misma. Estos casos se dan generalmente con niveles de troponina en sangre y marcadores de respuesta inflamatoria bajos, lo que hace suponer que el compromiso directo del miocardio no es el principal responsable. (29)

Las arritmias cardíacas constituyen otra manifestación común en pacientes infectados, con una incidencia aproximada de 16% que asciende significativamente con la gravedad de la enfermedad (44% en pacientes en UCI). La presencia de arritmias malignas como taquicardia/fibrilación ventricular, se reportó en 5,9% de los casos (29). La injuria miocárdica, manifiesta por la elevación de troponinas, también se ha observado en estos pacientes. Aunque los mecanismos subyacentes continúan en investigación, se atribuye a hipoxia, alteraciones metabólicas, estrés inflamatorio y neurohumoral (29).

Los pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica o aquellos con probabilidad de enfermedad aterosclerótica, presentan un mayor riesgo de desarrollar un síndrome coronario agudo. La infección produce aumento de los requerimientos miocárdicos de oxígeno, habitualmente vinculado a insuficiencia respiratoria, pudiendo desencadenar un infarto agudo de miocardio tipo II, secundario a desbalance en la oferta/demanda de oxígeno. Por otro lado, la respuesta inflamatoria sistémica puede desestabilizar las placas ateroscleróticas coronarias provocando un infarto agudo de miocardio tipo I. (30)

Enfermedad crónica respiratoria

Los CDC de los EE. UU. (US CDC) incluyen la enfermedad obstructiva crónica como un factor de riesgo de COVID-19; Degarege et al en su estudio con sede en Estados Unidos de América de 15 586 pacientes sintomáticos con COVID-19 encontró que el 9% tenía EPOC y estos pacientes tenían una mayor probabilidad de hospitalización (OR 1.36, IC del 95% 1.15-1.6), ventilación mecánica invasiva (OR 1.49, IC del 95% 1.28- 1.73) e ingreso en la UCI (OR 1.20; IC del 95%: 1.02-1.4). En México la EPOC es la sexta causa principal de muerte, la prevalencia general estimada en el estudio PALATINO de 2004 en la Ciudad de México fue de 11.9%, aunque estudios de 2018 sugieren que la prevalencia ha disminuido

levemente, al 7.8% de la población de 40 años o más en la Ciudad de México (Menezes et al., 2005). La EPOC representa el 2% del AVAD. (19)

Enfermedad Renal Crónica

No hay mucha evidencia sobre la asociación entre la ERC preexistente y la gravedad de COVID-19. Esto podría deberse a la falta de datos de los pacientes sobre la función renal antes de la infección o al no establecer la definición de ERC en los estudios. De Lusignan et al en su estudio realizado en el Reino Unido se encontró que la ERC estaba asociada con un mayor riesgo de infección. Los pacientes con ERC tenían el doble de probabilidades de dar positivo por COVID-19 que los pacientes sin ERC (OR 1.91; IC del 95%: 1.3- 2.79); El estudio openSAFELY realizado en el Reino Unido también encontró que los pacientes con formas graves de ERC tenían un mayor riesgo de complicaciones relacionada con COVID-19 que los pacientes con otros padecimientos de alto riesgo. (31) (32) Los factores de riesgo asociados con la gravedad y la mortalidad atribuibles a COVID-19 se han informado en diferentes cohortes, destacando la ocurrencia de daño renal agudo en 25% de ellas.

Como se ha mencionado el SARS-CoV-2 utiliza el receptor 2 de la enzima convertidora de angiotensina como diana para la invasión celular, que también esta presente en la superficie las células tubulares renales.

Inmunodepresión

Los pacientes el sistema inmunitario debilitado puede aumentar el riesgo de COVID-19. Muchas afecciones y tratamientos pueden causar que una persona esté inmunodeprimida o tenga el sistema inmunitario debilitado. La inmunodeficiencia primaria es causada por defectos genéticos que pueden heredarse. El uso prolongado de corticoesteroides u otros medicamentos que debilitan el sistema inmunitario puede provocar inmunodeficiencia secundaria o

adquirida. Se deben considerar con mayor riesgo, los pacientes receptores de trasplantes de órganos sólidos, receptores recientes de trasplante de células madre hematopoyéticas o terapia génica, que reciben tratamiento inmunosupresor o inmunomodulador. Las deficiencias predominantemente de anticuerpos son consideradas de riesgo intermedio, pero dependerá de las comorbilidades asociadas. (33) Los pacientes con defectos en la fagocitosis, como enfermedad granulomatosa crónica, no presentan una respuesta alterada ante patología viral, pero muestran mecanismos exagerados de inflamación, por lo cual deberán ser monitoreados si presentan COVID-19. Las deficiencias puntuales de anticuerpos, como la selectiva de IgA, de subclases o de antígenos específicos son consideradas de riesgo menor, así como las deficiencias de complemento.

En un estudio retrospectivo multicéntrico, realizado en Wuhan, China se estudiaron 12 077 pacientes todos los pacientes adultos (≥ 18 años) con cualquier tipo de tumores sólidos malignos y malignidad hematológica, observaron que los pacientes con cáncer tenían más probabilidades de tener COVID-19 grave que los pacientes sin cáncer (148 [64%] de 232 frente a 166 [32%] de 519; razón de posibilidades [OR] 3.61 [IC del 95%: 2.59-5.04]; $p < 0.0001$). (34)

Enfermedad tiroidea

COVID-19 no parece ser más frecuente ni presentarse con mayor severidad en los pacientes con trastornos tiroideos y si bien pueden ocurrir alteraciones de las pruebas tiroideas durante la enfermedad, parecen ser transitorias y no requerir tratamientos específicos. No hay evidencia de que las personas con enfermedad tiroidea mal controlada tengan más probabilidades de contraer infecciones virales en general. Sin embargo, es posible que los pacientes con enfermedad tiroidea no controlada (especialmente tirotoxicosis) puedan tener un mayor riesgo de complicaciones (tormenta tiroidea) por cualquier infección.

Enfermedad Hepática

Richardson et al analizaron la prevalencia de enfermedad hepática crónica subyacente en series de pacientes hospitalizados por COVID-19, con cifras que oscilan entre el 0,6 y 1,4% (35). Oyelade et al documentó que en aproximadamente el 60% de los pacientes con enfermedad hepática crónica, el curso de la infección fue grave, con una tasa de letalidad del 18%. (36) El principal inconveniente de estos estudios es que en ellos no se ha llevado a cabo un análisis estratificado en función de la causa o del estadio de la enfermedad hepática. La enfermedad hepática más relacionada con la COVID-19 es la de origen metabólico (de sus siglas en inglés, MAFLD: metabolic associated fatty liver disease) (37). El estudio incluyó a 202 pacientes, mostró que la presencia de datos indirectos de MAFLD, junto con la edad, el sexo masculino y la existencia de otras comorbilidades, son un factor de mal pronóstico. No obstante, independientemente de la relación causa-efecto, estos hallazgos deben alertar sobre la importancia de llevar a cabo una vigilancia estrecha y optimización de las medidas preventivas frente a la infección en aquellos pacientes con diagnóstico previo de esteatohepatitis de origen metabólico. La infección crónica por virus hepatotropos, especialmente por el virus de la hepatitis B (VHB), no parece implicar un peor pronóstico en pacientes con infección por SARS-CoV-19. Sin embargo, esta ha cobrado especial relevancia en el manejo de la COVID-19 porque la utilización de fármacos con efecto inmunosupresor potente (glucocorticoides en dosis altas o tocilizumab, entre otros) podría aumentar el riesgo de reactivaciones virales graves. Por ello, es aconsejable que en todo paciente con diagnóstico de COVID-19 se evalúe adecuadamente el estado serológico frente a los virus de la hepatitis B y C y se evalúe, con base en ello, la necesidad de tratamiento antiviral preventivo en el caso de precisar fármacos inmunosupresores de alta potencia. Respecto a los pacientes con enfermedad hepática avanzada, la información disponible también es escasa. El estudio de D. Ji et al, basado en registros internacionales ha permitido conocer el impacto del SARS-CoV-2 en una cohorte de 152 pacientes. En esta serie, 103 de los casos incluidos presentaban cirrosis y la etiología más frecuente de la enfermedad hepática fue la esteatohepatitis de origen metabólico (38). La mortalidad durante el ingreso alcanzó el 40%, siendo en cerca del 80% de origen respiratorio. Como era

esperable, esta fue más alta en los pacientes con un mayor grado de insuficiencia hepática (24, 43 y 63% en Child-Pugh A, B y C, respectivamente). Además, se pudo comprobar cómo en el 40% de ellos, la infección por SAR-CoV-2 supuso un desencadenante de una descompensación hepática (encefalopatía, empeoramiento de la ascitis y/ o hemorragia varicosa), siendo esta, y no los síntomas respiratorios, la clínica dominante hasta en el 24%. datos procedentes de la combinación de los registros SECURE-Cirrhosis y COVID-HEP que incluyen ya a 352 pacientes con cirrosis, confirman una mortalidad elevada que alcanza el 34%. (39)

Diagnóstico

El diagnóstico precoz y el aislamiento de los pacientes sospechosos juegan un papel vital en el control de esta enfermedad. La especificidad y sensibilidad de las diferentes técnicas de diagnóstico difieren entre poblaciones y tipos de equipos .

Manifestaciones clínicas

Una de las características de la enfermedad Covid-19 son las enormes diferencias en las manifestaciones clínicas en función de cada paciente. Se sospecha que algunos de ellos son paucisintomáticos, o incluso completamente asintomáticos. Los síntomas se observan aproximadamente cinco días después del contagio. El tiempo medio de aparición de los síntomas a partir de la incubación de COVID-19 es de 5,1 días, y los infectados mostraron síntomas durante 11,5 días. Posterior a la exposición inicial, el SARS-CoV-2 infecta las células epiteliales que expresan la enzima convertidora de angiotensina 2 humana (hACE2) en el tracto respiratorio superior. En esta etapa, es probable que los primeros mecanismos de defensa limiten la replicación viral en la mayoría de los individuos y eviten una mayor progresión de la enfermedad. Estos pueden incluir barreras fisicoquímicas (moco y metabolitos), así como proteínas de defensa inmune innatas (citocinas e interferones) que se producen o inducen de manera constitutiva tras la infección. Esto explica los signos de disnea, frecuencia respiratoria de >30 rpm, saturación

de oxígeno en sangre <93%, infiltrados pulmonares >50%, relación presión parcial de oxígeno arterial a fracción de oxígeno inspirado <300 mmHg en 24 a 48 horas. (40).

Los casos críticamente enfermos pueden experimentar insuficiencia respiratoria, choque, coagulopatía diseminada y otras fallas de órganos. (41) Por otro lado, en algunos pacientes el SARS-CoV-2 podría desencadenar una gran respuesta inflamatoria, provocando una enfermedad grave. El Síndrome Respiratorio Agudo Severo es una de las complicaciones más comunes y graves, debido a su predisposición para el sistema respiratorio, requiriendo en ocasiones el ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos con asistencia mecánica ventilatoria aumentando la tasa de mortalidad. (42)

Se describen tres fases diferentes. La primera es la infección precoz y la secundaria la afectación pulmonar, provocando infiltrados bilaterales. Finalmente, se describe una etapa de hiperinflamación que afecta órganos extrapulmonares y desencadena una tormenta de citocinas sistémicas. En esta etapa es frecuente la necesidad de ventilación mecánica e ingreso en UCI, por hipoxemia, insuficiencia respiratoria o incluso shock secundario a vasoplejía. Esto supuso una gran carga para el sistema de salud, ya que consumió la mayoría de sus recursos médicos. (8) Otra manifestación clínica grave en pacientes con COVID-19 es una reacción inmunitaria sistémica extensa desencadenada por la producción excesiva de mediadores inflamatorios como la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1 / CCL2), la proteína inflamatoria de macrófagos 1 alfa (MIP-1 α / CCL3), IL-6, factor de necrosis tumoral (TNF) e IL-10. (43) La hiperinflamación asociada al SARS-CoV-2 puede promover un estado patológico de hipercoagulabilidad con un aumento de la mortalidad en los pacientes con COVID-19. (41) La hiperinflamación sistémica se correlaciona con las cargas periféricas de ARN del SARS-CoV-2, lo que sugiere que representa una forma de sepsis viral. (42)

Se han observado manifestaciones neurológicas como dolor de cabeza, alteraciones del conocimiento, ataxia, enfermedad cerebrovascular aguda, epilepsia, hipogeusia, anosmia, hipoxia, y neuralgia. La vía hematológica es la ruta

sin embargo existen otras rutas mas probable para que el SARS-CoV-2 llegue al cerebro, como a través de la placa cribiforme del hueso, etmoides, cerca del bulbo olfatorio. Existe evidencia, mediante estudios histopatológicos, de infección viral directa en las células endoteliales de múltiples vasos sanguíneos y órganos, así como lesión endotelial difusa y apoptosis. La endotelitis por COVID-19 podría explicar la disfunción micro circulatoria sistémica y sus secuelas clínicas, a cambiar el equilibrio vascular hacia una mayor vasoconstricción, con una isquemia orgánica subsecuente, edema tisular y un estado proclive a la hipercoagulación. Los Centros de Control de Enfermedades , dividieron las manifestaciones clínicas por su gravedad en:

- Enfermedad leve, paciente sintomático que se ajusta a la definición de caso de COVID-19 pero no presenta neumonía vírica ni hipoxia
- Enfermedad moderada, neumonía, paciente con signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, taquipnea) pero sin signos de neumonía grave, en particular $SpO_2 \geq 90\%$ con aire ambiente. Aunque el diagnóstico se puede establecer por la clínica, la radiología torácica (radiografía, TC, ecografía) puede ayudar al diagnóstico e identificar o descartar complicaciones pulmonares
- Enfermedad grave, neumonía grave, paciente con signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, taquipnea) más alguno de los siguientes: frecuencia respiratoria > 30 inspiraciones/min, dificultad respiratoria grave o $SpO_2 < 90\%$ con aire ambiente. Aunque el diagnóstico se puede establecer por la clínica, la radiología torácica (radiografía, TC, ecografía) puede ayudar al diagnóstico e identificar o descartar complicaciones pulmonares.
- Enfermedad crítica, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) en la semana siguiente a una lesión clínica conocida (neumonía) o aparición de nuevos síntomas respiratorios o empeoramiento de los existentes.
 - o SDRA leve: $200 \text{ mm Hg} < PaO_2/FiO_2 \leq 300 \text{ mm Hg}$ (con PEEP o CPAP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$).
 - o SDRA moderado: $100 \text{ mm Hg} < PaO_2/FiO_2 \leq 200 \text{ mm Hg}$ (con PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$).

- SDRA grave: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ mm Hg (con PEEP ≥ 5 cm H₂O).

Diagnóstico molecular

El diagnóstico de COVID-19 se centra principalmente en los datos epidemiológicos, los síntomas clínicos y algunas tecnologías adyuvantes, como la detección de ácidos nucleicos y los ensayos inmunológicos. Como ocurre con cualquier otra infección, el estándar de oro para el diagnóstico es la identificación del agente infeccioso. En el caso de infecciones virales, esta identificación puede realizarse visualizando las partículas virales en microscopía electrónica o identificando inclusiones virales intracelulares en microscopía óptica. Los cultivos de tejidos son necesarios para el estudio de la replicación del virus in vitro. Estos métodos requieren tecnología que generalmente esta disponible en centros de investigación.

