



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE  
IXTAPALUCA

“FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A  
MORTALIDAD EN PACIENTES CON NEUMONÍA  
COVID-19, EN LA UNIDAD DE CUIDADOS  
INTENSIVOS DEL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA  
ESPECIALIDAD DE IXTAPALUCA”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA  
CRÍTICA

P R E S E N T A:

MARÍA ALACIEL GALVÁN MERLOS

Facultad de Medicina



DIRECTOR DE TESIS:  
DR. ALFREDO ARELLANO RAMÍREZ  
DRA. BLANCA ESTELA HERRERA MORALES

IXTAPALUCA, ESTADO DE MÉXICO, 2021



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.



FIRMAS DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES CON  
NEUMONÍA COVID-19, EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL  
HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE IXTAPALUCA

---

Dr. Gustavo Acosta Altamirano  
Director de Planeación, Enseñanza e Investigación

---

Dr. Pedro José Curi Curi  
Responsable de Unidad de Posgrado

---

Dr. Erick Obed Martínez Herrera  
Subdirector de Investigación

---

Dra. Blanca Estela Herrera Morales  
Director de Tesis

---

Dr. Alfredo Arellano Ramírez  
Profesor Titular del Curso de Especialización Médica en Medicina Crítica  
Director de Tesis

## **Dedicatoria**

A mis padres por haberme forjado como persona, como la persona que soy en la actualidad, muchos de mis logros se los debo, a ustedes, entre los que incluyo este.

Me formaron con reglas y con algunas libertades, pero al final, me motivaron constantemente para alcanzar mis anhelos.

Y especialmente a ti, que sin ti, no sería quien soy.

## **Agradecimientos**

Familia, amigos y personas especiales en mi vida, no son nada más y nada menos, que un solo conjunto de seres queridos, que suponen benefactores de importancia inimaginable, en mis circunstancias de humano, no podrías sentirme más ameno, con la confianza puesta sobre mi persona, especialmente cuando he contado con su mejor apoyo. Desde que siquiera tengo memoria.

Este nuevo logro, es en gran parte gracias a ustedes, he logrado concluir con éxito un proyecto que en un principio podría parecer tarea titánica e interminable.

## 1. Índice

1.1 Resumen	2
1.2 Marco teórico	4
1.2.1 Epidemiología	4
1.2.2 Etiología	6
1.2.3 Fisiopatología	7
1.2.4 Factores de riesgo para la gravedad de COVID-19 y la expresión de ACE2	9
1.3 Planteamiento del problema	19
1.4 Justificación	20
1.5 Objetivo General	21
1.5.1 Objetivos específicos	21
1.5.2 Objetivos secundarios	22
1.6 Hipótesis	23
1.7 Materiales y métodos	24
1.8 Resultados	37
1.9 Discusión de Resultados	38
1.10 Conclusiones	39
1.11 Aspectos éticos	41
1.12 Referencias	49
1.13 Anexos	55
1.13.1 Hoja de recolección de datos	55
1.14 Índice de tablas	58
Tabla 1	58
Tabla 2	59
Tabla 3	60
Tabla 4	60
Tabla 5	61
1.15 Índice de figuras	62
Gráfica 1	62
Figura 1	62
Gráfica 2	63

**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES CON NEUMONÍA  
POR COVID-19 DE LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL REGIONAL  
DE ALTA ESPECIALIDAD DE IXTAPALUCA**

**Investigador Responsable:**

Nombre: Blanca Estela Herrera Morales

Matricula: 97154208

Cargo: Coordinadora Clínica de Educación e Investigación en Salud

Adscripción: Hospital General Regional 196 "Fidel Velázquez Sánchez"

Teléfono: 5534772783

Correo electrónico: [blanquis\\_k9@hotmail.com](mailto:blanquis_k9@hotmail.com)

**Investigadores Asociados:**

Nombre: Guadalupe Vera Aguirre

Matricula: 12170217

Especialidad: Medicina Crítica

Cargo: Médico adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos

Adscripción: Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca

Teléfono: 5548188256

Correo: [lupitavera5@gmail.com](mailto:lupitavera5@gmail.com)

Nombre: Alfredo Arellano Ramírez

Matricula: 98367287

Especialidad: Medicina Crítica

Cargo: Médico adscrito en Unidad de Cuidados Intensivos

Adscripción: Hospital de Infectología Centro Médico Nacional La Raza

Teléfono: 5535768101

Matrícula 98367287

Correo: [alfedo\\_cancer82@hotmail.com](mailto:alfedo_cancer82@hotmail.com)

