

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UMAE HOSPITAL GENERAL  
DR GAUDENCIO GONZALEZ GARZA  
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"  
SERVICIO DE GERIATRÍA**

**TITULO:**

Diferencias en la elevación de marcadores de inflamación al ingreso hospitalario, de pacientes adultos mayores de 60 años con COVID 19, en comparación con pacientes menores de 60 años con COVID 19.

**Asesores:**

**Dr. Orozco Gaytan Jorge MBMI**

**Dr. Hernández López Juan Carlos MBMI**

**Presenta:**

**Gisela Escobar Escobar  
Residente de Geriatría**

Nombre del departamento y / o unidades donde se desarrollará el proyecto:  
Área de Hospitalización del Hospital General de la Raza.  
Calzada Vallejo y Jacarandas s/n, Col. La Raza. C.P. 02990. Delegación  
Azcapotzalco,  
Ciudad de México.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## **IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES.**

### **INVESTIGADOR RESPONSABLE**

Nombre: Orozco Gaytán Jorge

Medico No Familiar (Médico internista/Geriatría) del Servicio de Medicina Interna del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” CMN La Raza del IMSS.

Matricula: 99366317

Domicilio: Calzada Vallejo y Av. Del Paseo de la Jacarandas S/N, Col. La Raza, CP. 02990, Ciudad de México.

Teléfono: 5522152925

Email: joog82@gmail.com

### **INVESTIGADOR ASOCIADO (ASESOR METODOLÓGICO):**

Nombre: Hernández López Juan Carlos

Medico No Familiar (Médico internista) del Servicio de Medicina Interna del Hospital General de Subzona con Medicina Familiar No. 5 Tizimin, Yucatán, IMSS.

Matrícula: 98362491

Domicilio: Calle 47 S/N por 43 y 45, Col. Centro, CP. 97700, Tizimín, Yucatán.

Teléfono: 986 863 2004

Email: jcherlo@gmail.com

### **TESISTA:**

Dra. Gisela Escobar Escobar

Residente cuarto año de Geriatria Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, CMN La Raza del IMSS.

Matricula: 97362954

Dirección: Cda. Fraco. Moreno 33, Dto. 201B, Vallejo Poniente, CP. 02990, Gustavo A. Madero, Azcapotzalco, Ciudad de México.

Teléfono: 7122452740

Email: alessesbr@outlook.com

## ÍNDICE.

<b>Contenido</b>	<b>Página</b>
Resumen	4
Marco teórico	5
Planteamiento del problema	12
Pregunta de investigación.	12
Justificación	12
Hipótesis	13
Objetivos	13
Material y métodos	14
Definición de variables	15
Aspectos éticos	18
Recursos y Factibilidad	20
Cronograma de actividades	21
Bibliografía	22
Anexos	25

## RESUMEN.

Diferencias en la elevación de marcadores de inflamación al ingreso hospitalario, de pacientes adultos mayores de 60 años con COVID 19, en comparación con pacientes menores de 60 años con COVID 19.

**Antecedentes:** En las últimas décadas, han surgido enfermedades nuevas, a fines de 2019, surgió un nuevo tipo de infección viral, conocida como COVID 19 la cual causa síntomas principalmente respiratorios, que pueden progresar a neumonía, e incluso la muerte. Diversos indicadores serológicos (linfocitos, proteína C reactiva y deshidrogenasa láctica) pueden demostrar la interacción entre el virus y el huésped, logrando observar diferencias significativas entre pacientes con enfermedad grave y leve a moderada. Por otra parte, la edad avanzada es un factor de riesgo para COVID-19 grave y en este grupo de población no se han determinado las características de la elevación de marcadores de inflamación.

**Objetivo:** Comparar la media de marcadores de inflamación al ingreso hospitalario, de pacientes adultos mayores de 60 años con COVID 19 con pacientes menores de 60 años con COVID 19.

**Material y métodos:** Estudio observacional, analítico, retrospectivo y transversal. Se recopilará información del expediente de los pacientes con diagnóstico de COVID 19 de 18 a 90 años, que hayan sido hospitalizados en el área COVID del servicio de MI del HG del CMN “La Raza” en el periodo del 01 de abril de 2020 al 31 de marzo de 2021, con una muestra calculada de al menos 192 individuos, una vez recolectados los datos de los pacientes y divididos en dos grupos (mayores y menores de 60 años), se comparará la media entre ambos. El análisis estadístico se realizará con medidas de tendencia central, dispersión, prueba de t de student y U de Mann-Whitney.

### **Recursos e infraestructura:**

**Investigador responsable:** Dr. Jorge Orozco Gaytan, médico adscrito al servicio de MI/ Geriatria del HG del CMN “La Raza”; su actividad consistirá en la revisión y corrección del protocolo de investigación.

**Investigador asociado (asesor metodológico):** Dr. Juan Carlos Hernández López, médico adscrito al servicio de MI del HGSMF5 Tizimin, Yucatán, su actividad consistirá en asesoría metodológica y revisión del protocolo de investigación.

**Tesista:** Dra. Gisela Escobar Escobar, médico residente de 4º año de la especialidad de Geriatria del HG, CMN “La Raza”; su función será la planeación, elaboración del protocolo de investigación, recolección de datos de los pacientes, análisis estadístico e interpretación de los resultados.

**Infraestructura:** Computadora, tinta de impresión y formato electrónico. La unidad cuenta con la infraestructura humana, equipo necesario y número de pacientes para la realización de este estudio.

**Experiencia del grupo:** El Dr. Jorge Orozco Gaytán ha trabajado como asesor de tesis en los últimos 6 años así como revisor de protocolos de investigación de otras especialidades de esta unidad.