En el campo del diagnóstico molecular, existen tres cuestiones principales: (a) disminuir el número de falsos negativos mediante la detección de cantidades mínimas de ARN viral, (b) evitar el número de falsos positivos mediante la correcta diferenciación de señales positivas entre diferentes patógenos, y (c) una alta capacidad para realizar pruebas rápidas y precisas de un gran número de muestras en poco tiempo. Las tecnologías ampliamente utilizadas para la detección de ácidos nucleicos del SARS-CoV-2 son la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa en tiempo real (RT-PCR) y la secuenciación de alto rendimiento. Sin embargo, debido a la dependencia del equipo y al alto costo, la secuenciación de alto rendimiento en el diagnóstico clínico está restringida. El acceso a toda la estructura del genoma del SARS-CoV-2 ha ayudado a diseñar los cebadores específicos e introducir los mejores protocolos de diagnóstico. En los primeros informes publicados sobre la aplicación de la RT-PCR en el diagnóstico de COVID-19, se centraban en la región spike (S) que ha mostrado una especificidad y una sensibilidad limitada. Posteriormente, la sensibilidad de esta técnica mejoró enormemente mediante el uso de sondas específicas para los otros genes específicos de virus, incluida la ARN polimerasa

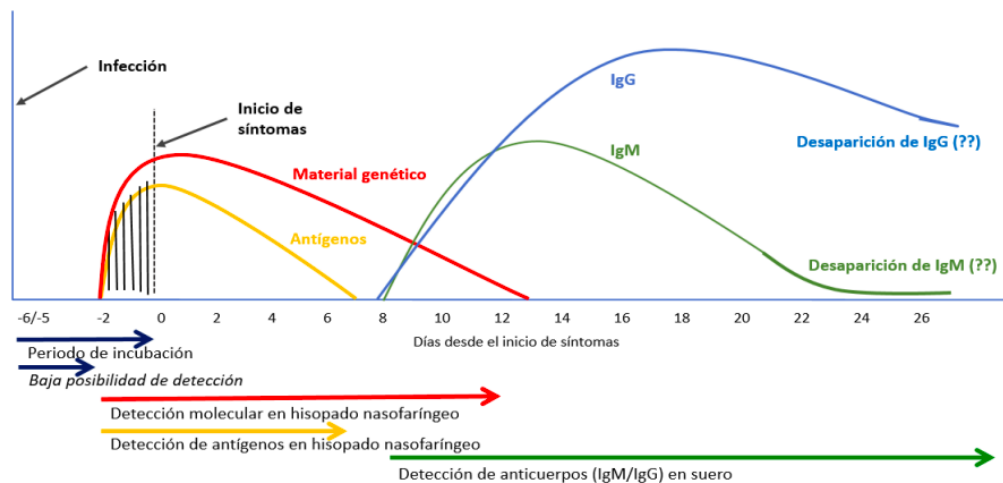
dependiente de ARN (RdRp) en la región ORF1ab, Nucleocapsid (N) y Envelop (E) . Para evitar la reacción cruzada con otros coronavirus humanos y prevenir la posible deriva genética del SARS-CoV-2, se deben involucrar dos dianas moleculares en este ensayo: una diana no específica para detectar otros CoV y una diana específica para el SARS-CoV- 2. La comparación de los resultados obtenidos de todos los genes estudiados mostró que el gen RdRp es el más apropiado con la mayor sensibilidad. JF Chan et al. propusieron un ensayo de RT-PCR dirigido a una secuencia de RdRp / Hel que podría detectar una carga baja de SARS-CoV-2 en el tracto respiratorio superior, muestras de plasma y saliva sin ninguna reactividad cruzada con otros virus respiratorios comunes. Aunque los ensayos recomendados por los CDC en los EE. UU. Se basan en dos proteínas de la nucleocápside N1 y N2, la OMS recomienda el ensayo del gen E como prueba de detección de primera línea, seguido del ensayo del gen RdRp como prueba de confirmación. Con base en la evidencia, los genes RdRp y E, siguen siendo muy sensibles a pesar de las variaciones de nucleótidos que afectan la hibridación del ensayo de PCR. Actualmente el método implica la transcripción inversa del material genético del virus (ARN) a DNA complementario (DNAc), seguida de la amplificación de algunas regiones del DNAc. Las sondas (secuencias marcadas de DNA/RNA que promueven la replicación del material genético encontrado en la muestra) se crearon después de la secuenciación del genoma del SARS-CoV-2. Se realizan varios sitios de amplificación en serie para identificar estos objetivos, cuando mas ciclos se necesitan, menor es la carga viral del material en estudio. Se han seleccionado cuatro regiones del genoma del SARS-CoV-2 (gen RdRp, genes de las proteínas estructurales E y N y gen ORF1 ab). Se estima que su sensibilidad es aproximadamente del 70% y su especificidad es del 90%.Sin embargo, su sensibilidad podría variar según la carga viral, la técnica de extracción de ARN, la fuente de muestreo y el estadio de la enfermedad durante el tiempo de muestreo. Los resultados falsos positivos de la RT-PCR están relacionados con la contaminación cruzada de las muestras y los errores de manipulación. Por el contrario, las inexactitudes en cualquier etapa de la recolección, el almacenamiento y el procesamiento de las muestras pueden dar lugar a resultados falsos negativos. Algunos estudios han revelado que las

muestras del tracto respiratorio superior (parte inferior de las fosas nasales y la orofaringe) son más deseables para el ensayo de RT-PCR debido a la cantidad de copias virales.

Diagnóstico inmunológico

Las técnicas inmunológicas y de detección de antígenos se pueden utilizar para un diagnóstico rápido y rentable al tiempo que proporcionan una alternativa a los métodos moleculares. Las técnicas inmunológicas que incluyen el ensayo de inmunofluorescencia (IFA), la prueba de anticuerpos fluorescentes directos (DFA), el ensayo de detección de proteína de la nucleocápsida (NP), el chip de proteína, los puntos cuánticos semiconductores (QD) y el ensayo de microneutralización (MN) definen una unión entre un antígeno viral y un anticuerpo. Estos métodos inmunológicos tienen baja especificidad / sensibilidad. En el caso de COVID-19, la morfología del virus se puede observar mediante microscopía electrónica de acuerdo con los postulados tradicionales de Koch. Las pruebas serológicas podrían ser específicas para un tipo de inmunoglobulinas; simultáneamente pueden medir anticuerpos IgM e IgG.

Guo et al. indicó que los anticuerpos IgM tienen tasas positivas de 85,5% después de 3-6 días. Además, el 78,0% de los anticuerpos IgG positivos se detectaron durante 10-18 días. La eficacia de detección de IgM ELISA es mayor que la de qPCR después de 5,5 días de la aparición de los síntomas. Después de cinco días, la detección de ELISA de IgM es más eficiente que la PCR.



PAHO-OMS. Descentralización del diagnóstico COVID-19: Implementación ensayos para detección de antígenos

La respuesta inmune a los microorganismos virales se produce principalmente por células NK, e inmunidad celular, especialmente células T citotóxicas (CD8+).

Biomarcadores

El diagnóstico rápido es clave para el tratamiento sintomático, por lo que las técnicas como la bioquímica sérica, biomarcadores serológicos y el análisis de hemogramas, pueden ser técnicas, fáciles de medir, rutinarias y de bajo costo que faciliten a los médicos sospechar la presencia y establecer el grado de severidad de la enfermedad. Estudios han informado que la edad avanzada, las comorbilidades, la leucocitosis, los niveles altos de dímero D, el lactato deshidrogenasa y los recuentos bajos de plaquetas son factores de riesgo asociados con severidad de COVID-19. (26) Los niveles altos de PCR indican inflamación causada por diversas afecciones, incluidas infecciones. Se ha observado que la tormenta de citosinas es la culpable del mal pronóstico de los pacientes con COVID-19 en estado crítico. El valor predictivo de estos factores de riesgo de muerte en pacientes graves puede variar. (26)

Es esencial identificar de manera temprana a los pacientes con comorbilidades de alto riesgo y realizar las intervenciones correspondientes, por tal motivo es vital determinar el grado de gravedad del paciente para disminuir el riesgo de tener un

resultado desfavorable por lo que se han visto que muchas pruebas de laboratorio tiene un papel importante en los pacientes con COVID-19. Los biomarcadores de laboratorio son menos costosos, mas rápidos y mas fácil de obtener, han sido la modalidad preferida para la clasificación de severidad, el monitoreo y el pronostico de la enfermedad. (44)

Biometría Hemática

Se ha observado que la disminución del recuento absoluto de linfocitos se asocia con gravedad de la enfermedad y mortalidad. Debido a que existe infiltración de los monocitos y neutrófilos en los pulmones lo que explica los cambios en las poblaciones de los monocitos o neutrófilos proceden a resultados fisiopatológicos graves que podrían permitir a los médicos dirigirse a los pacientes con deterioro clínico. (44)

El analizador Sysmex serie XN puede diferenciar los leucocitos según su dispersión de luz y propiedades de fluorescencia, proporcionando información relacionada con la complejidad intracelular, el contenido de ácido nucleico, y el tamaño celular. (44) Se ha demostrado cambios significativos en la citometría hemática de todas las células sanguíneas circulantes en pacientes con COVID-19 que desarrollaron el síndrome de tormenta de citosinas, presentando especial atención al aumento de la proporción de monocitos activados. (44)

Se observa linfopenia, eosinopenia y la basopenia en la presentación inicial pueden estar asociados con la progresión del estado inflamatorio. (44) (26) la eosinopenia persistente puede ser un predictor de la gravedad de la enfermedad y el resultado clínico adverso durante la hospitalización debido a que el efecto antiviral agota los eosinófilos y puede ser la causa de eosinopenia.

COVID-19 esta asociado a con alteraciones morfológicas y funcionales en las células sanguíneas de las primeras fases de la enfermedad, que son fácilmente detectables por analizadores hematológicos de rutina. (44)

Lactato deshidrogenasa

El Lactato Deshidrogenasa (LDH) es una enzima de transferencia de hidrogeno que cataliza la oxidación de L-lactato a piruvato con la mediación de NAD⁺ como aceptor de hidrogeno. Su actividad esta presente en el citoplasma de muchas células del cuerpo, por lo que un aumento en sus niveles séricos no es específico y puede corresponder a diferentes alteraciones. Actualmente los valores de LDH en suero se han puesto como un biomarcador predictor asociado con la gravedad de los pacientes con COVID-19, lo que refleja tanto el daño pulmonar directo como una lesión tisular generalizada. (45) Se han publicado una gran cantidad de series de casos de pacientes con COVID-19, que incluyen concentraciones séricas altas de LDH junto con las concentraciones séricas bajas de albumina, se ha observado que permanecen significativamente asociadas con mayores probabilidades de muerte en pacientes con esta enfermedad. Mientras que la actividad de LDH bajas se asociaron con menores probabilidades de ingreso a la UCI. Una de las principales fortalezas de los estudios publicados fue representada por el uso del instrumentos de medición cuya estandarización fue previamente verificada y validada. El uso de ensayos que proporcionan resultados estandarizados permite el uso de límites de decisión comunes, lo que permite la aplicación universal de los resultados de los estudios clínicos realizados en diferentes lugares y momentos. (45). Además, se asocio un nivel bajo de albumina en los pacientes con infección por COVID-19 con mal pronostico tanto en China como en los países norteamericanos. El bajo nivel de albumina en los casos graves de COVID-19 sugiere que el apoyo nutricional puede ser importante para la terapia de apoyo durante la infección. (46)

Biomarcadores cardiacos

Entre los pacientes hospitalizados con COVID-19, los aumentos en los biomarcadores cardiacos indicativos de lesión miocárdica son comunes y se asocia con resultados adversos. Es importante identificar a los pacientes con afecciones cardiacas concomitantes. Aunque los pacientes cardiacos parecen ser

susceptibles a una lesión miocárdica después de la infección por SARS-CoV-2. (47) El receptor de SARS-CoV-2, ACE2, se expresa en células endoteliales vasculares y miocitos, por lo que existe al menos una posibilidad teórica potencial de afectación cardiovascular directa por el virus. Otros mecanismos incluyen una tormenta de citocinas desencadenada por una respuesta equilibrada de las células Helper tipo 1 y tipo 2, aumento de la respuesta trombótica y pro coagulante después de la infección por SARS-CoV-2, disfunción respiratoria con hipoxemia e inestabilidad hemodinámica causada por COVID-19, lo que resulta en daño a las células del miocardio.

Las diferencias en los niveles de los biomarcadores cardiacos esta asociado con un alto riesgo de mortalidad hospitalaria. Investigar su liberación y valores pronósticos es de gran importancia para la identificación temprana de pacientes de alto riesgo y mejorar los resultados al tomar decisiones correspondientes. (47)

Los niveles de troponina fueron significativamente mas altos en los pacientes con COVID-19 que murieron o estaban críticamente enfermos en comparación con los que no estaban críticamente enfermos. La lesión cardiaca se asocio de forma independiente con un aumento significativo de las probabilidades de mortalidad.

Se observo una diferencia significativa en los niveles de dímero D en los que murieron

Biomarcadores cardiacos

Los pacientes hospitalizados por COVID-19, los aumentos en los biomarcadores cardiacos son comunes y se asocian con resultados adversos. Es mas probable que estos aumentos ocurran en pacientes con afecciones cardiacas concomitantes, lo que representa una gran proporción de pacientes con COVID-19. El daño endotelial es un factor importante para el desarrollo de trombosis, los niveles elevados de dímero D es asociado con la gravedad de la enfermedad y la mortalidad debido a que es indicativo de desarrollar trombosis (26). También se ha observado en diferentes estudios que el dímero D se acompaña de un aumento paralelo de los marcadores de inflamación. Esto apoya a la hipótesis de que una respuesta inflamatoria grave activa posteriormente la coagulación y la generación

de trombina. El marcador de coagulación dímero D fue un factor de riesgo independiente de muerte en pacientes con enfermedades hepáticas. La microangiopatía trombótica y el deterioro de la microcirculación debido a la lesión de las células endoteliales inducida por COVID-19 podrían agravarse por la disfunción hepática, ya que la mayoría de los factores de coagulación, anticoagulantes y proteínas fibrinolíticas se sintetizan en el hígado. Los trastornos de la coagulación podrían ser un mecanismo importante e pacientes con COVID-19 con enfermedad hepática en lugar de una tormenta de citosinas. Diferentes estudios han demostrado que existen múltiples mecanismo fisiopatológicas después de la infección por COVID-19. (46)

Pruebas coagulométricas

Diferentes estudios informan que entre el 21 y el 69% de pacientes críticamente enfermos con COVID-19 presentan tromboembolismo venoso, presentando con frecuencia signos de hipercoagulabilidad, con dímero D sérico alto, aproximadamente de 3 a 40 veces el valor de referencia, aumento de fibrinógeno, aumento de tiempo de protrombina y el tiempo de tromboplastina parcial activada, también se ha observado trombocitopenia. La fisiopatología de la hipercoagulabilidad aun no se ha demostrado sin embargo es probable que el daño endotelial directo inducido por el virus y la consiguiente inflamación sean factores clave. La lesión endotelial esta respaldada por evidencia de que el daño alveolar en COVID-19 es frecuentemente acompañado por microangiopatía trombótica. Esta lesión microcirculatoria difusa en los pulmones parece ser una característica central de la enfermedad grave. Esta lesión endotelial se ha denominado coagulopatía pulmonar intravascular difusa, debido a la inmunopatología vascular predominante en endotelio vascular pulmonar lo que agrava la hipoxemia. La coagulopatía y el daño endotelial no es exclusivo de COVID-19, sino es una característica común del SRA en general. (48)

III. JUSTIFICACIÓN.

En nuestro país a partir del mes de diciembre 2020 la epidemia por SARS-CoV-2 tuvo un repunte en los casos por lo que nuestro hospital tuvo la reconversión a modalidad híbrida para subsanar el aumento de casos en la Ciudad de México. Los pacientes que ingresaron durante este tiempo por enfermedad moderada a grave requirieron manejo hospitalario multidisciplinario. Por ese motivo identificamos que la evaluación temprana de los parámetros de laboratorio, en pacientes con COVID-19, con indicadores de la fórmula leucocitaria incluyendo indicadores del recuento celular, indicadores de coagulación (dímero D, fibrinógeno, TP, TTPa, INR), indicadores cardiacos (troponinas, CK-MB, Troponina T), pueden orientarnos hacia la estratificación de la gravedad, con el fin de identificar a los pacientes que requieren ingreso temprano a de cuidados críticos. La evidencia de los biomarcadores es escasa, se dispone pocos datos respecto a la correlación de los parámetros séricos en la primera visita a urgencias. Por ello describir las características de nuestra población es fundamental para toma de decisiones futuras en cuanto al destino del ingreso del paciente para garantizar el nivel de cuidados de cada caso, y así optimizar los ingresos hospitalarios a las unidades de cuidados intensivos y reducir de forma significativa la mortalidad y el periodo de hospitalización, esencialmente ante la amenaza de posibles rebrotes.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La evidencia de los biomarcadores es escasa, se dispone pocos datos respecto a la correlación de los parámetros séricos al ingreso. Por ello el presente trabajo tiene la finalidad de describir las características de los biomarcadores en nuestra población para toma de decisiones futuras en cuanto al destino del ingreso del paciente para garantizar el nivel de cuidados de cada caso, y así optimizar los ingresos hospitalarios a las unidades de cuidados intensivos y reducir de forma significativa la mortalidad y el periodo de hospitalización, esencialmente ante la amenaza de posibles rebrotes.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuáles son las características bioquímicas de los pacientes confirmados con COVID-19 al ingreso en un hospital de tercer nivel de atención?