Nombre: María Alaciel Galván Merlos

Matricula: 10117184

Cargo: Médico Residente de Especialidad de Medicina Crítica

Adscripción: Hospital Regional de alta Especialidad de Ixtapaluca

Correo: [shel970@hotmail.com](mailto:shel970@hotmail.com)





## 1.1. RESUMEN

### FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES CON NEUMONÍA POR COVID-19 DE LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE IXTAPALUCA

El comportamiento y transición de la mortalidad por COVID-19 a nivel mundial, responde a fuentes y escalas muy diversas y diferentes entre sí, generalmente por lo que están estructuradas de acuerdo a los desarrollos socioeconómicos y políticos de los pueblos y países en (1) los que se analiza o evalúa . En aquellos países cuyos censos poblacionales y registros de defunciones han sido más transparente, se han permitido la comparación analítica de la mortalidad en periodos cortos, pudiendo observarse la evolución del fenómeno con mayor precisión y, sobre todo, el comportamiento del mismo según los factores sociodemográficos y clínicos con los (2) cuales se les relaciona

Los análisis diferenciales de la transición o de los cambios de la intensidad y la estructura de la mortalidad se han realizados a diferentes escalas territoriales y, todos ellos, tienen un punto de vista descriptivos explicativo apoyándose en metodologías estadísticas multivariadas.

**Objetivos:** Determinar los factores de riesgo asociados a mortalidad en paciente con neumonía por SARS-CoV-2 en pacientes de terapia intensiva.

**Material y Métodos:** Se realizará un estudio observacional, analítico, retrospectivo y transversal, donde se revisarán 330 expedientes de pacientes que ingresan a la unidad de terapia intensiva a fin de conocer los factores de riesgo asociados a mortalidad de los pacientes con infección por este virus, se revisarán estudios de gabinete y estudios de laboratorio. Se dispondrá de una hoja de recolección de datos para posteriormente vaciar en una base de datos de Excel y analizarlos también en el programa SPSS versión 21. Para el análisis estadístico descriptivo se registrarán las variables cuantitativas de acuerdo a su distribución con media o mediana y sus medidas de dispersión con desviación estándar o rangos intercuantiles para las cualitativas en frecuencias y

porcentajes se representarán. Para la estadística analítica se utilizarán para mostrar diferencias para pacientes con complicaciones cardiovasculares y sin complicaciones para las variables cuantitativas T student o U Mann Whitney de acuerdo a si son paramétricas o no paramétricas y para las variables cualitativas Chi cuadrada. Se determinarán los OR para las variables de complicaciones cardiovasculares y posteriormente se realizarán ajustes con modelos multivariados como regresión logística múltiple.

**Resultados:** donde se tuvo una muestra n=330 pacientes, de los cuales el 67.3%, corresponde al sexo masculino, de esto cabe destacar que las enfermedades con mayor porcentaje fue la Hipertensión arterial sistémica, seguida de Diabetes Mellitus con 65.2% y 64%, respectivamente, y el tabaquismo con un 33%, encontrando una mortalidad del 97.6%.

**Conclusiones:** en nuestro estudio se observó al igual que en otros trabajos publicados en otros países, se asoció a mayor mortalidad el sexo masculino, y comorbilidades principalmente hipertensión arterial sistémica, aumentando esta probabilidad con mayor días de ventilación mecánica y mayor requerimiento de PEEP.

**Recursos e Infraestructura:** El hospital cuenta con servicio de SALUDNESS para poder revisar los expedientes de los pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos, en base electrónica.

**Experiencia del grupo:** Los investigadores tienen conocimiento del área clínica como también metodológica, tienen cursos de metodología, se han dedicado a escritura de artículos científicos en su área profesional, así mismo, han sido tutores de tesis de posgrado.

**Tiempo a desarrollarse:** Este protocolo abarcará expedientes desde el 18 de marzo del 2020 hasta el 28 de febrero del 2021. Se recolectarán los datos y se analizarán a partir de aprobación por parte del Comité de Ética en Investigación y Comité Local de Investigación en Salud.