## **MARCO TEÓRICO.**

### **ANTECEDENTES.**

En las últimas décadas, han surgido varias enfermedades nuevas en diferentes áreas geográficas, con patógenos como el virus del Ébola, Zika y los coronavirus (CoV). A fines de 2019, surgió un nuevo tipo de infección viral en la ciudad de Wuhan, China, y los datos de secuenciación genómica inicial de este virus no coinciden con los CoV previamente secuenciados, lo que surgió una nueva cepa de coronavirus.

Los coronavirus son virus de ARN que tienen una amplia gama de huéspedes naturales y afectan a múltiples sistemas, el espectro de enfermedades generadas por la infección de coronavirus son entéricas, hematológicas, del sistema nervioso central y principalmente respiratorias agudas y crónicas, que van desde el resfriado común hasta enfermedades respiratorias más graves como el síndrome respiratorio agudo severo (SARS). El síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2 (SARS-CoV-2), es ocasionado por un coronavirus  $\beta$ , el cual es un patógeno respiratorio altamente contagioso que causa una enfermedad denominada enfermedad del coronavirus de 2019 (COVID-19) y ha ocasionado una pandemia en curso, que se trasladó por todo el mundo a una velocidad sin precedentes y ha tenido impacto sanitario y socioeconómico profundo, representado una amenaza para la salud mundial, <sup>1,2</sup>

El SARS-CoV-2 es un miembro del orden Nidovirales, familia Coronaviridae, subfamilia Orthocoronavirinae, que se subdivide en cuatro géneros: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus y Deltacoronavirus. Los géneros Alphacoronavirus y Betacoronavirus se originan en murciélagos, mientras que el gammacoronavirus y el deltacoronavirus han evolucionado a partir de acervos genéticos de aves y cerdos. Son los Alphacoronavirus y Betacoronavirus los que infectan al humano, se han descrito siete coronavirus que causan enfermedad en humanos: 229-E ( $\alpha$ -CoV), NL63 ( $\alpha$ -CoV), OC43 ( $\beta$ -CoV), HKU1 ( $\beta$ -CoV), MERS-CoV ( $\beta$ -CoV), SARS-CoV ( $\beta$ -CoV) y el séptimo miembro es el recién descubierto SARSCoV-2 ( $\beta$ -CoV). El SARS-CoV-2 es un virus envuelto, con un diámetro de aproximadamente 60-140 nm, cuya forma puede ser esférica, elíptica o pleomórfica, genera infecciones potencialmente graves para el sistema respiratorio. <sup>1,2,3</sup>

Factores virales y del huésped influyen en la patogénesis del SARS-CoV-2. La enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE 2) es una proteína de membrana tipo I que tiene receptores en el pulmón, corazón, riñón e intestino, principalmente asociados con enfermedades cardiovasculares. Se ha documentado que la replicación viral primaria ocurre en el epitelio de la mucosa de la cavidad nasal y

faringe. Los receptores ACE 2 que están localizados en el tracto respiratorio inferior de los humanos son los receptores celulares para SARSCoV-2, ya que el virión cuenta con glucoproteína S en la superficie del coronavirus que es capaz de unirse al receptor ACE 2 de las células humanas. La glucoproteína S incluye dos subunidades, S1 y S2: la primera determina el tropismo celular, y la segunda media la fusión de la membrana celular del virus. Posterior a esta fusión de membrana, el ARN (ácido ribonucleico) del genoma viral es liberado en el citoplasma, el ARN no envuelto traduce dos lipoproteínas pp1a y pp1ab, que forman el complejo replicasa transcriptasa (RTC) en una vesícula de doble membrana que continuamente se replica.<sup>4</sup>

### Mecanismo de transmisión

El mecanismo de transmisión de la enfermedad por SARS-CoV-2 es de persona a persona por medio de la vía aérea a través de las gotas de Flügge que se exhalan al toser, estornudar o hablar y son inhaladas o depositadas en boca y conjuntivas oculares, así como superficies, que pueden fungir como fómites. Informes recientes indican que el SARS-CoV-2 se puede detectar en la orina y las heces de pacientes confirmados, lo que implica un riesgo de transmisión fecal-oral. De manera similar, se ha documentado la propagación asintomática del SARS-CoV-2 durante el curso de la pandemia.<sup>3, 5.</sup>

### Período de incubación

En COVID-19 es rápido: 5-6 días versus 2-11 días en las infecciones por SARS-CoV. La mayoría de los pacientes (97,5 %) desarrollan síntomas en 11,5 días. Se ha estimado que la proporción general de transmisión presintomática puede ser tan alta como 48% -62%, con transmisión viral en cualquier lugar entre 1 y 3 días antes del inicio de los síntomas, proporcionando una sólida justificación para distanciamiento físico como medida preventiva.

### Sintomatología

En general, los CoV del resfriado común tienden a causar síntomas leves del tracto respiratorio y afectación gastrointestinal ocasional. Por el contrario, la infección con CoV altamente patógenos, incluido el SARS-CoV-2, causa síntomas similares a los de la gripe que pueden progresar a neumonía, síndrome de dificultad respiratoria aguda, inflamación sistémica, disfunción multiorgánica y muerte. El SARS-CoV-2 se presenta clínicamente con fiebre, fatiga, mialgias, conjuntivitis, anosmia, disgeusia, dolor de garganta, congestión nasal, tos, disnea, náuseas, vómitos y / o diarrea. Los síntomas más frecuentes son fiebre, tos y disnea, que representan respectivamente el 83, el 82 y el 31% de los pacientes con COVID-19.<sup>5, 6.</sup>

Algunos pacientes con COVID-19 experimentan síntomas leves en las primeras etapas de la enfermedad y se deterioran con el tiempo. Los pacientes con COVID-19 grave o críticamente enfermos presentan una inflamación sistémica extrema y un estado nutricional deficiente, sin una intervención y un tratamiento oportunos,

estos casos de COVID-19 se asocian con un mal pronóstico y una alta mortalidad. Por tanto, el tratamiento de pacientes con COVID-19 grave se ha convertido en un desafío importante para la prevención y el control de COVID-19, es imperativo identificar predictores confiables de la gravedad de COVID-19 y permitir el tratamiento en las primeras etapas de la enfermedad junto con la asignación efectiva de recursos de cuidados críticos.<sup>6,7.</sup>