V. OBJETIVO GENERAL

Describir las características de los biomarcadores de los pacientes al ingreso del hospital de tercer nivel de atención, UMAE Hospital de Cardiología, con el diagnóstico confirmado de COVID-19

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- 1.- Describir las características sociodemográficas, género y edad.
- 2.- Describir la severidad de la enfermedad COVID-19 al ingreso
3. **Describir la mortalidad de COVID-19 de los pacientes confirmados**
- 4.- Describir las alteraciones hematológicas al ingreso
- 5.- Describir las alteraciones coagulométricas al ingreso
- 6.- Describir las alteraciones bioquímicas al ingreso
- 7.- Describir las alteraciones cardiovasculares al ingreso

VI. HIPÓTESIS

Considerando que se realizará un estudio observacional, descriptivo de todos los pacientes al momento del ingreso a la UMAE H.C con el diagnóstico de certeza de COVID-19, para describir las alteraciones, bioquímicas, hematológicas, coagulométricas y cardiovasculares, no se requiere hipótesis.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS.

- a) **Tipo de estudio:** Retrospectivo, Observacional, Transversal.
- b) **Población objeto de estudio:**

Adultos, ambos géneros, mayores de 18 años, con diagnóstico confirmado por RT-PCR o Ag-RDT en exudado nasofaríngeo para SARS-COV-2 que

requirieron internamiento en la UMAE Hospital de Cardiología, durante los meses de diciembre 2020 al mes de abril 2021.

c) Tipo de muestreo:

No probabilístico de casos consecutivos.

Cálculo del tamaño mínimo de muestra: No se realizó cálculo para determinar el tamaño de muestra considerando el tipo de estudio a desarrollar, transversal descriptivo, que incluirá a todos los pacientes que ingresaron a la Unidad y que cumplieron los criterios de inclusión durante los meses de diciembre 2020 al mes de abril 2021.

Criterio de inclusión:

- Pacientes de ambos sexos, edad > 18 años
- Ingresados durante el periodo de diciembre 2020- abril 2021
- Diagnóstico confirmado por RT-PCR, en exudado nasofaríngeo, para SARS-COV-2
- Diagnóstico confirmado por antígeno, en exudado nasofaríngeo, para SARS-COV-2
- Pacientes con criterios de Hospitalización por COVID-19:
 - a) Dificultad Respiratoria: Disnea, frecuencia respiratoria > 30 por minuto, Saturación de oxígeno, medida por oximetría de pulso <90%; que requerían Oxigenoterapia Intrahospitalaria
 - b) Insuficiencia Respiratoria Aguda $PaO_2/FiO_2 < 300$, con requerimiento de Oxigenoterapia alto flujo o Ventilación Mecánica Asistida.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de COVID-19 de origen nosocomial.
- Pacientes con diagnóstico de COVID-19 con más de 2 semanas de evolución.

Criterios de eliminación:

- Pacientes que no cuenten con al menos uno de los siguientes laboratoriales; Biometría hemática (hemoglobina, hematocrito, leucocitos, neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos, plaquetas,), química sanguínea (urea, creatinina, BUN, glucosa, LDH), tiempos de coagulación (TP, TPT, INR)
- Pacientes que no cuenten con expediente clínico digital o físico

c) Operacionalización de variables.

Variable	Tipo de Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Fuente de información/ Instrumento de medición
EDAD	Cuantitativa discreta	Tiempo de vida de una persona en años	Años cumplidos hasta el ingreso al hospital	Numérico Años	Expediente clínico
Sexo	Cualitativa dicotómica	Características fenotípicas que distinguen a un individuo: hombre, mujer	Indicador del sexo del paciente	1.Mujer 2.Hombre	Expediente clínico
COVID -19	Cualitativa dicotómica	Enfermedad causada por coronavirus SARS CoV 2	Pacientes confirmados por pruebas RT-PCR positivo y/o antígeno positivo	1.Positivo 2.Negativo	Expediente clínico
SARS CoV 2	Cualitativa dicotómica	virus de la familia de los coronavirus	Virus que causa la enfermedad COVID-19	1.Positivo 2.Negativo	Expediente clínico
COMORBILIDADES	Cualitativa dicotómica	La presencia de uno o más trastornos además de la enfermedad o trastorno primario	Presencia de enfermedades distintas al padecimiento	1.Si 2.No	Expediente clínico
HIPERTENSION ARTERIAL SISTEMICA	Cualitativa dicotómica	Aumento de la resistencia vascular que conduce a elevación de la presión arterial	Presión arterial sistémica $\geq 140/90$	1.Si 2.No	Expediente clínico

sistémica					
DIABETES MELLITUS	Cualitativa dicotómica	Afección crónica que afecta la manera en la que el cuerpo procesa la glucosa.	Enfermedad con alto nivel de glucosa sérica	1.Si 2.No	Expediente clínico
Sobrepeso/Obesidad	Cualitativa dicotómica	Índice de masa corporal de 25kg/2 o mas	De acuerdo a la información del expediente	1.Si 2.No	Expediente clínico
Enfermedad Renal Crónica	Cualitativa dicotómica	Enfermedad con TFG < 60 ml/min por 3 meses	Daño renal definido por medico tratante y/o expediente clínico	1.Si 2.No	Expediente clínico
Enfermedad pulmonar	Cualitativa dicotómica	Enfermedad que afecta a los pulmones y otras partes del aparato respiratorio	Daño pulmonar definido por medico tratante y/o expediente clínico	1.Si 2.No	Expediente clínico
Enfermedad cardiovascular	Cualitativa dicotómica	Enfermedad que afecta al corazón y/o vasos sanguíneos	Daño cardiaco y de los principales vasos sanguíneos	1.Si 2.No	Expediente clínico
Inmunosupresión	Cualitativa dicotómica	Disminución o anulación de la respuesta inmunológica del organismo mediante tratamiento médico o secundaria a procesos patológicos	Disminución de las reacciones inmunitarias	1.Si 2.No	Expediente clínico
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS	Cualitativa discreta	Lugar en donde se brindan cuidados de alta complejidad para los pacientes graves.	Equipo multidisciplinario que proporciona atención medica a pacientes en estado crítico	1.SI 2.NO	Intracard
HOSPITALIZACIÓN	Cualitativa discreta	Ingreso de un paciente en un centro sanitario para ocupar una cama y recibir atención medica	Atención de pacientes cuya afección requiere la admisión a un hospital	1.SI 2.NO	Intracard

especializada					
ESTADO DE GRAVEDAD	Cualitativa discreta	Clasificación a los pacientes en diferentes categorías según el pulso, la tensión arterial sistólica, la frecuencia respiratoria, la temperatura corporal y el nivel de conciencia de los pacientes.	características o circunstancias que se asocian al riesgo de determinados resultados	1.Leve 2.Moderada 3.Grave 4.Severo/Crítico	Expediente clínico y/o expediente electrónico (intracard)
COVID-19 Leve	Cualitativa discreta	Paciente sintomático que se ajusta a la definición de caso de COVID-19 pero no presenta neumonía vírica ni hipoxia.	Evaluación clínica al ingreso en el servicio de admisión continua	1.SI 2.NO	Expediente clínico y/o expediente electrónico (intracard)
COVID-19 Moderado	Cualitativa discreta	Paciente con signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, taquipnea) pero sin signos de neumonía grave, en particular SpO2 ≥ 90% con aire ambiente	Evaluación clínica al ingreso en el servicio de admisión continua	1.SI 2.NO	Expediente clínico y/o expediente electrónico (intracard)
COVID-19 Grave	Cualitativa discreta	Paciente con signos clínicos de neumonía más alguno de los siguientes: frecuencia respiratoria > 30 inspiraciones/min, dificultad respiratoria grave o SpO2 < 90% con aire ambiente	Evaluación clínica al ingreso en el servicio de admisión continua	1.SI 2.NO	Expediente clínico y/o expediente electrónico (intracard)
COVID-19 Crítico	Cualitativa discreta	aparición de nuevos síntomas respiratorios o empeoramiento de los existentes. Con infiltrados pulmonares,	Evaluación clínica al ingreso en el servicio de admisión continua	1.SI 2.NO	Expediente clínico y/o expediente electrónico (intracard)

		oxigenación deficiente, Signos de disfunción orgánica: alteración del estado mental, disnea o taquipnea, SpO2 baja, oliguria, taquicardia, pulso débil, extremidades frías o hipotensión arterial, piel jaspeada			
UREA PLASMÁTICA	Cuantitativa continua	Producto final del catabolismo proteico	Nivel de urea en el plasma del paciente	Numérica Miligramos por decilitro mg/dL	Cobas 6000, C501, Prueba cinética con ureasa y glutamato deshidrogenasa
CREATININA	Cuantitativas continuas	Producto resultante del catabolismo de la creatina muscular	Nivel de creatinina en el plasma del paciente	Numérica Miligramo por decilitro (mg/dL) 0.70-1.20 mg/dL	Cobas 6000, C501, prueba cinética colorimétrica basada en el método de Jaffé
ALBUMINA	Cuantitativas continuas	Proteína que se encuentra en gran proporción en los linfocitos, siendo la principal proteína de la sangre, y una de las más abundantes en el ser humano.	Nivel total de albumina circulante en sangre	Gramos por decilitro 3.97-4.94 g/dL	Cobas 6000, C501, Ensayo inmunoturbidimétrico.
Deshidrogenasa láctica (LDH)	Cuantitativas continuas	Enzima que pertenece a un grupo de enzimas que participan en la producción de energía en las células, una cantidad elevada indica daño en los tejidos	Nivel de DHL que hay en la sangre	Unidades por litro 240-480 U/L	Cobas 6000, C501
HEMOGLOBINA	Cuantitativas	Proteína globular que se encuentra	Nivel de la principal	Numérica	Sysmex XN 1000, Citometría de flujo

	continuas	en el interior de los eritrocitos	proteína transportadora de oxígeno y dióxido de carbono en sangre	Gramos por decilitro (g/dL) 13.7-17.5 g/dL	fluorescente MANEJO ESTADISTICO
HEMATOCRITO	Cuantitativas continuas	Proporción de elementos formes de la sangre frente a la fracción plasmática en la sangre	cantidad del volumen de la sangre ocupado por los elementos formes de la sangre	Numérica Porcentaje 40-50%	Sysmex XN 1000, Corriente directa y enfoque hidrodinámico: PLT-I, RBC, HCT
LEUCOCITOS TOTALES	Cuantitativas continuas	Cantidad de leucocitos que hay en miles de millones por litro de sangre, determinada por método fotométrico	Numero de leucocitos por 10 ⁶ L que hay en sangre total tomando del sistema modulab durante las primeras 24 h	Numérica (Leucocitos por 10 ³ /uL)	Sysmex XN 1000
NEUTROFILOS	Cuantitativas continuas	Leucocitos de tipo granulocito también denominados polimorfo nucleares. Miden de 9 a 12 μ m y es el más abundante de la sangre en el ser humano,	Numero total de neutrófilos circulantes en la sangre	Numérica (Leucocitos por 10 ³ /uL)	Sysmex XN 1000
LINFOCITOS	Cuantitativas continuas	tipo de leucocito que provienen de la diferenciación linfoide de las células madre hematopoyéticas	Numero total de linfocitos total en la sangre	Numérica (Leucocitos por 10 ³ /uL)	Sysmex XN 1000
MONOCITOS	Cuantitativas continuas	Leucocito de tipo agranulocito mayor tamaño, llegando a medir 18 μ m, y representa del 2 al 8 % de los leucocitos en la sangre.	Numero total de monocitos total en la sangre	Numérica (Leucocitos por 10 ³ /uL)	Sysmex XN 1000

EOSINOFILOS	Cuantitativas continuas	Leucocitos de tipo granulocito, células fagocitarias que demuestran especial afinidad por los complejos antígeno-anticuerpo	Numero total de eosinofilos que hay en la sangre	Numérica (Leucocitos por $10^3/uL$)	Sysmex XN 1000
Tiempo de Protrombina (TP)	Cuantitativas continuas	Examen de sangre que evalúa específicamente la vía extrínseca de la coagulación sanguínea	pruebas de laboratorio que evalúan específicamente la vía extrínseca de la coagulación sanguínea.	Numérica Segundos	ACL-TOP, Turbidimetría
International Normalized Ratio (INR)	Cuantitativas continuas	Forma de estandarizar los cambios obtenidos a través del tiempo de protrombina. Se usa principalmente para el seguimiento de pacientes bajo tratamiento anticoagulante.	INR elevado, como (5) indica que existe una alta posibilidad de sangrado, mientras que si el (0,5) entonces hay una alta probabilidad de tener un coágulo.	Numérica	ACL-TOP, Turbidimetría
Tiempo de tromboplastina parcial activado TTPa	Cuantitativas continuas	Examen que mide la capacidad de la sangre para coagular evaluando los factores de la vía intrínseca, y de la vía final de la cascada de coagulación.	Capacidad de la sangre para coagular evaluando los factores de la vía intrínseca, y de la vía final de la cascada de coagulación.	Numérica segundos	ACL-TOP, Turbidimetría
FIBRINOGENO	Cuantitativas continuas	Proteína soluble del plasma sanguíneo precursor de la fibrina	Nivel de fibrinógeno en sangre	Numérico Miligramos por decilitro 230-498 mg/dL	ACL-TOP, Turbidimetría

DIMERO D	Cuantitativas continuas	Producto de degradación de la proteína fibrina detectado cuando el trombo, en un proceso de coagulación, es proteolizado por la plasmina.	Nivel de Dimero D en sangre	Numérico 0-500 ng/ml	ACL-TOP, Inmunoturbidimetría
TROPONINA Ths	Cuantitativas continuas	Proteína presente en las fibras musculares miocárdica que controlan la interacción entre la actina y la miosina del musculo	Nivel de troponina T en sangre	Numérico Picogramo por mililitro (pg/mL) 12.7-24.5pg/mL	COBAS E 411, Inmunoensayo de electro quimioluminiscencia (ECLIA)
CREATINA QUINASA (CK)	Cuantitativas continuas	Enzima dimérica compuesta por dos tipos de subunidades monoméricas, M (muscular) y B (cerebral)	Nivel de CK en sangre	Numérico Nanogramos por mililitro	COBAS 6000, C-501 Prueba espectrofotométrica cinética
CK-MB	Cuantitativas continuas	enzima que se encuentra principalmente en las células musculares cardíacas	Nivel de CK-MB en sangre	Numérico Nanogramos por mililitro Mujeres ≤ 4.8 Hombres ≤ 6.22	COBAS 6000, C-501 Prueba espectrofotométrica cinética
Ventilación mecánica no invasiva	Cualitativa dicotómica	Soporte ventilatorio sin requerimiento de recursos invasivos como tubo endotraqueal o de traqueotomía	Soporte ventilatorio sin la colocación de una vía aérea artificial, sino mediante una máscara facial, nasal o un sistema de casco	1.Si 2.No	Expediente clínico
Ventilación mecánica invasiva	Cuantitativa dicotómica	Soporte ventilatorio mediante tubo endotraqueal o de traqueotomía	Apoyo ventilatoria para mejoría del intercambio gaseoso y la disminución del trabajo de la respiración	1.Si 2.No	Expediente clínico

Fecha de ingreso	Cuantitativa Discreta	internamiento de un paciente al hospital	Fecha en la que se documenta la entrada del paciente al hospital	Numérica Días	Expediente clínico
Fecha de egreso	Cuantitativa Discreta	Retiro de un paciente hospitalizado de los servicios de internación del hospital	Fecha en la que se documenta la salida del paciente del hospital	Numérica	Expediente clínico
MOTIVO DE EGRESO	Cualitativa	Conclusión del periodo de hospitalización	Desocupación de cama de un hospital	ALTA DEFUNCIÓN	Expediente clínico
Mortalidad					

Hoja de recolección de datos (**anexo XIV**).