#### Diagnóstico:

Los pacientes informan fiebre y tos, y la mayoría desarrolla malestar en el pecho, dificultad para respirar o neumonía, siendo diagnosticados clínicamente mediante pruebas de imagen como radiografías de tórax o tomografía computarizada (TC) la cual reporta alta sensibilidad (91,9%), pero baja especificidad (25,1%). Los hallazgos típicos de las imágenes de TC de tórax para individuos con COVID-19 son opacidades en vidrio esmerilado en parches bilaterales multifocales o consolidación con engrosamiento vascular y septal interlobulillar en las áreas periféricas de los pulmones. Sin embargo, los hallazgos de la TC pueden cambiar a medida que avanza la enfermedad y estas manifestaciones también pueden ser compatibles con otras neumonías virales.

Se pueden usar otros métodos más simples y rápidos, como las pruebas serológicas de la producción de IgM e IgG en respuesta a una infección viral, para mejorar la sensibilidad de detección y la precisión de la prueba molecular o para evaluar los perfiles de anticuerpos en una gran población. Debido a que los anticuerpos generalmente se detectan solo 1-3 semanas después del inicio de los síntomas, estas pruebas se utilizan para evaluar la tasa general de infección en la comunidad, incluida la tasa de infecciones asintomáticas, o en áreas remotas donde los ensayos de PCR no están disponibles. La combinación de anticuerpos IgM e IgG al diagnóstico demostró sensibilidad de 84,5% y especificidad de 91,6%.

En este contexto, el estándar de oro actual para el diagnóstico de COVID-19 se basa en una prueba molecular de la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR), cuyo objetivo es detectar el ARN del virus en muestras respiratorias como hisopos nasofaríngeos o aspirado bronquial. La prueba de RT-PCR en tiempo real proporciona un método sensible (la capacidad de la prueba para identificar correctamente a los pacientes con la enfermedad) y específico (la capacidad de la prueba para identificar correctamente a los pacientes sin la enfermedad) para detectar SARS-COV-2. Las pruebas de RT-PCR en heces / hisopos rectales, orina y plasma, son menos sensibles, en aspirado / hisopado nasofaríngeo y frotis de garganta la sensibilidad es de 73,3%, mientras que el esputo presenta mayor sensibilidad para detectar el virus 97,2%.

Sin embargo, esta prueba también puede dar falsos negativos si la cantidad de genoma viral es insuficiente o si se pierde la ventana de tiempo correcta de replicación viral, por lo que se recomienda la combinación de diferentes pruebas diagnósticas para lograr una sensibilidad y especificidad adecuadas.<sup>8.</sup>



## Progresión de la enfermedad y principales alteraciones de perfiles bioquímicos

Múltiples estudios han investigado los predictores de COVID-19 grave, como la proteína C reactiva (PCR), la interleucina 6 (IL-6) y el recuento de linfocitos. Hallazgos comunes incluyen linfocitopenia, aumento de neutrófilos, disminución de los porcentajes de basófilos, eosinófilos y monocitos, trombocitopenia (enfermedad grave), lactato deshidrogenasa (LDH) elevada, proteína C reactiva (PCR) elevada, ferritina elevada, dímero D elevado e interleucina-6 elevada.<sup>6,7.</sup>

Según la gravedad de la enfermedad, el curso clínico de COVID-19 se puede clasificar en tres etapas, a saber, "infección temprana", "fase pulmonar" y "fase de hiperinflamación", cada una caracterizada por alteraciones bioquímicas específicas.

La primera etapa ocurre en el momento de la infiltración del virus en el parénquima pulmonar, donde el SARS-CoV-2 infecta las células epiteliales bronquiales ciliadas a través de la interacción con la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). ACE2 se expresa en gran medida en los neumocitos del pulmón. En esta etapa, la mayoría de los pacientes presentan síntomas inespecíficos, como tos seca y fiebre, asociados a una respuesta inflamatoria inicial debido a la inmunidad innata, principalmente monocitos y macrófagos. La linfocitopenia es un sello distintivo de esta etapa.

La fase pulmonar se caracteriza por una enfermedad pulmonar establecida (neumonía viral), asociada a una inflamación localizada dentro del pulmón. Las características bioquímicas incluyen linfopenia y aumento de transaminasas, así como biomarcadores de inflamación sistémica, como la proteína C reactiva (PCR). En esta etapa, la mayoría de los pacientes requieren hospitalización.

La tercera etapa de COVID-19 es la más grave, caracterizada por inflamación sistémica o tormenta de citocinas, que conduce a SDRA y falla multiorgánica (MOF). En esta etapa, los pacientes deben ser ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Varios biomarcadores inflamatorios aumentan significativamente. Además, la mayoría de los pacientes presentan daño cardíaco y renal, que puede detectarse mediante biomarcadores circulantes, también se han descrito alteraciones del sistema nervioso central (SNC).<sup>9</sup>

Actualmente, no existe un perfil de datos de laboratorio que esté enmarcado en la infección por COVID 19. En general, se puede encontrar leucopenia y / o leucocitosis en la interpretación de la biometría sanguínea; sin embargo, el hallazgo más descrito es la linfopenia, los estudios descriptivos han informado elevaciones considerables de lactato deshidrogenasa y ferritina, aunque no se han establecido rangos de elevación para estos parámetros.<sup>10</sup>

Los indicadores serológicos (variables de inflamación), pueden demostrar mejor las interacciones entre el virus y el huésped. Se han observado diferencias significativas entre pacientes con enfermedad grave y leve a moderada según los indicadores

serológicos, los pacientes con mayor inflamación al ingreso podrían tener un mayor riesgo de enfermedad grave.<sup>7</sup>

## Linfopenia

La linfopenia representa el hallazgo de laboratorio más común detectado en el recuento sanguíneo de células en pacientes con COVID-19, desde la etapa inicial de la infección temprana.

Los linfocitos son células inmunes importantes porque determinan la especificidad de la respuesta inmunitaria. Se han propuesto varios mecanismos para explicar los niveles reducidos de linfocitos. La razón de la disminución en el recuento de linfocitos periféricos en pacientes con COVID-19 es el consumo excesivo de células inmunes causado por una respuesta inmunitaria demasiado fuerte. Sin embargo, una gran cantidad de linfocitos migran típicamente a un sitio inflamatorio durante el curso de una enfermedad. Los estudios han demostrado que el SARS-CoV-2 puede consumir en exceso las células inmunitarias, por lo que la disminución de linfocitos es un indicador importante del deterioro de los pacientes con COVID-19.

Según lo mostrado por SARS-CoV, se ha planteado la hipótesis de que el virus podría infectar directamente los linfocitos, principalmente células T, induciendo así agotamiento de células CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup>, suprimiendo la respuesta inmune celular. La evidencia de que los linfocitos expresan el receptor ACE2 en su membrana celular apoya esta hipótesis. Estudios previos sugirieron que la tasa de disminución de linfocitos es más rápida en pacientes con enfermedad grave que en aquellos con enfermedad leve o moderada.<sup>9,11, 12.</sup>

## Proteína C Reactiva

Niveles elevados de varios biomarcadores inflamatorios, incluidas citocinas, interferón- $\gamma$ , proteína quimioatrayente de monocitos, proteína inflamatoria de macrófagos- 1 $\alpha$ , factor estimulante de colonias de granulocitos, PCR, procalcitonina lactato deshidrogenasa, velocidad de sedimentación globular y ferritina, se han notificado en pacientes con COVID-19. Entre los biomarcadores inflamatorios, los niveles de PCR aumentan significativamente en la etapa temprana de la enfermedad y se ha descrito una correlación positiva entre el aumento de los niveles de PCR y la gravedad de la enfermedad, se ha mostrado que la PCR tiene una buena precisión diagnóstica en la predicción temprana de COVID-19 grave.

La PCR es un marcador importante de inflamación sistémica durante la infección o el daño tisular. Es de destacar que un nivel elevado de PCR puede provocar una respuesta inflamatoria sistémica y está estrechamente relacionado con la gravedad de la enfermedad debida a la infección por SARS-CoV-2 y la necesidad de cuidados en UCI. Así mismo se correlaciona positivamente con la gravedad del daño pulmonar agudo. En general, la evidencia de la literatura sugiere que en la etapa

temprana de COVID-19, los niveles de PCR podrían reflejar la gravedad de la enfermedad.<sup>9, 11, 12.</sup>

### Deshidrogenasa láctica

Las anomalías en los marcadores de lesión celular, en particular la lactato deshidrogenasa elevada, se han relacionado con una mayor gravedad de la enfermedad. Los datos recientes sugieren que la LDH puede estar relacionada con la función respiratoria y ser un predictor importante de insuficiencia respiratoria en pacientes con COVID-19.<sup>13</sup>

La medicina de laboratorio tiene un papel crucial para el manejo adecuado de COVID-19 desde el reconocimiento temprano hasta la evaluación de la gravedad de la enfermedad y la predicción del riesgo de evolución hacia una enfermedad grave, caracterizada por el deterioro de varios órganos y tejidos. Esto último puede deberse a efectos directos e indirectos de la infección por SARS-CoV-2. La infección por SARS-CoV-2 da como resultado una enfermedad respiratoria caracterizada por varias alteraciones bioquímicas, que pueden detectarse mediante biomarcadores específicos, lo que permite a los médicos garantizar un seguimiento clínico adecuado, la instauración de intervenciones de apoyo y la mejora del resultado clínico. Muchos biomarcadores se han asociado con resultados deficientes y representan un candidato para los modelos de estratificación de riesgo para predecir COVID-19 grave con el fin de guiar la atención clínica.<sup>9</sup>

En conclusión, en comparación con el COVID-19 no grave, el COVID-19 grave o crítico se asocia con un aumento de los marcadores de la respuesta inmune innata, como el recuento de neutrófilos, IL-6, PCR y ferritina sérica; marcadores disminuidos de la respuesta inmune adaptativa como linfocitos, recuentos de CD4 y CD8; y marcadores aumentados de daño tisular y fallo de órganos importantes, incluidos LDH dímero D, troponina I, CK-MB (enzima creatina quinasa MB), AST (Aspartato aminotransferasa), ALT (Alanina aminotransferasa), urea y creatinina. Los factores de pronóstico identificados pueden ayudar a los médicos y legisladores a adaptar las estrategias de manejo para los pacientes con enfermedad infecciosa COVID-19.<sup>14, 15</sup>

### Edad como factor de riesgo de gravedad

Los ancianos son más susceptibles a diversas infecciones debido a los cambios inmunológicos que ocurren durante el proceso de envejecimiento. Estos cambios denominados colectivamente como "inmunosenescencia" incluyen disminuciones en las respuestas inmunes tanto innatas como adaptativas, además de la producción exacerbada de citocinas inflamatorias. Este escenario de disfunción inmunológica y su relación con el desarrollo de la enfermedad en personas mayores

ha sido ampliamente estudiado, especialmente en infecciones que pueden ser fatales, como la influenza y, más recientemente, el COVID-19.<sup>16</sup>

Varios estudios han sugerido que los pacientes de edad avanzada pueden no presentar síntomas típicos, como fiebre o tos, en comparación con los pacientes jóvenes infectados con SARS-CoV-2 y las infecciones por COVID-19 pueden manifestarse solo como un deterioro cognitivo o funcional, fatiga, mialgia, cefalea o síntomas digestivos, como anorexia o vómitos. Por lo tanto, las presentaciones atípicas de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes de edad avanzada son frecuentes y pueden retrasar el diagnóstico de la enfermedad. Los proveedores de atención clínica para pacientes de edad avanzada deben conocer estas presentaciones no clásicas.<sup>17</sup>