VIII. DESCRIPCIÓN GENERAL DE ESTUDIO

Se realizó la búsqueda de casos confirmados de COVID-19, ingresados a la Unidad, durante el periodo de diciembre 2020 al mes de abril 2021, por medio de la búsqueda en la plataforma SINOLAVE.

Posteriormente se revisó cada uno de los casos, en búsqueda de los criterios de inclusión y se seleccionaran aquellos cumplan dichos criterios.

Posteriormente se revisó cada expediente clínico de los casos que cumplan los criterios de inclusión y se eliminarán aquellos que tengan criterios de exclusión.

Se registraron en la hoja de recolección de datos, diseñada exprofeso para el protocolo, las variables de interés del estudio.

Posteriormente la información recolectada previamente se asentó a una base de datos en el paquete Excel (Microsoft®).

Se realizó el análisis estadístico descrito en el protocolo, utilizando el paquete estadístico GRAPHPAD PRISM9®.

Se elaboró el documento de Tesis, para sustentar el grado académico correspondiente y posteriormente se prepara para su envío a publicación.

IX. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS.

Se realizará análisis descriptivo de las variables de interés, las cualitativas se representarán en tablas de distribución de frecuencias simples y las variables cuantitativas, en base a su distribución se expresarán por medio de media y desviación estándar, en caso de tener distribución normal o en caso contrario por medio de mediana y percentiles. Para la comparación de las variables cualitativas por medio de Chi cuadrada o prueba Exacta de Fisher, según el caso. Para la comparación de las variables cuantitativas se empleará t de Student o U Mann-Whitney según la distribución. Se clasificó las variables demostradas como potencialmente significativas de forma dicotómica para determinar puntos de corte relacionados con la mortalidad por COVID-19. Dada la cantidad de variables que se encontraron, se realizó un modelo de regresión logística binaria en donde se

estimó el OR ajustado al resto de las variables descritas. Se realizó un análisis multivariado se calculó el OR.

X. ASPECTOS ÉTICOS Y BIOSEGURIDAD.

Esta investigación se realizó para formar parte de los requisitos para obtener el grado de titulación en la especialidad de Patología Clínica. La investigación se realizó sin riesgo, debido a que en el presente estudio se emplearon técnicas y métodos de investigación documental retrospectivo, no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas de los individuos que participaran en este estudio, entre los que se consideran expedientes clínicos y estudios de laboratorio.

1.-Riesgo de la investigación:

De acuerdo con el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, el estudio se clasifica como **SIN RIESGO**

Todos los procedimientos que se lleven a cabo en el presente proyecto de investigación se apegarán a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y a la Declaración de Helsinki y sus enmiendas.

2.-Contribuciones y beneficios:

En el estudio actual los participantes no recibirán beneficio, pero los resultados obtenidos, pueden contribuir en generar conocimiento que optimice los protocolos de manejo de pacientes con COVID-19 a nivel hospitalario.

3.- Confidencialidad:

Los investigadores garantizamos que la información obtenida de las hojas de recolección y los estudios serán plenamente anónimas y no vinculables a los individuos a los cuales pertenecen; con esto aseguramos que no pueda derivarse de esta investigación alguna información sobre estos participantes. Por lo tanto, realizaremos los siguientes procedimientos: 1) Asignaremos un número de folio a cada participante, 2) Capturaremos la información de acuerdo con ese número de folio y no utilizaremos su nombre, ni algún otro dato que pueda en un momento determinado revelar la identidad del participante. 3) La información obtenida de la presente investigación se guardará en un sitio al que sólo los investigadores tendrán acceso. Finalmente, cuando los resultados del estudio sean publicados o presentados en conferencias, no se dará información que pudiera revelar la identidad de los participantes.

4.- Condiciones en las que se solicita el consentimiento informado:

Para este estudio, no se requiere carta de consentimiento informado al ser un estudio retrospectivo, observacional, transversal, sin embargo la información obtenida será manejada con apego a las leyes de confidencialidad y seguridad de la información de los pacientes. No se realizará ninguna maniobra para obtener resultados o datos.

5.- Forma de selección de los pacientes:

La información será recabada de la base de datos del expediente electrónico intracard y modulab para los estudios de laboratorio del CMN Siglo XXI, UMAE Hospital de Cardiología, todos los pacientes que ingresen y cumplan los criterios de inclusión.

Este estudio estará apegado a los principios éticos dado que cuenta con validez científica al ser realizada por especialistas en las áreas clínicas relacionadas. El protocolo será evaluado por un grupo de expertos (Se solicitará la autorización del

protocolo por la Comisión Nacional de Investigación de la Coordinación de Investigación en Salud).

6.- Bioseguridad y Biocustodia:

Durante el estudio no se manipularán ningún tipo de muestras de fluidos corporales como sangre, orina, heces o tejidos, tampoco será expuesto a ningún tipo de radiación ya que solo se manejarán información del expediente clínico electrónico por tal motivo no tiene implicaciones de Bioseguridad y Biocustodia .

XI. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.

1. RECURSOS MATERIALES.

El estudio se llevará a cabo en instalaciones de la UMAE Hospital de Cardiología, CMN SXXI, IMSS, con los recursos propios de los investigadores.

2. RECURSOS HUMANOS

Residente de patología Clínica de 3er año, 2 médicos especialistas en Patología Clínica adscritos al Instituto Mexicano del Seguro Social, 1 medico especialista en Infecto logia.

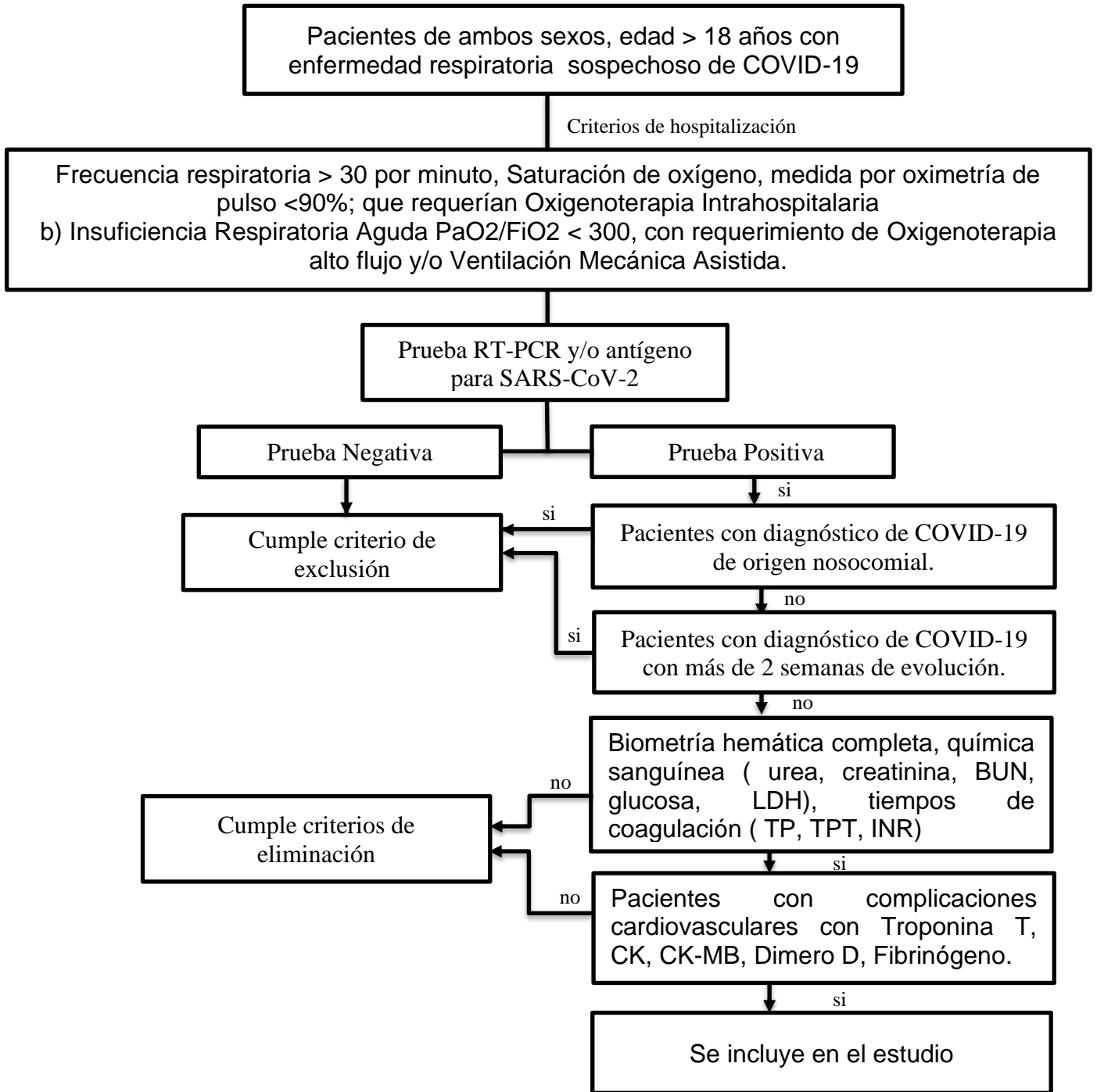
3. RECURSOS FINANCIEROS

Los recursos correrán por parte de los Investigadores, papel, computadora, impresora, lápices, bolígrafos.

FACTIBILIDAD DEL ESTUDIO:

El estudio actual es factible dado que durante el periodo del estudio propuesto, ingresaron al Hospital 397 pacientes con sospecha de infección por covid-19 de los cuales 204 fueron confirmados mediante RT PCR y/o Ag-RDT

FLUJOGRAMA DEL ESTUDIO

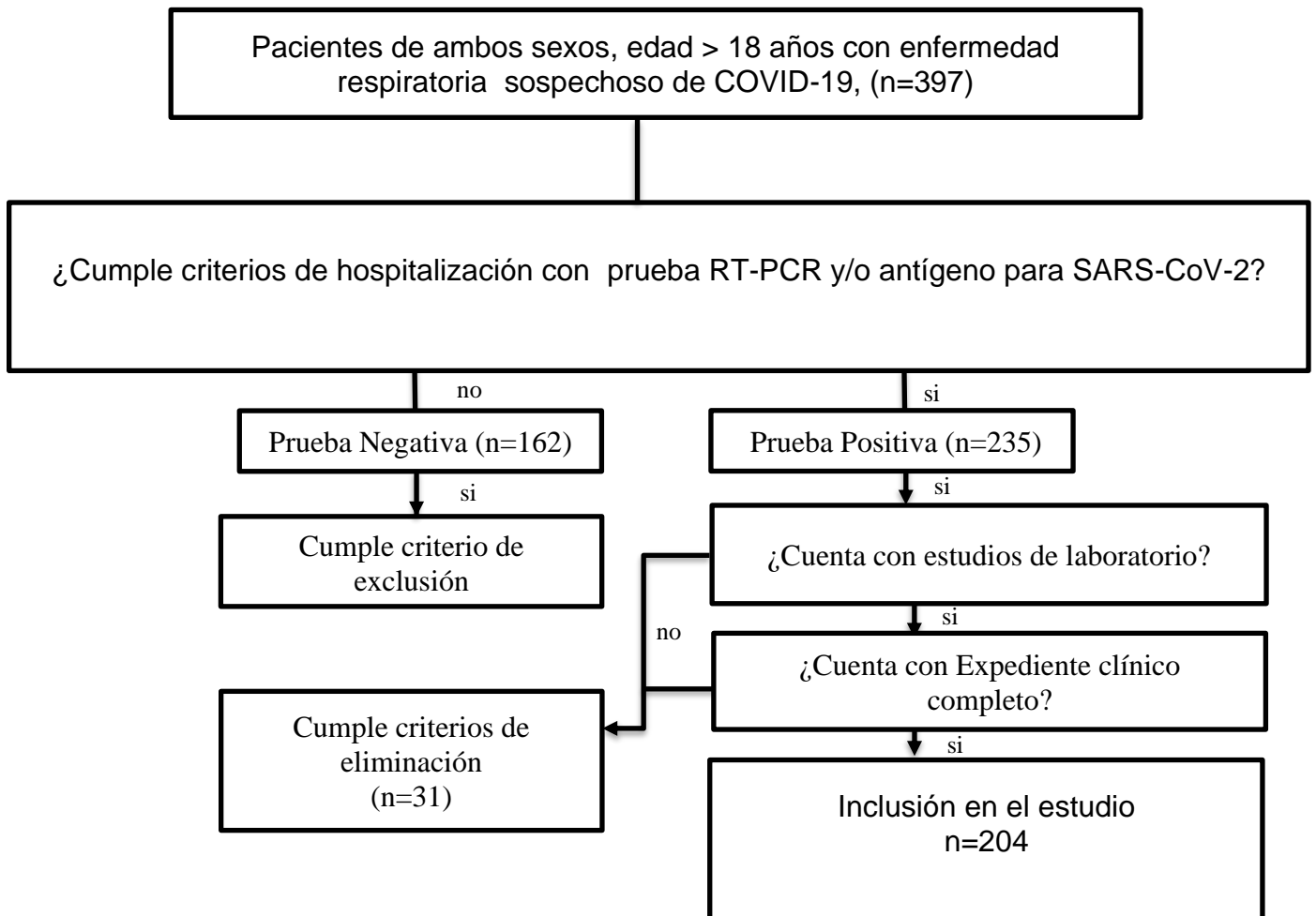


XII. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Fases	2021					
	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE
Redacción del Protocolo						
Revisión del Protocolo						
Evaluación por el Comité de Investigación						
Selección de muestra						
Recolección de datos						
Análisis de datos						
Elaboración del Informe						
Presentación del Informe Final						
Envío a Publicación						

XIII RESULTADOS

Se registraron 397 pacientes con sospecha clínica de COVID-19, de los cuales 162 presentaron RT-PCR o Ag-RDT negativa, 5 pacientes no cumplieron criterios de hospitalización, 23 pacientes no contaban con laboratorios y/o expediente clínico electrónico o físico en la unidad, por lo que fueron excluidos del estudio, adicionalmente, 8 pacientes no contaban con expediente clínico en sistema y/o físico, siendo por tanto eliminados del estudio, incluyéndose un total de 195 pacientes.