Estudios relevantes han demostrado que la edad avanzada es un factor de riesgo para COVID-19 grave, con un 80% de las muertes que ocurren en personas mayores de 60 años. Los adultos mayores y aquellos con comorbilidades corren un riesgo particular de tener infección grave y tienen un mayor riesgo de morir como resultado de la enfermedad. En una de las series más grandes publicada, de 72314 casos notificados por el Centro Chino para el control y la prevención de Enfermedades, se reportó letalidad del 8% en pacientes de 70 a 79 años y del 14.8% en pacientes >80 años. Se cree que esta asociación está relacionada con la función inmunológica debilitada en la población anciana y la susceptibilidad variable al virus en diferentes grupos de edad, la edad avanzada sigue siendo el principal predictor del desarrollo de una enfermedad grave. En todos los estudios realizados en todos los países, la tasa de mortalidad por COVID-19 aumenta exponencialmente con la edad.<sup>11, 18, 19</sup>

Esta susceptibilidad a una enfermedad grave, relacionada con la edad, surge a través del desarrollo de procesos fisiológicos desadaptativos que afectan la capacidad de un individuo para mantener la homeostasis cuando se enfrenta a un factor estresante. Si bien la influencia de la edad no se ha dilucidado en el contexto de la infección por SARS-CoV-2, las asociaciones entre la biología del envejecimiento y la susceptibilidad relativa al SDRA grave inducido por neumonía viral conllevan implicaciones clínicas sustanciales, que requieren una consideración cuidadosa en los esfuerzos futuros y de investigación, para desarrollar intervenciones preventivas y terapéuticas específicas de la población para COVID-19.<sup>18, 20</sup>

Respecto a la mortalidad, los hombres tienen una tasa de mortalidad relacionada con la edad "normal" más alta que las mujeres porque los hombres envejecen más rápido que las mujeres. La tasa de mortalidad de COVID-19 es paralela a la tasa de mortalidad "esperada" relacionada con el envejecimiento.<sup>21</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

Actualmente a nivel mundial nos encontramos ante la pandemia por COVID 19, la cual ha reportado letalidad variable de acuerdo a diversos factores, identificándose especial diferencia de acuerdo a grupos etarios, hoy en día se han realizado múltiples estudios sobre factores de riesgo, métodos diagnósticos, nuevos tratamientos y factores pronósticos de la enfermedad, así mismo se han identificado biomarcadores séricos de inflamación, los cuales se han relacionado al pronóstico de la enfermedad y al desarrollo de COVID 19 grave, sin embargo, debido a los cambios del envejecimiento fisiológico, se ha observado diferencia en las concentraciones de dichos marcadores en pacientes jóvenes y viejos, sin haberse realizado hasta el momento estudios concluyentes, por lo que nos encontramos ante una posibilidad de crecimiento y mejora en el diagnóstico de la enfermedad.

### **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.**

¿Cuál es la media de marcadores de inflamación al ingreso hospitalario, de pacientes adultos mayores de 60 años con COVID 19, en comparación con pacientes menores de 60 años con COVID 19?

### **JUSTIFICACIÓN.**

México, como parte de los países en plena transición demográfica, experimenta un intenso y acelerado proceso de envejecimiento poblacional, esto debido a una disminución en la natalidad y a un incremento en la esperanza de vida, para lo cual se tiene prevista una mayor demanda en los servicios de salud.

Actualmente la pandemia por COVID-19 ha enfatizado las necesidades y vulnerabilidades que tienen las personas mayores respecto al acceso a los servicios de salud, así mismo se ha reportado en múltiples estudios que la edad avanzada es un factor de riesgo para COVID-19 grave, con un 80% de las muertes que ocurren en personas mayores de 60 años. Los adultos mayores y aquellos con comorbilidades corren un riesgo particular de tener infección grave y tienen un mayor riesgo de morir como resultado de la enfermedad.

En todos los estudios realizados en todos los países, la tasa de mortalidad por COVID-19 aumenta exponencialmente con la edad, por lo que se ha evidenciado la necesidad de identificar factores pronósticos de gravedad con la finalidad de identificar pacientes con riesgo de desarrollar enfermedad grave, ante dicha situación se han identificado diversos marcadores serológicos de inflamación, entre ellos se encuentran los Linfocitos, la Deshidrogenasa láctica y la proteína C reactiva, los cuales se han asociado a COVID 19 grave, sin embargo poco se ha estudiado sobre las diferencias entre las concentraciones de estos marcadores en adultos mayores versus pacientes menores de 60 años. Aunque la bibliografía es amplia y con muchos artículos publicados sobre Covid-19, existe una gran deficiencia de información al ser una enfermedad de reciente aparición, considero que este proyecto ayudará a implementar las medidas de ayuda diagnóstica en este hospital, ya que existe una necesidad urgente de identificar marcadores inflamatorios, PUES llegar a conclusiones basándonos en edad y otras características demográficas permitirá tener menor rezago en el conocimiento de esta enfermedad.

## **HIPÓTESIS.**

H1) La media de marcadores de inflamación al ingreso hospitalario, de pacientes adultos mayores de 60 años con COVID 19, es menor en comparación con pacientes menores de 60 años con COVID 19.

H0) La media de marcadores de inflamación al ingreso hospitalario de pacientes adultos mayores de 60 años con COVID 19 es similar en comparación con pacientes menores de 60 años con COVID 19.

## **OBJETIVOS.**

### **Objetivo general:**

Comparar la media de marcadores de inflamación al ingreso hospitalario, de pacientes adultos mayores de 60 años con COVID 19 con pacientes menores de 60 años con COVID 19.

### **Objetivos específicos:**

1. Comparar la media de linfocitos absolutos al ingreso hospitalario, de pacientes adultos mayores de 60 años con COVID 19 con pacientes menores de 60 años con COVID 19.
2. Comparar la media de deshidrogenasa láctica al ingreso hospitalario, de pacientes adultos mayores de 60 años con COVID 19 con pacientes menores de 60 años con COVID 19.
3. Comparar la media de proteína C reactiva al ingreso hospitalario, de pacientes adultos mayores de 60 años con COVID 19 con pacientes menores de 60 años con COVID 19.

## **PROGRAMA DE TRABAJO.**

### **MATERIAL Y METODOS.**

#### **Diseño del estudio:**

De acuerdo al grado de control de la variable: Observacional.

De acuerdo al objetivo que se busca: Analítico

De acuerdo al momento en que obtendrá o evaluarán los datos: Retrospectivo.

De acuerdo al número de veces que se miden las variables: Transversal.

Población de estudio: Pacientes con COVID 19 que hayan sido hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital General del Centro Médico Nacional "La Raza" en el periodo del 01 de abril de 2020 al 31 de marzo de 2021.

### **CRITERIOS DE SELECCIÓN.**

#### **Criterios de inclusión.**

- Expedientes clínicos de pacientes de 18 a 90 años de edad, divididos en 2 grupos (mayores y menores de 60 años), con diagnóstico de COVID 19 por PCR.
- Expedientes clínicos de pacientes que hayan sido hospitalizados en el hospital general del CMN La Raza, durante el período de estudio.
- Expedientes clínicos de pacientes que cuenten con determinación al ingreso de linfocitos absolutos, deshidrogenasa láctica y proteína C reactiva

#### **Criterios de exclusión.**

- Expedientes clínicos con información incompleta.

#### **Criterios de eliminación:**

- Expedientes clínicos de pacientes en quienes no se encontró reporte de prueba PCR para COVID 19 a pesar que fuera referida como positiva en expediente

## DEFINICION DE VARIABLES.

### VARIABLES DEMOGRÁFICAS:

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Unidades de medición
Género	Característica biológica del nacimiento	Genero del paciente identificado en el expediente.	Cualitativa nominal dicotómica	1= Hombre 2=Mujer
Edad	Años desde el nacimiento	Edad identificada en el expediente	Cualitativa nominal	<60 años 1= SI 2= NO

### VARIABLE INDEPENDIENTE:

COVID 19	Infección por SARS COV2	Diagnóstico identificado en el expediente	Cualitativa dicotómica	1= COVID 19 2= sin COVID 19
----------	-------------------------	---	------------------------	--------------------------------

### VARIABLES DE TRABAJO:

Linfocitos	Célula que es un tipo de leucocito y forma parte del sistema inmunitario	Medición identificada en el expediente	Cuantitativa continua	< 0.6 k/mL 0.6 – 3.4 k/mL >3.4 k/mL
Deshidrogenasa láctica	Proteína sanguínea que se eleva durante insultos, enfermedades e infecciones	Medición identificada en el expediente	Cuantitativa continua	< o = 250 U/L >250 U/L
Proteína Reactiva C	Proteína sanguínea que aumenta en la inflamación	Medición identificada en el expediente	Cuantitativa continua	0 – 5 mg/L > 5 mg/L
PaO2/FiO2	Índices de oxigenación muy empleado. Es la relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno	Medición identificada en el expediente	Cuantitativa continua	< o = 100 mm/Hg >100- < o = 200 mm/Hg >200 – < o =300 mm/Hg



## TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Para estimar el tamaño de muestra se utilizó la siguiente fórmula para diferencia de medias:

$$n = 2 \left[ \frac{(Z_{\alpha} - Z_{\beta}) DE}{\mu_1 - \mu_2} \right]^2$$

Donde:

$Z_{\alpha}$  = valor de z relacionado con  $\alpha = 0.05$  (se extrae de tablas de referencia). La certeza para aceptar que la diferencia entre ambos grupos es real tiene un 95% de seguridad y 5% de error, corresponde a un valor de alfa ( $\alpha$ ) de 0.05

$Z_{\beta}$  = valor de z relacionado con un  $\beta = 0.20$  (poder de 80 %). Error aceptado en la aseveración de que la no diferencia entre las medias es real, se determinó un poder de 80%, con un  $\beta$  de 20%

DE= desviación estándar

$\mu_1$  = media de grupo A (menores de 60 años)

$\mu_2$  = media de grupo B (mayores de 60 años)

De acuerdo con el ejemplo, la sustitución de los valores sería de la siguiente forma:

$Z_{\alpha} = 1.960$

$Z_{\beta} = -0.842$

DE=  $0.63 (\times 10^9 / L)$

$\mu_1 = 1.17 (\times 10^9 / L)$

$\mu_2 = 0.99 (\times 10^9 / L)$

**N = 192.354498 = 192**

Se debe seleccionar una muestra con al menos 192 individuos para calcular un error aceptado de 5% y un nivel de confianza del 95%.

El tamaño de muestra fue obtenido mediante la fórmula para diferencia de medias, tomando como diferencia absoluta  $0.18 (\times 10^9 / L)$  y una DE de  $0.63 (\times 10^9 / L)$ . Esta última se determinó acorde a resultados reportados por el departamento de enfermedades infecciosas, del Hospital Fuyang Second People's en China, por los doctores Liang Li y Wei Sun en septiembre de 2020.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Estadística descriptiva. Se utilizarán medidas de tendencia central y dispersión. Para las variables con distribución normal, utilizaremos media y desviación estándar, para las de distribución libre utilizaremos medianas y rangos intercuantiles.

Estadística analítica. Para realizar el contraste de hipótesis utilizaremos prueba de t de student para las variables con distribución normal y U de Mann-Whitney para aquellas con libre distribución.