Se incluyeron un total de 204 pacientes que presentaron COVID-19 en el periodo de diciembre de 2020 al mes de abril de 2021. Los pacientes del estudio tuvieron una edad promedio de 59 años y la mayoría fueron hombres (58.8%). La mayor parte de la muestra presentó comorbilidades (87.2%) y las principales comorbilidades fueron la hipertensión arterial sistémica (48%), seguido de la diabetes mellitus y la enfermedad cardiovascular en la misma proporción (31.8%). Dentro de las características clínicas del COVID-19, la mayor proporción de los pacientes presentó COVID-19 leve (48.5%) seguido de la forma crítica (36.2%),

Tabla 1. Características demográficas y antecedentes personales patológicos en la población de estudio.

<i>Variable descriptiva</i>	Resultados (n=204)
<i>Edad</i>	59.34±15.58*
<i>Sexo (masculino:femenino)</i>	1.42:1
<i>Masculino</i>	120 (58.8%) ^o
<i>Femenino</i>	84 (41.1%) ^o
<i>Presencia de comorbilidades</i>	178 (87.2%) ^o
<i>Hipertensión arterial sistémica</i>	98 (48%) ^o
<i>Diabetes mellitus</i>	65 (31.8%) ^o
<i>Enfermedad cardiovascular</i>	65 (31.8%) ^o
<i>Obesidad</i>	32 (15.6%) ^o
<i>Enfermedad renal crónica</i>	31 (15.1%) ^o
<i>Enfermedad pulmonar</i>	21 (10.2%) ^o
<i>Inmunosupresión</i>	21 (10.2%) ^o
<i>Severidad del COVID-19</i>	
<i>COVID-19 leve</i>	99 (48.5%) ^o
<i>COVID-19 moderado</i>	27 (13.2%) ^o
<i>COVID-19 grave</i>	4 (1.9%) ^o
<i>COVID-19 crítico</i>	74 (36.2%) ^o
<i>Intubación oro-traqueal</i>	30 (14.7%) ^o
<i>Mortalidad intrahospitalaria</i>	51 (25%) ^o

Las variables cuantitativas con distribución normal se resumieron con media±desviación estándar*, las variables cualitativas se resumieron con frecuencias absolutas (frecuencias relativas)^o.

Abreviaturas: COVID-19: Enfermedad por coronavirus 2019.

Respecto a las variables bioquímicas, es importante precisar que no se contó con la información del total de los pacientes incluidos. En general, los valores de la biometría hemática se encontraron en mayor proporción de los pacientes (99.5%), mientras que algunos biomarcadores como CK y CK-MB se encontraron solo en cerca de la tercera parte de los pacientes. En la tabla 2 se resumen las características de los biomarcadores descritos en la población.

Tabla 2. Características de las pruebas bioquímicas de la población de estudio.

Variable descriptiva	Presencia de prueba bioquímica (n= 204)	Resultados
<i>Glucosa (mg/dL)</i>	170 (83.3%) ⁰	130.5 (107-177) [^]
<i>Urea (mg/dL)</i>	166 (81.3%) ⁰	46.5 (34.0-68.6) [^]
<i>Creatinina (mg/dL)</i>	166 (81.3%) ⁰	0.91 (0.76-1.22) [^]
<i>Albúmina (g/dL)</i>	146 (71.5%) ⁰	3.67±0.73 [*]
<i>LDH (UI/L)</i>	174 (85.2%) ⁰	381.5 (226-561) [^]
<i>Hb (g/dL)</i>	203 (99.5%) ⁰	14.8 (13.1-16.0) [^]
<i>Hto (%)</i>	203 (99.5%) ⁰	42.99±7.08 [*]
<i>Plaquetas (miles de células/mm³)</i>	203 (99.5%) ⁰	246 (183-324) [^]
<i>Leucocitos (miles de células/mm³)</i>	203 (99.5%) ⁰	9.0±4.3 [*]
<i>Neutrófilos (miles de células/mm³)</i>	203 (99.5%) ⁰	6.19 (3.72-9.05) [^]
<i>Linfocitos (miles de células/mm³)</i>	203 (99.5%) ⁰	1.00 (0.66-1.39) [^]
<i>Monocitos (miles de células/mm³)</i>	203 (99.5%) ⁰	0.54±0.29 [*]
<i>Eosinófilos (miles de células/mm³)</i>	203 (99.5%) ⁰	0.04 (0-0.05) [^]

TP (segundos)	157 (76.9%) ^o	13.0 (12.05-14.2) [^]
INR	157 (76.9%) ^o	1.17 (1.07-1.28) [^]
TTPa (segundos)	157 (76.9%) ^o	30.8 (27.9-35.25) [^]
Fibrinógeno (mg/dL)	93 (45.5%) ^o	509.75±156.65*
Dímero D (ng/mL)	115 (56.3%) ^o	448 (256-1099) [^]
Troponina T (ng/L)	89 (43.6%) ^o	67 (3.5-460) [^]
CK (UI/L)	66 (32.3%)	98.5 (51-222) [^]
CK-MB (UIL/)	70 (34.3%)	142 (42-448) [^]

Las variables cuantitativas con distribución normal se resumieron con media±desviación estándar*, las variables cuantitativas con distribución no semejante a la normal se resumieron con mediana(rango intercuartílico)[^], las variables cualitativas son presentas en frecuencias absolutas (frecuencias relativas)^o.

Para fines del análisis estadístico se generaron dos grupos de comparación de severidad en COVID-19: el grupo de COVID-19 leve y moderado; y el grupo de COVID-19 grave y crítico.

Respecto a la comparación entre la presencia de comorbilidades, dado que la mayor proporción de los pacientes presentó comorbilidades.

Tabla 3. Tabla de contingencia de presencia de comorbilidades y la severidad clínica de COVID-19

		Sin comorbilidades n(%)	Con comorbilidades n(%)	Total n(%)
Recodificación de severidad de COVID-19	COVID-19 Leve/moderado	14(6.9)	112(54.9)	126(61.8)
	COVID-19 Grave/Crítico	12(5.9)	66(32.4)	78(38.2)
TOTAL		26(12.7)	178(87.3)	204

Dado que los grupos de COVID moderado y grave en el grupo sin comorbilidades tienen poca representación, decidimos estimar razón de prevalencia (RP) entre el COVID-19 leve/moderado comparado con COVID-19 grave/crítico, no se encontró

una elevación del riesgo significativa al comparar ambos grupos (RP 0.8; intervalo de confianza del 95% [IC 95%] 0.51-1.27; p=0.1).

Para cada uno de los biomarcadores estudiados, se generaron grupos de comparación para determinar diferencias entre los valores de cada uno de ellos y la severidad por COVID-19. La comparación entre ambos grupos y cada uno de los biomarcadores se resumen en la tabla 4.

Tabla 4. Relación entre los biomarcadores bioquímicos y la severidad de COVID-19

<i>Variable bioquímica</i>	COVID leve/moderado	COVID grave/crítico	Valor de p
<i>Glucosa (mg/dL)</i>	124 (102-174) [^]	144 (116-179) [^]	0.058 (NS) ^a
<i>Urea (mg/dL)</i>	47.85 (35-68.85) [^]	44 (32-67) [^]	0.45 (NS) ^a
<i>Creatinina (mg/dL)</i>	0.96 (0.78-1.29)[^]	0.86 (0.76-1.22)[^]	0.03 (S)^a
<i>Albúmina (g/dL)</i>	3.72±0.7 [*]	3.67±0.73 [*]	0.29 (NS) ⁺
<i>LDH (UI/L)</i>	342 (229.5-521.5) [^]	469 (218.5-641.5) [^]	0.06 (NS) ^a
<i>Hb (g/dL)</i>	14.6 (12.45-15.8)[^]	15.3 (13.6-16.4)[^]	0.03 (S)^a
<i>Hto (%)</i>	42.19±7.45[*]	44.27±6.28[*]	0.04 (S)⁺
<i>Plaquetas (miles de células/mm³)</i>	243.5 (182-313) [^]	256 (189-328.5) [^]	0.61 (NS) ^a
<i>Leucocitos (miles de células/mm³)</i>	8.93±4.35 [*]	9.12±4.24 [*]	0.76 (NS) ⁺
<i>Neutrófilos (miles de células/mm³)</i>	5.95 (3.6-8.9) [^]	6.54 (3.73-9.64) [^]	0.52 (NS) ^a
<i>Linfocitos (miles de células/mm³)</i>	1.03 (0.73-1.39) [^]	0.94 (0.64-1.36) [^]	0.61 (NS) ^a
<i>TP (segundos)</i>	12.8 (12.1-14.2) [^]	13.1 (11.9-14.1) [^]	0.97 (NS) ^a
<i>INR</i>	1.15 (1.07-1.28) [^]	1.18 (1.06-1.27) [^]	0.98 (NS) ^a
<i>TTPa (segundos)</i>	31.75 (28.1-36)[^]	29.4 (27.2-34)[^]	0.03 (S)^a
<i>Fibrinógeno (mg/dL)</i>	484.3±149.46 [*]	492.5±161.49 [*]	0.07 (NS) ⁺
<i>Dímero D (ng/mL)</i>	420.5 (226-998) [^]	516 (313-2081) [^]	0.13 (NS) ^a
<i>Troponina T (ng/L)</i>	79 (4-407) [^]	28 (3-629) [^]	0.77 (NS) ^a
<i>CK (UI/L)</i>	112.5 (49-296) [^]	80.5 (53-147) [^]	0.36 (NS) ^a
<i>CK-MB (UI/L)</i>	175 (31-300) [^]	134 (53-193) [^]	0.63 (NS) ^a

Las variables cuantitativas con distribución normal se resumieron con media±desviación estándar^{*}; las variables cuantitativas con distribución no semejante a la normal se resumieron con mediana(rango intercuartílico)[^], las variables cualitativas son presentas en frecuencias absolutas (frecuencias relativas)^º; el valor de p se obtuvo con la prueba t de Student[†]; el valor de p se obtuvo con la prueba U de Mann Whitney. Abreviaturas: CK Creatinin cinasa; CK-MB Fracción MB de creatinin cinasa; COVID-19 Enfermedad por coronavirus 2019; Hb Hemoglobina; Hto Hematocrito;

INR Índice internacional normalizado; LDH Lactato deshidrogenasa; NS No significativo; S Significativo; TP Tiempo de protrombina; TTPa Tiempo parcial de tromboplastina activado.

Como se puede observar en la tabla 4 se encontró que los niveles de creatinina, la hemoglobina (Hb), el hematocrito (Hto) y el tiempo parcial de tromboplastina activado (TTPa) fueron diferentes entre los grupos, siendo más elevados los valores de Hb y Hto en los casos de mayor severidad, mientras que se encontraron valores más bajos en los niveles de creatinina y TTPa en los casos de mayor severidad de la enfermedad.

Finalmente, se realizó un análisis para determinar si existía algún biomarcador que pudiese predecir mortalidad, por lo que se procedió a analizar cada uno de los biomarcadores en relación con la mortalidad.

Tabla 5. Relación entre los biomarcadores bioquímicos y la mortalidad en COVID-19

Variable bioquímica	Supervivientes	Defunciones	Valor de p
<i>Glucosa (mg/dL)</i>	129 (107-179) [^]	135 (113-170) [^]	0.44 (NS) ^a
<i>Urea (mg/dL)</i>	45 (33-62)[^]	58 (42.7-80)[^]	0.005 (S)^a
<i>Creatinina (mg/dL)</i>	0.92 (0.77-1.23) [^]	0.89 (0.75-1.17) [^]	0.77 (NS) ^a
<i>Albúmina (g/dL)</i>	3.84±0.71[*]	3.1±0.49[*]	<0.001 (S)⁺
<i>LDH (UI/L)</i>	339 (209-511)[^]	607 (432-762)[^]	<0.001 (S)^a
<i>Hb (g/dL)</i>	14.6±2.47[*]	13.6±2.62[*]	0.02 (S)⁺
<i>Hto (%)</i>	43.5±6.82[*]	41.2±7.63[*]	0.045 (S)⁺
<i>Plaquetas (miles de células/mm³)</i>	268.2±102.29 [*]	238±99.35 [*]	0.067 (NS) ⁺
<i>Leucocitos (miles de células/mm³)</i>	8.7±3.87 [*]	9.7±5.36 [*]	0.13 (NS) ⁺
<i>Neutrófilos (miles de células/mm³)</i>	6.02 (3.6-8.6) [^]	7.39 (3.96-10.35) [^]	0.14 (NS) ^a
<i>Linfocitos (miles de células/mm³)</i>	1.08 (0.81-1.46)[^]	0.71 (0.53-1.12)[^]	<0.001 (S)^a
<i>TP (segundos)</i>	12.7 (11.9-13.9)[^]	13.6 (12.3-14.9)[^]	0.032 (S)^a
<i>INR</i>	1.14 (1.06-1.24)[^]	1.22 (1.1-1.34)[^]	0.023 (S)^a
<i>TTPa (segundos)</i>	30.55 (27.9-34.4) [^]	31.2 (27.5-36.4) [^]	0.5 (NS) ^a
<i>Fibrinógeno (mg/dL)</i>	521.4±157.62 [*]	481.2±153.4 [*]	0.26 (NS) ⁺
<i>Dímero D (ng/mL)</i>	401.5 (219-743)[^]	1141 (330.5-3883)[^]	0.001 (S)^a
<i>Troponina T (ng/L)</i>	61 (3-465.5) [^]	145 (6-467) [^]	0.68 (NS) ^a
<i>CK (UI/L)</i>	77 (47.5-298) [^]	115 (77.5-177.5) [^]	0.54 (NS) ^a
<i>CK-MB (UIL)</i>	155 (40-300) [^]	136 (46-215) [^]	0.94 (NS) ^a

Las variables cuantitativas con distribución normal se resumieron con media±desviación estándar*; las variables cuantitativas con distribución no semejante a la normal se resumieron con mediana(rango intercuartílico)^, las variables cualitativas son presentas en frecuencias absolutas (frecuencias relativas)º; el valor de p se obtuvo con la prueba t de Student†; el valor de p se obtuvo con la prueba U de Mann Whitney. Abreviaturas: CK Creatinin cinasa; CK-MB Fracción MB de creatinin cinasa; COVID-19 Enfermedad por coronavirus 2019; Hb Hemoglobina; Hto Hematócrito; INR Índice internacional normalizado; LDH Lactato deshidrogenasa; NS No significativo; S Significativo; TP Tiempo de protrombina; TTPa Tiempo parcial de tromboplastina activado.

Como se puede observar, se encontró una mayor cantidad de biomarcadores relacionados con el desenlace de mortalidad. Se encontró que los niveles de urea, lactato deshidrogenasa (LDH), tiempo de protrombina (TP), INR y dímero D fueron significativamente mayores en los pacientes que murieron comparados con quienes no murieron, mientras que los niveles de albúmina, linfocitos, Hb y Hto fueron significativamente menores en los pacientes que murieron comparados con los pacientes que vivieron.

Dados estos resultados, de forma exploratoria, se clasificaron las variables demostradas como potencialmente significativas de forma dicotómica para determinar puntos de corte relacionados con la mortalidad por COVID-19.

Tabla 6. Valores propuestos de corte para determinar mortalidad asociada a COVID-19.

Variable bioquímica	Pacientes muertos	Pacientes vivos	OR (IC 95%)
Urea			
>55 mg/dL	28	38	2.47 (1.26-4.84)
≤55 mg/dL	23	77	
Albúmina			
<3.5 g/dL	28	38	9.09 (3.46-23.84)
≥3.5 g/dL	6	74	
LDH			
>500 UI/L	24	35	4.57 (2.16-9.69)
≤500 UI/L	15	100	
Hb			
<14 g/dL	22	47	1.65 (0.88-3.25)
≥14 g/dL	29	105	

<i>Hto</i> <42% ≥42%	27 24	50 102	2.3 (1.2-4.38)
Linfocitos <800 células/mm ³ ≥800 células/mm ³	33 18	35 117	6.13 (3.08-12.19)
<i>TP</i> >13.5 segundos ≤13.5 segundos	24 23	34 76	2.33 (1.16-4.7)
<i>INR</i> >1.2 ≤1.2	25 22	34 76	2.54 (1.26-5.12)
<i>Dímero D</i> >1000 ng/mL ≤1000 ng/mL	19 18	14 64	4.83 (2.03-11.47)

Abreviaturas: IC 95% Intervalo de confianza del 95%; Hb Hemoglobina; Hto Hematócrito; INR Índice internacional normalizado; LDH Lactato deshidrogenasa; OR Odds ratio; TP Tiempo de protrombina.

Dada la cantidad de variables que se encontraron, se realizó un modelo de regresión logística binaria en donde se estimó el OR ajustado al resto de las variables descritas encontrándose los siguientes resultados resumidos en la **tabla 7**.

Tabla 7. Cálculo de OR ajustados en el análisis multivariado de las variables asociadas a mortalidad en COVID-19.

Variable bioquímica	OR ajustado (IC 95%)	Valor de p
<i>Urea >55 mg/dL</i>	2.17 (0.6-7.76)	0.23 (NS)
<i>Albúmina <3.5 g/dL</i>	3.51 (0.73-16.83)	0.11 (NS)
<i>LDH>500 UI/L</i>	4.65 (1.13-19.05)	0.033 (S)
<i>Hto<42%</i>	1.22 (0.33-4.57)	0.75 (NS)
<i>Linfocitos <800 células/mm³</i>	5.68 (1.36-23.72)	0.017 (S)
<i>INR >1.2</i>	1.38 (0.4-4.71)	0.6 (NS)
<i>Dímero D >1000 ng/mL</i>	3.05 (0.9-10.33)	0.07 (NS)

Al aislar del modelo a las variables con significancia estadística en el análisis multivariado se calculó un OR ajustado de 5.04 para los niveles de LDH >500 UI/L (IC 95% 2.18-11.62) y de 7.28 para los niveles de linfocitos<800 células/mm³ (IC 95% 3.14-16.9). Se estimó un coeficiente de determinación de 0.21 por método de

Cox y Snell y de 0.32 por método de Nagelkerke lo que quiere decir que la presencia de estas dos variables explica entre el 21 y 32% de las muertes presentadas en la población de estudio.

XIV. DISCUSIÓN

La pandemia de COVID-19 ha sido un reto sin precedentes para el Sistema Nacional de Salud. La clasificación rápida y apropiada de los pacientes con COVID-19 depende de herramientas sencillas, accesibles y baratas que permitan tomar decisiones clínicas en poco tiempo. Actualmente se conoce que la edad y el estado de salud de la población afectan la gravedad de la enfermedad por SARS-CoV-2, por lo que la valoración de la pandemia en nuestra unidad deben contextualizarse dentro de estos parámetros. Como observaron Wolff D. et al, una mayor gravedad de la enfermedad estaba asociada con factores demográficos, como la edad avanzada y el sexo masculino. En concordancia con la información referida en la estudios internacionales, en nuestro estudio la media de edad 59 años y sexo masculino estuvieron asociadas a un mayor riesgo de contraer la enfermedad. Lo mismo ocurrió con la presencia de comorbilidades donde estudios empíricos de los factores de riesgo de hospitalización por complicaciones en pacientes con COVID-19 en la población mexicana apuntan a los pacientes con antecedentes de diabetes, obesidad, hipertensión arterial, enfermedad renal crónica e inmunosupresión donde la expresión de ACE2, el receptor de entrada del SARS-CoV-2, aumenta en el endotelio de los pulmones y en otros tejidos, asociándose con inflamación crónica, activación de células endoteliales y resistencia a la insulina que agrava la respuesta inflamatoria y conduce a una disfunción de la barrera alveolo-capilar , este resultado es preocupante debido a las altas tasas de estas comorbilidades en nuestra unidad. Nuestro estudio informo la prevalencia de la hipertensión arterial fue significativamente mayor entre los pacientes que ingresaron con COVID-19 con un 49%, seguida de la presencia de diabetes y enfermedades cardiovascular (31.8%). La participación de la lesión cardiaca se relata muy bien en una revisión reciente sobre el papel del corazón en la infección por el virus del SARS-CoV-2 por Driggin et al; en este artículo se propone como mecanismo de la lesión cardiaca un efecto directo sobre el

miocardio del virus SARS-CoV-2 sumado a la hipoxemia por la lesión pulmonar y a la inflamación sistémica.

El diagnóstico precoz es importante en el control de COVID-19. Por lo que la búsqueda de cambios en los laboratorios de rutina como lo es la citometría hemática, química clínica y tiempos de coagulación juega un papel importante en pacientes que cumplan con la definición operacional de caso de enfermedad respiratoria viral. Se ha demostrado cambios significativos en los estudios de laboratorio en pacientes con COVID-19 debido al desarrollo del síndrome de tormenta de citocinas. Los niveles de LDH al ingreso se asociaron de forma independiente con la mortalidad, y sería debido a una expresión de la menor o mayor lesión celular del tejido pulmonar y la de otros órganos. Del mismo modo que nosotros, Han et al. hallan que el aumento de los niveles de LDH y la disminución de los linfocitos fueron marcadores significativos para la severidad y mortalidad, probablemente debido a la lesión de la membrana citoplasmática celular.

Este estudio presenta diversas limitaciones, como el que se trata de una recogida de datos retrospectiva durante la reconversión a un hospital con atención a pacientes con COVID-19, lo que provocó que nuestros grupos no fueran homogéneos y tuvimos que generar grupos de comparación, con factores de confusión por las comorbilidades. Otra limitación importante es que no se pudieron realizar en todos los pacientes marcadores de inflamación. A pesar de ello, creemos que la estadística aplicada ofrece resultados concluyentes para un área concreta. Nuestros hallazgos indican la utilidad de estos biomarcadores en la práctica clínica cotidiana de médicos que atienden pacientes con COVID-19. Estos índices son accesibles ya que se obtienen de los estudios de rutina solicitados al ingreso de los pacientes en la mayoría de los centros, incluso en aquellos con limitaciones importantes de recursos.

Finalmente, la mortalidad de nuestra población, fue del 25%, muy similar a la del estudio previos, podemos concluir que la edad, la LDH y la linfopenia fueron

significativamente más altas en los pacientes que fallecieron respecto de los supervivientes en los pacientes con SDRA por COVID-19.

XV CONCLUSIONES

Nuestro estudio demostró que la proporción de pacientes masculinos de edad avanzada con COVID-19, fue mayor que el de mujeres, y pacientes con una o mas comorbilidades preexistentes, de las que destacan hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular. Lo que ha contribuido a cuadros severos e incremento de la mortalidad, Las características bioquímicas en general de los pacientes confirmados con COVID-19 al ingreso en un hospital de tercer nivel de atención son niveles elevados de glucosa, con disminución en los niveles de albumina y linfocitos. En nuestra población de estudio el estrato que más predomino de todos los casos fue el COVID-19 leve, en los casos de mayor severidad se encontraron valores mas elevados de Hb y Hto y valores más bajos en los niveles de creatinina y TTPa.

Al analizar los biomarcadores que podrían tener mayor riesgo de mortalidad observamos una mayor cantidad de biomarcadores como urea, lactato deshidrogenasa (LDH), tiempo de protrombina (TP), INR y dímero D donde fueron significativamente mayores en los pacientes que murieron comparados con quienes no murieron, mientras que los niveles de albúmina, linfocitos, Hb y Hto fueron significativamente menores en los pacientes que murieron comparados con los pacientes que vivieron.

XVI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *The New England journal of medicine*. 2020 Feb 20; 382(8): p. 727-733.
2. Enfermedad por Coronavirus (COVID-19). Actualización epidemiológica. Washington, D.C: Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud, Emergencia en salud; 2021. Report No.: OPS/OMS.
3. W. Alsharif AQ. Effectiveness of COVID-19 diagnosis and management tools. Elsevier. 2020 September.
4. Alomía Zegarra JL RPRLSGRGJVEJZdAJea. Lineamiento Estandarizado para la Vigilancia Epidemiológica y por Laboratorio de la Enfermedad Respiratoria Viral. México: Gobierno de México, Secretaria de Salud; 2020.
5. Jhon Hopkins University & Medicine. [Online].; 2021 [cited 2021 febrero. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/data/mortality>.
6. Santos-Burgoa C, Barrientos T, Ponce de León S, Garcia-Peña C, Marc-Gabastoy J, Perez-Padilla R, et al. Reflexiones sobre la respuesta de México ante la pandemia de COVID-19 y sugerencias para enfrentar los próximos retos. In *Factores estructurales que limitan la capacidad de respuesta de la epidemia en México*; 2021; Ciudad de México. p. 12-21.
7. Murray CJL. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020 October; 396.
8. Ya-dong Gao MDXD. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology and John Wiley & Sons*. 2020 November.
9. Barquera S, Rivera JA. Obesity in Mexico: rapid epidemiological transition and food industry interference in health policies. México: Instituto Nacional de Salud Pública, Endocrinología; 2020. Report No.: 8(9).
10. Wit E, Van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*. 2016 Aug; 14(8): p. 523-34.
11. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*. 2019 Mar; 17(3): p. 181-92.
12. Walls AC, Park , Young-Jun , Tortorici A, Wall A, McGuire AT, et al. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 2020 Apr 16; 181(2): p. 281-292.
13. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature reviews. Microbiology*. 2020 October 6; 19(3): p. 141-154.
14. Kirtipala N BSGKS. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and T immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *Infection, Genetics and Evolution*. 2020 August; 85(104502).

15. Solokowska M, Lukasik ZM, Agache I, Akdis CA, Akdis D, M. B, et al. Mechanisms, clinical outcome, diagnostics, and perspectives-A report of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2020; 75(10).
16. Wolff D, Nee S, Hickey N, Marschollek M. Risk factors for Covid-19 severity and fatality: a structured literature review. *Infection*. 2021 Aug; 49(1).
17. Bello-Chavolla O, Bahena-López JP, Antoni-Villa N, Vargas-Vázquez A, González-Díaz A, Márquez-Salinas A, et al. Predictin Mortality Due to SARS-CoV-2: A Mechanistic Score Relating Obesity and Diabetes to COVID-19 Outcomes in México. *The Journal Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020 august; 105(8).
18. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, X. Liu JZ, Wang B, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 March; 17(323).
19. Degarege A, Naveed Z, Kabayundo J, Brett-Major D. Risk factors for severe illness and death in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *MedRxiv*. 2020 Dec.
20. B.Moazzami , Chaichian S, Kasaeian A, Djalalinia S, Akhlaghdoust M, Eslami M, et al. Metabolic risk factors and risk of Covid-19: A systematic review and meta-analysis. *plos*. 2020 Dec; 1371(10).
21. Center for Disease Control and prevention Specific Groups of People. [Online].; 2020 [cited 2021 September 10. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/index.html>.
22. De Almeida-Pititto B. DPM,ZL,RDJ,DdSF,RM. Severity and mortality of COVID-19 in patients with diabetes, hypertension and cardiovascular disease. *Diabetol Metab Syndr*. 2020; 12(75).
23. Lacobellis G. COVID-19 and diabetes: Can DPP4 inhibition play a role. *Diabetes research and clinical practice*. 2020; 162.
24. Gheblawi M. WK,VA,NQ,ZC,TAJ. Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circulation research*. 2020 May; 126(10).
25. Parra-Bracamonte G, López-Villalobos N, Parra-Bracamonte F. Clinical characteristics and risk factors for mortality of patients with COVID-19 in a large data set from Mexico. *Annals of Epidemiology*. 2020 December; 52: p. 93-98.
26. Jin-jin Zhang Jin-jin CYy,GTDX. Clinical, radiological, and laboratory characteristics and risk factors for severity and mortality of 289 hospitalized COVID-19 patients. *Allergy*. 2021 February; 76(2): p. 533-550.
27. Frankie Tam Ch CKLSWAYASMea. Impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak on ST-segment-elevation myocardial infarction care in Hong Kong, China. *Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2020; 13(4).
28. Driggin E MMBBCTLJBZGea. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019. *Am Coll Cardiol*. 2020.
29. Lazzerini P BMCP. COVID-19, arrhythmic risk and inflammation. *American Heart Association*. 2020.
30. Bangalore S SASAYLHRSBea. ST-segment elevation in patients with COVID-19.. *N Engl J Med*. 2020.

31. S. Lusignan JDACNJOAG Aea. Risk factors for SARS-CoV-2 among patients in the Oxford Royal College of General Practitioners Research and Surveillance Centre primary care network: a cross-sectional study. *Lancet Infect.* 202 May; 20.
32. Williamson J, Walker J, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton E, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *nature.* 2020 July; 584.
33. Liu C,ZY,ODD,BR,&CX. COVID-19 in cancer patients: risk, clinical features, and management. *Cancer biology & medicine.* 2020 August; 17(3).
34. Tian J, Yuan X, Xiao J, Zhong Q, Yang C, B. Liu ea. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 disease severity in patients with cancer in Wuhan, China: a multicentre, retrospective, cohort study. *The Lancet Oncology.* 2020 July; 21(7).
35. S. Richardson JSHMNJMCTMKWDeaPccaoa5phwC1itNYCaJ,3(p2. Presenting characteristics comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York. *JAMA.* 2020; 323.
36. T. Oyelade JAGC. Prognosis of COVID-19 in patients with liver and kidney diseases. *Trop Med Infect Dis.* 2020; 5E88.
37. D. Ji EQJXDZGICYWea. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: a retrospective study. *J. Hepatol.* 2020.
38. A. Di Giorgio ENCSMDGLPBMea. Health status of patients with autoimmune liver disease during SARS-CoV-2 outbreak in northern Italy. *J Hepatol.* 2020.
39. American Association for the study of liver disease. ECURE-Cirrhosis and EASL supported COVID-Hep. [Online].; 2021 [cited 2021 Sept 14. Available from: <https://covidcirrhosis.web.unc.edu/>.
40. Wu Z MJM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020; 323(13).
41. Schultze JL,A. COVID-19 and the human innate immune system. *Cell.* 2021 April; 184(7).
42. Li H. LL,ZD,XJ,DH,TN,SX,C. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet (London, England).* 2020 May; 395.
43. Merad M,MJC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nature reviews. Immunology.* 2020 june; 20(7).
44. Mykytiv JVHaV. A panhaemocytometric approach to COVID-19: a retrospective study on the importance of monocyte and neutrophil population data on Sysmex XN-series analysers. *De Gruyter.* 2021 March; *Clin Chem Lab Med* 2021(59:e169–172).
45. Panteghini M. Lactate dehydrogenase: an old enzyme reborn as a COVID-19 marker (and not only). *DE GRUYTER.* 2020 August; 58(12).
46. Chen Z, Zhang F, Hu W, Chen Q, Li C, Wu L, et al. Laboratory markers associated with COVID-19 progression in patients with or without comorbidity: A retrospective study. *Journal of clinical laboratory analysis.* 2021 January; 35(1).
47. Yu JS, Pan NN, Chen RD, Ling-Cheng Z, Hong-Kuan Y, Li H. Cardiac Biomarker Levels and Their Prognostic Values in COVID-19 Patients With or Without Concomitant Cardiac Disease. *Frontiers in cardiovascular medicine.* 2021 January 20; 7(599096).

48. Osuchowski MF, Winkler MS, Skirecki T, Cajander S, Shankar-Hari M, Lachmann G. The COVID-19 puzzle: deciphering pathophysiology and phenotypes of a new disease entity. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2021 Jun; 9(6): p. 622-42.
49. Singh D, Yi S. On the origin and evolution of SARS-CoV-2. 2021 Apr.
50. Antunez Muiños PJ, LOD, ASI, Jea. The COVID-19 lab score: an accurate dynamic tool to predict in-hospital outcomes in COVID-19 patients. *nature*. 2021 april 30; 11(9361).
51. Seyit M, Avci E, Nar R, Hande S, Yilmaz A, Ozen M, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio, lymphocyte to monocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio to predict the severity of COVID-19. *American Journal of Emergency Medicine*. 2020 November; 40: p. 110-114.
52. Gue YX, Tennyson M, Gao J, Ren S, Kanji R, Diana G. Development of a novel risk score to predict mortality in patients admitted to hospital with COVID-19. *scientific reports*. 2020 Dec 07; 10(1): p. 21379.
53. World Health Organization (WHO) Covid-19. [Online].; 2020 [cited 2021 october 22]. Available from: <http://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-report>.