## **DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.**

Se recopilará información del expediente de los pacientes hospitalizados por COVID 19 atendidos en el servicio de Medicina Interna del Hospital General del Centro Médico Nacional “La Raza”, que cumplan con los criterios de inclusión, durante el periodo comprendido del 01 de abril de 2020 al 31 de marzo de 2021. Una vez obtenidos los datos del expediente clínico (edad, género, linfocitos, deshidrogenasa láctica y Proteína C reactiva), se asignarán a dos grupos de pacientes, de acuerdo a edad (mayores y menores de 60 años). Se recabará la información mediante la hoja de recolección de datos (Ver. ANEXO 1) y posteriormente el análisis de los datos se realizará en el programa SPSS. Para finalizar, se realizará descripción, interpretación y discusión de los datos para la elaboración de la tesis.

Todos los datos obtenidos y derivados de este protocolo de investigación serán exclusivos del alumno de especialidad y del investigador responsable (investigadores principales), y serán utilizados para el análisis, procesamiento e interpretación de los resultados. Estará garantizada en todo momento, la confidencialidad de la información y la divulgación científica de los datos obtenidos no contendrá de ninguna forma datos confidenciales que identifiquen a pacientes individuales.

## ASPECTOS ÉTICOS.

Respetando las normas éticas internacionales vigentes, el presente estudio, se apega a los lineamientos de la declaración de Helsinki 2013 durante la Asamblea Mundial de Medicina realizada en Brasil, la cual estipula lo siguiente: “Nadie será sometido a torturas, penas o tratos crueles, inhumanos o degradantes, en especial nadie será sometido sin su libre consentimiento a experimentos médicos científicos” por tanto, en este estudio no se realizará ningún tipo de experimento que dañe a los pacientes. De la misma forma, este estudio se apega a los principios bioéticos básicos declarados en el informe Belmont creado por el departamento de Salud, Educación y Bienestar de los Estados Unidos en 1979, para la protección de Sujetos Humanos ante la Investigación Biomédica y de Comportamiento de acuerdo a los siguientes principios: Beneficencia, No maleficencia, Justicia, Autonomía.

De acuerdo a la Ley Federal de Salud en materia de investigación para la salud en nuestro país, con base en el artículo 17, el cual considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio, se han clasificado las investigaciones en diversas categorías, definiendo a la categoría I (Investigación sin riesgo) como estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

El presente trabajo se clasifica como Categoría I, debido a que en la investigación, solo se revisarán expedientes clínicos para obtención de la información en el instrumento de recolección, el cual no contendrá datos personales de identificación de los pacientes, manteniendo así la confidencialidad, por tanto, **no se incluirá carta de consentimiento por escrito**, previa autorización por el comité local de ética en investigación del Hospital General Centro Médico Nacional “La Raza” en Av. Jacarandas S/N Col. La Raza, Delegación: Azcapotzalco, Ciudad de México. Dirección de Enseñanza e Investigación en Salud. Teléfono 57425900.

### **Balance riesgo beneficio.**

Derivado de este protocolo de investigación no se obtendrá beneficio directo para los pacientes, sin embargo, al incluir población de adultos mayores, considerados como vulnerables ante el COVID 19, se obtendrá un beneficio para la sociedad, posterior a la generación de información científica que podrá ser utilizada para permitir al personal de salud realizar estrategias de intervención diagnóstica, por tanto, aunque la bibliografía es amplia, considero que este proyecto ayudará a implementar las medidas de ayuda diagnóstica en los adultos mayores de 60 años con COVID 19 en este hospital y al ser un estudio con implicación sin riesgo se considera que el balance riesgo beneficio es favorable a toda la población y personal de salud, confiriéndole al estudio un importante valor científico.

## **Confidencialidad**

Todos los datos obtenidos y derivados de este protocolo de investigación serán exclusivos del alumno de especialidad y del investigador responsable, y serán utilizados para el análisis, procesamiento e interpretación de los resultados. Solamente el alumno de especialidad e investigador responsable tendrán acceso a los datos recolectados de cada paciente. Estará garantizada, en todo momento, la confidencialidad de la información y la divulgación científica de los datos obtenidos no contendrá de ninguna forma datos confidenciales que identifiquen a pacientes individuales.

## **Declaración de conflictos de interés.**

No existe ningún conflicto de interés económico o personal.

## **RECURSOS Y FACTIBILIDAD**

### **Recursos humanos.**

#### **Investigador responsable:**

Dr. Jorge Orozco Gaytan, médico adscrito al servicio de Medicina Interna/ Geriátría del Hospital General del CMN “La Raza”; su actividad consistirá en la revisión y corrección del protocolo de investigación.

#### **Investigador asociado (asesor metodológico):**

Dr. Juan Carlos Hernández López, médico adscrito al servicio de Medicina Interna del Hospital General de Subzona con Medicina Familiar No. 5; su actividad consistirá en asesoría metodológica y revisión del protocolo de investigación.

#### **Tesista:**

Dra. Gisela Escobar Escobar, médico residente de 4º año de la especialidad de Geriátría del Hospital de General, CMN “La Raza”; su función será la planeación, elaboración del protocolo de investigación, recolección de datos de los pacientes, análisis estadístico e interpretación de los resultados.

#### **Recursos físicos.**

Se utilizará computadora, tinta de impresión y formato electrónico para la recolección de datos.

#### **Recursos financieros.**

Para este protocolo no se requiere la utilización de recursos financieros extra a los destinados para la atención habitual del paciente. El resto de los gastos que resulten de la elaboración e impresión, serán cubiertos por los investigadores en cuestión.