XVII ANEXOS.

- A. CARTAS DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.**
- B. CARTA DE ANUENCIA DE BIOSEGURIDAD SIN IMPLICACIONES**
- C. MANUAL DE PROCEDIMIENTOS.**
- D. ANEXO TABLAS PREDICTORAS DE SEVERIDAD DE CADA BIOMARCADOR**
- E. ANEXO TABLAS PREDICTORAS DE MORTALIDAD DE CADA BIOMARCADOR**

XIV. A. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**Carta de consentimiento informado para participación en
protocolos de investigación (adultos)**

Nombre del estudio:	CARACTERÍSTICAS DE LAS PRUEBAS BIOQUÍMICAS AL INGRESO DE PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID 19 EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL DE ATENCIÓN
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica
Lugar y fecha:	Diciembre de 2020 a abril de 2021
Número de registro institucional:	
Justificación y objetivo del estudio:	En nuestro país a partir del mes de diciembre 2020 la pandemia por SARS-CoV-2 tuvo un repunte en los casos por lo que nuestro hospital tuvo la reconversión a modalidad híbrida para subsanar el aumento de casos en la Ciudad de México. Los pacientes que ingresaron durante este tiempo por enfermedad moderada a grave requirieron manejo hospitalario multidisciplinario. Por ello describir las características de nuestra población es fundamental para toma de decisiones futuras en cuanto al destino del ingreso del paciente para garantizar el nivel de cuidados de cada caso, y así optimizar los ingresos hospitalarios a las unidades de cuidados intensivos y reducir de forma significativa la mortalidad y el período de hospitalización, esencialmente ante la amenaza de posibles rebrotes. Objetivo: Describir las características de los biomarcadores de los pacientes al ingreso del hospital de tercer nivel de atención, UMAE Hospital de Cardiología, con el diagnóstico confirmado de COVID-19
Procedimientos:	No aplica
Posibles riesgos y molestias:	No aplica
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	No aplica
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	No aplica
Participación o retiro:	No aplica
Privacidad y confidencialidad:	Para este estudio, no se REQUIERE carta de consentimiento informado al ser un estudio retrospectivo, observacional, transversal, sin embargo la información obtenida será manejada con apego a las leyes de confidencialidad y seguridad de la información de los pacientes. No se realizará ninguna maniobra para obtener resultados o datos.

Declaración de consentimiento:

Después de haber leído y habiéndome explicado todas mis dudas acerca de este estudio:

No acepto participar en el estudio.

Si acepto participar y que se tome la muestra solo para este estudio.

Si acepto participar y que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros, conservando su sangre hasta por ____ años tras lo cual se destruirá la misma.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigadora o Investigador Responsable: Guevara Sedeño, Gabriela Alejandra

Colaboradores: Dra. Rivera Leañón, Roxana

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité Local de Ética de Investigación en Salud del CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, correo electrónico: comité.eticainv@imss.gob.mx

Nombre y firma del participante

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio.

Clave: 2810-009-013

IX. B. CARTA DE ANUENCIA DE BIOSEGURIDAD SIN IMPLICACIONES



Carta para protocolos de investigación sin implicaciones de Bioseguridad

Guevara Sedeño Gabriela Alejandra
Investigadora Responsable

Presidente del Comité de Bioseguridad para la Investigación
Presente

Declaro al Comité de Bioseguridad para la Investigación, que el protocolo de investigación con título: **CARACTERISTICAS DE LAS PRUEBAS BIOQUIMICAS AL INGRESO DE PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID 19 EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL DE ATENCIÓN** del cual soy responsable, **NO TIENE IMPLICACIONES DE BIOSEGURIDAD**, ya que no se utilizará material biológico infecto-contagioso; cepas patógenas de bacterias o parásitos; virus de cualquier tipo; material radiactivo de cualquier tipo; animales y/o células y/o vegetales genéticamente modificados; sustancias tóxicas, peligrosas o explosivas; cualquier otro material que ponga en riesgo la salud o la integridad física del personal de salud, o las y los derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social, o afecte al medio ambiente.

Asimismo, declaro que en este protocolo de investigación, no se llevarán a cabo procedimientos de trasplante de células, tejidos u órganos, o de terapia celular, ni se utilizarán animales de laboratorio, de granja o de vida silvestre.

Ciudad de México, a 04 de agosto de 2021

XIV. C. MANUAL DE PROCEDIMIENTOS.

Hoja de Recolección de datos



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

U.M.A.E. HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA, CMN SIGLO XXI

Cuauhtémoc 330 Colonia Doctores, Del. Cuauhtémoc, C.P. 06700 México D. F. Tel. 56276900 ext. 22053

CARACTERÍSTICAS DE LAS PRUEBAS BIOQUÍMICAS AL INGRESO DE PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID 19 EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL DE ATENCIÓN

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

DATOS GENERALES					
NOMBRE COMPLETO DEL PACIENTE			NSS Y AGREGADO		
EDAD	GENERO	SERVICIO	CAMA	DIAGNOSTICO DE INGRESO	
QUICK SOFA	GRAVEDAD	SOPORTE VENTILATORIO	FECHA DE INGRESO	FECHA DE EGRESO	MOTIVO DE EGRESO
FACTORES DE RIESGO					
Diabetes mellitus	<input type="text"/>	Enfermedad pulmonar	<input type="text"/>	Otros	
Hipertension arterial	<input type="text"/>	Enfermedad hepatica	<input type="text"/>		
Enfermedad cardiovascular	<input type="text"/>	Inmunosupresion	<input type="text"/>		
Enfermedad renal crónica	<input type="text"/>	Obesidad	<input type="text"/>		
BIOMETRIA HEMATICA		QUIMICA CLINICA		COAGULACION	
Hemoglobina	g/dL	Glucosa		TP	seg
Hematocrito	%	Urea	mg/dL	TTPa	seg
Plaquetas		Creatinina	mg/dL	INR	
Leucocitos	10 ³ /uL	Albumina	g/dL	Fibrinogeno	mg/dL
Linfocitos	#	Deshidrogenasa lactica	U/L	Dimero D	ng/ml
Neutrofilos	#				
Eosinofilos	#				
Monocitos	#				
				Troponina T	pg/ml
				CK	ng/ml
				CK-MB	ng/ml

XV. ANEXO TABLAS PREDICTORAS DE SEVERIDAD DE CADA BIOMARCADOR.

Severidad de COVID-19	Niveles de glucemia (mg/dL)	Valor de p
COVID-19 leve/moderado	124 (102-174) [^]	p=0.058 (NS) ^a
COVID-19 grave/crítico	144 (116-179) [^]	

Tabla 4. Relación entre los niveles de glucosa y la severidad de COVID-19.

Las variables cuantitativas con distribución no semejante a la normal se resumieron con mediana(rango intercuartílico)[^]; el valor de p se obtuvo con la prueba de U de Mann Whitney^a; Abreviaturas: COVID-19 Enfermedad por coronavirus 2019; NS No significativo.

Severidad de COVID-19	Niveles de urea (mg/dL)	Valor de p
COVID-19 leve/moderado	47.85 (35-68.85) [^]	p=0.45 (NS) ^a
COVID-19 grave/crítico	44 (32-67) [^]	

Tabla 5. Relación entre los niveles de urea y la severidad de COVID-19. *Las variables cuantitativas con distribución no semejante a la normal se resumieron con mediana(rango intercuartílico)[^]; el valor de p se obtuvo con la prueba de U de Mann Whitney^a; Abreviaturas: COVID-19 Enfermedad por coronavirus 2019; NS No significativo.*

Severidad de COVID-19	Niveles de creatinina (mg/dL)	Valor de p
COVID-19 leve/moderado	0.96 (0.78-1.29) [^]	p=0.03 ^a (S)
COVID-19 grave/crítico	0.86 (0.73-1.07) [^]	

Tabla 6. Relación entre los niveles de creatinina y la severidad de COVID-19.

Las variables cuantitativas con distribución no semejante a la normal se resumieron con mediana(rango intercuartílico)[^]; el valor de p se obtuvo con la prueba de Mann Whitney^a; Abreviaturas: COVID-19 Enfermedad por coronavirus 2019; S Significativo.

Como puede observarse en el grupo con COVID-19 grave y crítico los niveles de creatinina se encuentran disminuidos comparados con el COVID-19 leve y moderado.

Severidad de COVID-19	Niveles de albúmina (g/dL)	Valor de p
COVID-19 leve/moderado	3.72±0.7*	p=0.29 (NS) ⁺
COVID-19 grave/crítico	3.59±0.78*	

Tabla 7. Relación entre los niveles de albúmina y la severidad de COVID-19.

Las variables cuantitativas con distribución semejante a la normal se resumieron con media±desviación estándar; el valor de p se obtuvo con la prueba de t de Student⁺; Abreviaturas: COVID-19 Enfermedad por coronavirus 2019; NS No significativo.*

Si bien se demostró significancia estadística en el análisis entre grupos de forma independiente hay que interpretar estos resultados con cautela, ya que las diferencias significativas se encontraron entre el COVID-19 moderado y el COVID-19 crítico así como entre COVID-19 grave y COVID-19 crítico. Si bien se observa un descenso gradual del biomarcador entre el grupo leve y grave e incrementa de forma importante en el grupo crítico, comportamiento que no lo vuelve un biomarcador útil para poder predecir severidad de la enfermedad.

Severidad de COVID-19	Niveles de LDH (UI/L)	Valor de p
COVID-19 leve/moderado	342 (229.5-521.5) [^]	p=0.06 ^a (NS)
COVID-19 grave/crítico	469 (218.5-641.5) [^]	

Tabla 8. Relación entre los niveles de LDH y la severidad de COVID-19. *Las variables cuantitativas con distribución semejante a la normal se resumieron con mediana (rango intercuartílico)[^]; el valor de p se obtuvo con la prueba de U de Mann Whitney^a; Abreviaturas: COVID-19 Enfermedad por coronavirus 2019; LDH Lactato deshidrogenasa; NS No significativo.*

Severidad de COVID-19	Niveles de Hb (g/dL)	Valor de p
COVID-19 leve/moderado	14.6 (12.45-15.8)	p=0.03 (S) ^a
COVID-19 grave/crítico	15.3 (13.6-16.4)	

Tabla 9. Relación entre los niveles de hemoglobina y la severidad de COVID-

19. Las variables cuantitativas con distribución semejante a la normal se resumieron con mediana (rango intercuartílico)[^]; el valor de p se obtuvo con la prueba de U de Mann Whitney^a; Abreviaturas: COVID-19 Enfermedad por coronavirus 2019; S Significativo.

En los pacientes con COVID-19 de mayor severidad se encontró un mayor nivel de hemoglobina comparado con los grupos de COVID-19 con menor severidad.

Severidad de COVID-19	Niveles de Hto (%)	Valor de p
COVID-19 leve/moderado	42.19 \pm 7.45*	p=0.04 ⁺ (S)
COVID-19 grave/crítico	44.27 \pm 6.28*	

Tabla 10. Relación entre los niveles de hematócrito y la severidad de COVID-

19. Las variables cuantitativas con distribución semejante a la normal se resumieron con media \pm desviación estándar*; el valor de p se obtuvo con la prueba T de Student⁺; Abreviaturas: COVID-19 Enfermedad por coronavirus 2019; Hto Hematócrito; S Significativo.

Al igual que los niveles de hemoglobina, el nivel de hematocrito se encontró más elevado en los pacientes con COVID de mayor severidad comparado con el COVID-19 de menor severidad.

Severidad de COVID-19	Niveles de plaquetas (células/mm ³)	Valor de p
COVID-19 leve/moderado	243.5 (182-313) [^]	p=0.61 ^a (NS)
COVID-19 grave/crítico	256 (189-328.5) [^]	

Tabla 11. Relación entre los niveles de plaquetas y la severidad de COVID-19.

Las variables cuantitativas con distribución semejante a la normal se resumieron

con mediana (rango intercuartílico)^; el valor de p se obtuvo con la prueba de U de Mann Whitney^a; Abreviaturas: COVID-19 Enfermedad por coronavirus 2019; NS No significativo.

Severidad de COVID-19	Niveles de leucocitos (células/mm ³)	Valor de p
COVID-19 leve/moderado	8.93±4.35*	p=0.76 ^a (NS)
COVID-19 grave/crítico	9.12±4.24*	

Tabla 12. Relación entre los niveles de leucocitos y la severidad de COVID-19. Las variables cuantitativas con distribución semejante a la normal se resumieron con media±desviación estándar*; el valor de p se obtuvo con la prueba de t de Student^a; Abreviaturas: COVID-19 Enfermedad por coronavirus 2019; NS No significativo.

Severidad de COVID-19	Niveles de neutrófilos (células/mm ³)	Valor de p
COVID-19 leve/moderado	5.95 (3.6-8.9)^	p=0.52 ^a (NS)
COVID-19 grave/crítico	6.54 (3.73-9.64)^	

Tabla 13. Relación entre los niveles de neutrófilos y la severidad de COVID-19. Las variables cuantitativas con distribución semejante a la normal se resumieron con mediana (rango intercuartílico)^; el valor de p se obtuvo con la prueba de U de Mann Whitney^a; Abreviaturas: COVID-19 Enfermedad por coronavirus 2019; NS No significativo.

Severidad de COVID-19	Niveles de linfocitos (células/mm ³)	Valor de p
COVID-19 leve/moderado	1.03 (0.73-1.39)^	p=0.61 ^a (NS)
COVID-19 grave/crítico	0.94 (0.64-1.36)^	

Tabla 14. Relación entre los niveles de linfocitos y la severidad de COVID-19. Las variables cuantitativas con distribución semejante a la normal se resumieron con mediana (rango intercuartílico)^; el valor de p se obtuvo con la prueba de U de Mann Whitney^a; Abreviaturas: COVID-19 Enfermedad por coronavirus 2019; NS No significativo.

Severidad de COVID-19	Niveles de TP (segundos)	Valor de p
COVID-19 leve/moderado	12.8 (12.1-14.2)^	p=0.97 ^a (NS)
COVID-19 grave/crítico	13.1 (11.9-14.1)^	

Tabla 15. Relación entre los niveles del tiempo de protrombina y la severidad de COVID-19. *Las variables cuantitativas con distribución semejante a la normal se resumieron con mediana (rango intercuartílico)^; el valor de p se obtuvo con la prueba de U de Mann Whitney^a; Abreviaturas: COVID-19 Enfermedad por coronavirus 2019; NS No significativo; TP Tiempo de protrombina.*

Severidad de COVID-19	Niveles de INR	Valor de p
COVID-19 leve/moderado	1.15 (1.07-1.28)^	p=0.98 ^a (NS)
COVID-19 grave/crítico	1.18 (1.06-1.27)^	

Tabla 16. Relación entre los niveles de INR y la severidad de COVID-19. *Las variables cuantitativas con distribución semejante a la normal se resumieron con mediana (rango intercuartílico)^; el valor de p se obtuvo con la prueba de U de Mann Whitney^a; Abreviaturas: COVID-19 Enfermedad por coronavirus 2019; INR Índice internacional normalizado; NS No significativo.*

Severidad de COVID-19	Niveles de TTPa (segundos)	Valor de p
COVID-19 leve/moderado	31.75 (28.1-36)^	p=0.03 ^a (S)
COVID-19 grave/crítico	29.4 (27.2-34)^	

Tabla 17. Relación entre los niveles de tiempo parcial de tromboplastina activada y la severidad de COVID-19. *Las variables cuantitativas con distribución semejante a la normal se resumieron con mediana (rango intercuartílico)^; el valor de p se obtuvo con la prueba de U de Mann Whitney^a; Abreviaturas: COVID-19 Enfermedad por coronavirus 2019; S Significativo; TTPa Tiempo parcial de tromboplastina activada.*

Como se puede observar los niveles de tiempos de coagulación eran ligeramente mayores en los grupos de COVID-19 de menor severidad comparados con los de mayor severidad.

Severidad de COVID-19	Niveles de fibrinógeno (mg/dL)	Valor de p
COVID-19 leve/moderado	484.3±149.46*	p=0.07 ⁺ (NS)
COVID-19 grave/crítico	492.5±161.49*	

Tabla 18. Relación entre los niveles de fibrinógeno y la severidad de COVID-19. Las variables cuantitativas con distribución semejante a la normal se resumieron con media±desviación estándar*; el valor de p se obtuvo con la prueba de t de Student⁺; Abreviaturas: COVID-19 Enfermedad por coronavirus 2019; NS No significativo.

Severidad de COVID-19	Niveles de dímero D (ng/mL)	Valor de p
COVID-19 leve/moderado	420.5 (226-998) [^]	p=0.13 ^a (NS)
COVID-19 grave/crítico	516 (313-2081) [^]	

Tabla 19. Relación entre los niveles de dímero D y la severidad de COVID-19. Las variables cuantitativas con distribución semejante a la normal se resumieron con mediana (rango intercuartílico)[^]; el valor de p se obtuvo con la prueba de U de Mann Whitney^a; Abreviaturas: COVID-19 Enfermedad por coronavirus 2019; NS No significativo.

Severidad de COVID-19	Niveles de troponina T (ng/L)	Valor de p
COVID-19 leve/moderado	79 (4-407) [^]	p=0.77 ^a (NS)
COVID-19 grave/crítico	28 (3-629) [^]	

Tabla 20. Relación entre los niveles de troponina T y la severidad de COVID-19. Las variables cuantitativas con distribución semejante a la normal se resumieron con mediana (rango intercuartílico)[^]; el valor de p se obtuvo con la prueba de U de Mann Whitney^a; Abreviaturas: COVID-19 Enfermedad por coronavirus 2019; NS No significativo.

Severidad de COVID-19	Niveles de CK (UI/L)	Valor de p
COVID-19 leve/moderado	112.5 (49-296) [^]	p=0.36 ^a (NS)
COVID-19 grave/crítico	80.5 (53-147) [^]	

Tabla 21. Relación entre los niveles de CK y la severidad de COVID-19. *Las variables cuantitativas con distribución semejante a la normal se resumieron con mediana (rango intercuartílico)^; el valor de p se obtuvo con la prueba de U de Mann Whitney^a; Abreviaturas: CK Creatinin-cinasa; COVID-19 Enfermedad por coronavirus 2019; NS No significativo.*

Severidad de COVID-19	Niveles de CK-MB (UI/L)	Valor de p
COVID-19 leve/moderado	175 (31-300)^	p=0.63 ^a
COVID-19 grave/crítico	134 (53-193)^	

Tabla 22. Relación entre los niveles de CK-MB y la severidad de COVID-19. *Las variables cuantitativas con distribución semejante a la normal se resumieron con mediana (rango intercuartílico)^; el valor de p se obtuvo con la prueba de U de Mann Whitney^a; Abreviaturas: CK-MB Fracción MB de la creatinin-cinasa; COVID-19 Enfermedad por coronavirus 2019.*

XVI. ANEXO TABLAS PREDICTORAS DE MORTALIDAD

Mortalidad en COVID-19	Niveles de glucemia (mg/dL)	Valor de p
Pacientes vivos	129 (107-179) [^]	p=0.44 (NS) ^a
Pacientes finados	135 (113-170) [^]	

Tabla 23. Relación entre los niveles de glucosa y la mortalidad en COVID-19.

Las variables cuantitativas con distribución no semejante a la normal se resumieron con mediana(rango intercuartílico)[^]; el valor de p se obtuvo con la prueba de U de Mann Whitney^a; Abreviaturas: COVID-19 Enfermedad por coronavirus 2019; NS No significativo.

Mortalidad en COVID-19	Niveles de urea (mg/dL)	Valor de p
Pacientes vivos	45 (33-62) [^]	p=0.005 (S) ^a
Pacientes finados	58 (42.7-80) [^]	

Tabla 24. Relación entre los niveles de urea y la mortalidad en COVID-19.

Las variables cuantitativas con distribución no semejante a la normal se resumieron con mediana(rango intercuartílico)[^]; el valor de p se obtuvo con la prueba de U de Mann Whitney^a; Abreviaturas: COVID-19 Enfermedad por coronavirus 2019; S Significativo.

Los niveles de urea se encontraron más elevados en los pacientes finados comparados con aquellos que vivieron.

Mortalidad en COVID-19	Niveles de creatinina (mg/dL)	Valor de p
Pacientes vivos	0.92 (0.77-1.23) [^]	p=0.77 ^a (NS)
Pacientes finados	0.89 (0.75-1.17) [^]	

Tabla 25. Relación entre los niveles de creatinina y la mortalidad en COVID-

19. *Las variables cuantitativas con distribución no semejante a la normal se*

resumieron con mediana(rango intercuartílico)^; el valor de p se obtuvo con la prueba de Mann Whitney^a; Abreviaturas: COVID-19 Enfermedad por coronavirus 2019; NS No significativo.

Mortalidad en COVID-19	Niveles de albúmina (g/dL)	Valor de p
Pacientes vivos	3.84±0.71*	P<0.001 (S) ⁺
Pacientes finados	3.1±0.49*	

Tabla 26. Relación entre los niveles de albúmina y la mortalidad en COVID-19. Las variables cuantitativas con distribución semejante a la normal se resumieron con media±desviación estándar*; el valor de p se obtuvo con la prueba de t de Student⁺; Abreviaturas: COVID-19 Enfermedad por coronavirus 2019; NS No significativo.

Como se puede observar en los pacientes finados se encontraron niveles significativamente más bajos de albúmina comparado con los pacientes que vivieron.

Mortalidad en COVID-19	Niveles de LDH (UI/L)	Valor de p
Pacientes vivos	339 (209-511)^	P<0.001 (S)
Pacientes finados	607 (432-762)^	

Tabla 27. Relación entre los niveles de LDH y la mortalidad en COVID-19. Las variables cuantitativas con distribución semejante a la normal se resumieron con mediana (rango intercuartílico)^; el valor de p se obtuvo con la prueba de U de Mann Whitney^a; Abreviaturas: COVID-19 Enfermedad por coronavirus 2019; LDH Lactato deshidrogenasa; S Significativo.

Se observa que en los pacientes con COVID-19 que murieron presentaron niveles significativamente más elevados de LDH comparado con los pacientes que vivieron.

Mortalidad en COVID-19	Niveles de Hb (g/dL)	Valor de p
Pacientes vivos	14.6±2.47*	p=0.02 (S) ^a
Pacientes finados	13.6±2.62*	

Tabla 28. Relación entre los niveles de hemoglobina y la mortalidad en COVID-19. *Las variables cuantitativas con distribución semejante a la normal se resumieron con mediana (rango intercuartílico)[^]; el valor de p se obtuvo con la prueba de U de Mann Whitney^a; Abreviaturas: COVID-19 Enfermedad por coronavirus 2019; S Significativo.*

Mortalidad en COVID-19	Niveles de Hto (%)	Valor de p
Pacientes vivos	43.5±6.82*	p=0.045 ⁺ (S)
Pacientes finados	41.2±7.63*	

Tabla 29. Relación entre los niveles de hematocrito y la mortalidad en COVID-19. *Las variables cuantitativas con distribución semejante a la normal se resumieron con media±desviación estándar^{*}; el valor de p se obtuvo con la prueba T de Student⁺; Abreviaturas: COVID-19 Enfermedad por coronavirus 2019; Hto Hematocrito; S Significativo.*

Los niveles bajos de hemoglobina y hematocrito se encuentran más bajos en los pacientes que murieron comparados con los pacientes que vivieron.

Severidad de COVID-19	Niveles de plaquetas (células/mm ³)	Valor de p
Pacientes vivos	268.2±102.29*	p=0.067 ^a (NS)
Pacientes finados	238±99.35*	

Tabla 30. Relación entre los niveles de plaquetas y la mortalidad en COVID-19. *Las variables cuantitativas con distribución semejante a la normal se resumieron con mediana (rango intercuartílico)[^]; el valor de p se obtuvo con la prueba de U de Mann Whitney^a; Abreviaturas: COVID-19 Enfermedad por coronavirus 2019; NS No significativo.*

Mortalidad en COVID-19	Niveles de leucocitos (células/mm ³)	Valor de p
Pacientes vivos	8.7±3.87*	p=0.13 ⁺ (NS)
Pacientes finados	9.7±5.36*	

Tabla 31. Relación entre los niveles de leucocitos y la mortalidad en COVID-

19. Las variables cuantitativas con distribución semejante a la normal se resumieron con media±desviación estándar*; el valor de p se obtuvo con la prueba de t de Student⁺; Abreviaturas: COVID-19 Enfermedad por coronavirus 2019; NS No significativo.

Mortalidad en COVID-19	Niveles de neutrófilos (células/mm ³)	Valor de p
Pacientes vivos	6.02 (3.6-8.6) [^]	p=0.14 ^a (NS)
Pacientes finados	7.39 (3.96-10.35) [^]	

Tabla 32. Relación entre los niveles de neutrófilos y la mortalidad en COVID-

19. Las variables cuantitativas con distribución semejante a la normal se resumieron con mediana (rango intercuartílico)[^]; el valor de p se obtuvo con la prueba de U de Mann Whitney^a; Abreviaturas: COVID-19 Enfermedad por coronavirus 2019; NS No significativo.

Mortalidad en COVID-19	Niveles de linfocitos (células/mm ³)	Valor de p
Pacientes vivos	1.08 (0.81-1.46) [^]	P<0.001 (S)
Pacientes finados	0.71 (0.53-1.12) [^]	

Tabla 33. Relación entre los niveles de linfocitos y la severidad de COVID-19.

Las variables cuantitativas con distribución semejante a la normal se resumieron con mediana (rango intercuartílico)[^]; el valor de p se obtuvo con la prueba de U de Mann Whitney^a; Abreviaturas: COVID-19 Enfermedad por coronavirus 2019; NS No significativo.

Los linfocitos disminuidos en sangre fueron más frecuentes en los pacientes finados comparado con los pacientes que vivieron.

Mortalidad en COVID-19	Niveles de TP (segundos)	Valor de p
Pacientes vivos	12.75 (11.9-13.9)^	p=0.032 ^a (S)
Pacientes finados	13.6 (12.3-14.9)^	

Tabla 34. Relación entre los niveles del tiempo de protrombina y la mortalidad en COVID-19. *Las variables cuantitativas con distribución semejante a la normal se resumieron con mediana (rango intercuartílico)^; el valor de p se obtuvo con la prueba de U de Mann Whitney^a; Abreviaturas: COVID-19 Enfermedad por coronavirus 2019; S Significativo; TP Tiempo de protrombina.*

Mortalidad en COVID-19	Niveles de INR	Valor de p
Pacientes vivos	1.14 (1.06-1.24)^	p=0.023 ^a (S)
Pacientes finados	1.22 (1.1-1.34)^	

Tabla 35. Relación entre los niveles de INR y la mortalidad en COVID-19. *Las variables cuantitativas con distribución semejante a la normal se resumieron con mediana (rango intercuartílico)^; el valor de p se obtuvo con la prueba de U de Mann Whitney^a; Abreviaturas: COVID-19 Enfermedad por coronavirus 2019; INR Índice internacional normalizado; S Significativo.*

Mortalidad en COVID-19	Niveles de TTPa (segundos)	Valor de p
Pacientes vivos	30.55 (27.9-34.4)^	p=0.5 ^a (SS)
Pacientes finados	31.2 (27.5-36.4)^	

Tabla 36. Relación entre los niveles de tiempo parcial de tromboplastina activada y la mortalidad en COVID-19. *Las variables cuantitativas con distribución semejante a la normal se resumieron con mediana (rango intercuartílico)^; el valor de p se obtuvo con la prueba de U de Mann Whitney^a; Abreviaturas: COVID-19 Enfermedad por coronavirus 2019; NS No significativo; TTPa Tiempo parcial de tromboplastina activada.*

Como se puede observar los niveles de TP e INR fueron ligeramente más elevados en las personas finadas comparadas con las personas que vivieron, mientras que en los niveles de TTPa no existieron diferencias entre ambos grupos.

Mortalidad en COVID-19	Niveles de fibrinógeno (mg/dL)	Valor de p
Pacientes vivos	521.4±157.62*	p=0.26 ⁺ (NS)
Pacientes finados	481.2±153.4*	

Tabla 37. Relación entre los niveles de fibrinógeno y la mortalidad en COVID-

19. Las variables cuantitativas con distribución semejante a la normal se resumieron con media±desviación estándar*; el valor de p se obtuvo con la prueba de t de Student⁺; Abreviaturas: COVID-19 Enfermedad por coronavirus 2019; NS No significativo.

Mortalidad en COVID-19	Niveles de dímero D (ng/mL)	Valor de p
Pacientes vivos	401.5 (219-743)^	p=0.001 ^a (S)
Pacientes finados	1141 (330.5-3883)^	

Tabla 38. Relación entre los niveles de dímero D y la mortalidad en COVID-

19. Las variables cuantitativas con distribución semejante a la normal se resumieron con mediana (rango intercuartílico)^; el valor de p se obtuvo con la prueba de U de Mann Whitney^a; Abreviaturas: COVID-19 Enfermedad por coronavirus 2019; S Significativo.

Como se puede identificar en las tablas de arriba, los niveles de fibrinógeno no fueron significativamente diferentes entre las personas que vivieron y murieron, mientras que los niveles de dímero D fueron significativamente más elevados en las personas finadas comparadas con las personas que no murieron.

Mortalidad en COVID-19	Niveles de troponina T (ng/L)	Valor de p
Pacientes vivos	61 (3-465.5)^	p=0.68 ^a (NS)
Pacientes finados	145 (6-467)^	

Tabla 39. Relación entre los niveles de troponina T y la mortalidad en COVID-

19. Las variables cuantitativas con distribución semejante a la normal se resumieron con mediana (rango intercuartílico)^; el valor de p se obtuvo con la prueba de U de Mann Whitney^a; Abreviaturas: COVID-19 Enfermedad por coronavirus 2019; NS No significativo.

Mortalidad en COVID-19	Niveles de CK (UI/L)	Valor de p
Pacientes vivos	77 (47.5-298)^	p=0.54 ^a (NS)
Pacientes finados	115 (75.5-177.5)^	

Tabla 40. Relación entre los niveles de CK y la mortalidad en COVID-19. Las

variables cuantitativas con distribución semejante a la normal se resumieron con mediana (rango intercuartílico)^; el valor de p se obtuvo con la prueba de U de Mann Whitney^a; Abreviaturas: CK Creatinin-cinasa; COVID-19 Enfermedad por coronavirus 2019; NS No significativo.

Mortalidad en COVID-19	Niveles de CK-MB (UI/L)	Valor de p
Pacientes vivos	155 (40-300)^	p=0.94 ^a
Pacientes finados	136 (46-215)^	

Tabla 41. Relación entre los niveles de CK-MB y la severidad de COVID-19.

Las variables cuantitativas con distribución semejante a la normal se resumieron con mediana (rango intercuartílico)^; el valor de p se obtuvo con la prueba de U de Mann Whitney^a; Abreviaturas: CK-MB Fracción MB de la creatinin-cinasa; COVID-19 Enfermedad por coronavirus 2019.