#### **Factibilidad.**

La unidad cuenta con la infraestructura humana y equipo necesario para la realización de este estudio, así como con el número de pacientes considerados para este estudio.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

Año	2020		2021											
Mes	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic
Revisión Bibliográfica	P	R	R											
Elaboración del protocolo				P	P	R	R							
Revisión de Protocolo por Comité local de Investigación							P	R	R	R	R	P		
Recolección de los datos													P	
Análisis de resultados													P	
Elaboración de tesis													P	P

Planeado (P)

Realizado (R)

## BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Dhama K, Khan S, Tiwari R, Sircar S, Bhat S, Malik YS, Singh KP, Chaicumpa W, Bonilla-Aldana DK, Rodriguez-Morales AJ. 2020. Coronavirus disease 2019 – COVID-19. *Clin Microbiol Rev* 33:e00028-20. <https://doi.org/10.1128/CMR.00028-20>.
- 2.- Chen Y, Klein SL, Garibaldi BT, et al. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. *Ageing Res Rev*. 2021;65:101205. doi:10.1016/j.arr.2020.101205
- 3.- Alvarado AI, Bandera AJ, Carreto BLE, Pavón RGF, Alexandre GA. Etiología y fisiopatología del SARS-CoV-2. *Rev Latin Infect Pediatr*. 2020; 33 (s1): s5-s9. <https://dx.doi.org/10.35366/96667>.
- 4.- Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res* [Internet]. 2020; 7 (1): 11. Available from: <https://mmrjournal.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s40779-020-00240-0>
- 5.- Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol*. 2020;41(12):1100-1115. doi:10.1016/j.it.2020.10.004
- 6.- Stawicki SP, Jeanmonod R, Miller AC, et al. The 2019-2020 Novel Coronavirus (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) Pandemic: A Joint American College of Academic International Medicine-World Academic Council of Emergency Medicine Multidisciplinary COVID-19 Working Group Consensus Paper. *J Glob Infect Dis*. 2020;12(2):47-93. Published 2020 May 22. doi:10.4103/jgid.jgid\_86\_20
- 7.- Xue G, Gan X, Wu Z, et al. Novel serological biomarkers for inflammation in predicting disease severity in patients with COVID-19. *Int Immunopharmacol*. 2020;89(Pt A):107065. doi:10.1016/j.intimp.2020.107065
- 8.- Böger B, Fachi MM, Vilhena RO, Cobre AF, Tonin FS, Pontarolo R. Systematic review with meta-analysis of the accuracy of diagnostic tests for COVID-19. *Am J Infect Control*. 2021;49(1):21-29. doi:10.1016/j.ajic.2020.07.011
- 9.- Ciaccio M, Agnello L. Biochemical biomarkers alterations in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Diagnosis (Berl)*. 2020 Nov 18;7(4):365-372. doi: 10.1515/dx-2020-0057. PMID: 32589600.
- 10.- Ortiz-Prado E, Simbaña-Rivera K, Gómez-Barreno L, et al. Clinical, molecular, and epidemiological characterization of the SARS-CoV-2 virus and the Coronavirus

Disease 2019 (COVID-19), a comprehensive literature review. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2020;98(1):115094. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2020.115094

11.- Li L, Sun W, Han M, Ying Y, Wang Q. A Study on the Predictors of Disease Severity of COVID-19. *Med Sci Monit.* 2020;26:e927167. Published 2020 Sep 23. doi:10.12659/MSM.927167

12.- Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis.* 2020;14:1753466620937175. doi:10.1177/1753466620937175

13.- Gallo Marin B, Aghagoli G, Lavine K, et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev Med Virol.* 2021;31(1):1-10. doi:10.1002/rmv.2146

14.- Moutchia J, Pokharel P, Kerri A, et al. Clinical laboratory parameters associated with severe or critical novel coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020;15(10):e0239802. Published 2020 Oct 1. doi:10.1371/journal.pone.0239802

15.- Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PLoS One.* 2020;15(11):e0241955. Published 2020 Nov 17. doi:10.1371/journal.pone.0241955

16.- Pietrobon AJ, Teixeira FME, Sato MN. Immunosenescence and Inflammaging: Risk Factors of Severe COVID-19 in Older People. *Front Immunol.* 2020 Oct 27;11:579220. doi: 10.3389/fimmu.2020.579220. PMID: 33193377; PMCID: PMC7656138.

17.- Triggler CR, Bansal D, Ding H, et al. A Comprehensive Review of Viral Characteristics, Transmission, Pathophysiology, Immune Response, and Management of SARS-CoV-2 and COVID-19 as a Basis for Controlling the Pandemic. *Front Immunol.* 2021;12:631139. Published 2021 Feb 26. doi:10.3389/fimmu.2021.631139

18.- Torres Acosta MA, Singer BD. Pathogenesis of COVID-19-induced ARDS: implications for an ageing population. *Eur Respir J.* 2020;56(3):2002049. Published 2020 Sep 24. doi:10.1183/13993003.02049-2020

19.- Lithander FE, Neumann S, Tenison E, et al. COVID-19 in older people: a rapid clinical review. *Age Ageing.* 2020;49(4):501-515. doi:10.1093/ageing/afaa093

20.- Perrotta F, Corbi G, Mazzeo G, et al. COVID-19 and the elderly: insights into pathogenesis and clinical decision-making [published correction appears in *Aging Clin Exp Res.* 2020 Sep;32(9):1909]. *Aging Clin Exp Res.* 2020;32(8):1599-1608. doi:10.1007/s40520-020-01631-y



21.- Blagosklonny MV. From causes of aging to death from COVID-19. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(11):10004-10021. doi:10.18632/aging.103493

22.- G. Xue, et al. Novel serological biomarkers for inflammation in predicting disease severity in patients with COVID-19. *International Immunopharmacology* Volume 89, Part A, December 2020. doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107065.

## ANEXOS.

### ANEXO 1. Hoja de recolección de datos.

#### HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Nombre (Iniciales): \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Género: \_\_\_\_\_

Diagnóstico de infección por COVID 19: \_\_\_\_\_

Laboratorios al ingreso hospitalario:

Linfocitos: \_\_\_\_\_

Deshidrogenasa láctica (DHL): \_\_\_\_\_

Proteína C reactiva (PCR): \_\_\_\_\_

PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> al ingreso hospitalario: \_\_\_\_\_

Recopiló: \_\_\_\_\_