## **1.2 MARCO TEÓRICO**

Desde diciembre de 2019, Wuhan, China, ha experimentado un brote de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causado por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Se han informado las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con COVID-19, pero no se han descrito bien los factores de riesgo de mortalidad y un curso clínico detallado de la enfermedad, incluida la diseminación viral. (1)

### **1.2.1 EPIDEMIOLOGÍA**

Al 16 de junio de 2020, se habían informado 8251224 infecciones por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) por síndrome respiratorio agudo severo y 445188 muertes relacionadas con la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en todo el mundo.<sup>1</sup> Entre los casos activos, 1,6% (54 593 de 3 503 249) se encuentran en estado grave o crítico.

El conocimiento de las características basales de los pacientes y los factores de riesgo asociados con la UCI y la mortalidad hospitalaria es aún limitado. El sexo masculino, la hipertensión, los trastornos cardiovasculares y la diabetes tipo 2 son las comorbilidades más prevalentes y se asocian con una alta tasa de letalidad.

Se ha planteado la hipótesis de que el uso de fármacos que actúan sobre el sistema renina angiotensina puede estar asociado con el curso de la enfermedad, porque el SARS-CoV-2 ingresa a las células del huésped al unirse a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). El síndrome de dificultad respiratoria aguda se ha diagnosticado en el 40 al 96%<sup>6-8,12,18</sup> de los pacientes ingresados en la UCI.

La necesidad de ventilación mecánica invasiva (VMI) varió ampliamente entre las diferentes series de casos, pero invariablemente se asocia con una alta mortalidad<sup>4, 6,8,10,18,19</sup>, con una mortalidad en UCI que varía del 16% al 78%. Un estudio anterior de COVID-19 Lombardy ICU Network informó una mortalidad en la UCI del 25,6% (15% de 14 a 63 años; 36% de 64 a 91 años); sin embargo, el 58,2% de los pacientes aún se encontraban en UCI al final del seguimiento.

En Lombardía se analizaron los datos de 3988 pacientes (mediana de edad, 63 [RIQ, 56-69] años), encontrando que La mayoría de los pacientes eran hombres (3188 [79,9%; IC del 95%, 78,7% -81,1%]), con una mediana de edad de 63 años (IC del 95%, 62-63; IQR, 55). -69) años. Ochocientos pacientes eran mujeres (20,1%; IC del 95%, 18,9% -21,3%), con una mediana de edad de 64 años (IC del 95%, 63-65; IQR, 57-70) años. La mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la admisión en la UCI fue de 10 (IC del 95%, 9-10; IQR, 6-14) días. Mil novecientos noventa y ocho de 3300 pacientes (60,5%; IC del 95%, 58,9% -62,2%) tenían al menos 1 comorbilidad. La hipertensión fue la comorbilidad más común (1643 [42,1%; IC del 95%, 40,5% -43,6%]), seguida de la hipercolesterolemia (545 [16,5%; IC del 95%, 15,3% -17,8%]) y las enfermedades cardíacas (533 [ 16,2%; IC del 95%, 14,9% -17,4%]). (2)

En un estudio español prospectivo de cohorte, realizado en pacientes críticos de COVID-19, los varones mayores con comorbilidades prevalentes tales como hipertensión, obesidad y diabetes fueron predominantes, lo cual está en línea con los estudios previos. La mortalidad global de la UCI fue del 31%. (3)

Se recopilaron datos de 3 hospitales de Wuhan, China, de 1748 pacientes con COVID-19, se incluyeron 239 (13,7%) pacientes críticamente enfermos. Las complicaciones incluyeron síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) en 164 (68,6%) pacientes, coagulopatía en 150 (62,7%) pacientes, lesión cardíaca aguda en 103 (43,1%) pacientes y lesión renal aguda (IRA) en 119 (49,8%) pacientes, lo que ocurrió 15,5 días, 17 días, 18,5 días y 19 días después del inicio de los síntomas, respectivamente. La mediana de duración de la conversión negativa del ARN del SARS-CoV-2 fue de 30 (rango 6-81) días en 49 sobrevivientes en estado crítico que fueron identificados. Un total de 147 (61,5%) pacientes fallecieron 60 días después del ingreso en UCI. La mediana de duración entre el ingreso en la UCI y el fallecimiento fue de 12 (rango 3-36). El análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox reveló que la edad mayor de 65 años, la trombocitopenia al ingreso en la UCI, el SDRA y la LRA predijeron de forma independiente la mortalidad a 60 días. (4)

En un estudio de cohorte retrospectivo y multicéntrico, realizado en China, donde incluyeron 191 pacientes (135 del Hospital Jinyintan y 56 del Hospital Pulmonar de Wuhan) de los cuales 137 fueron dados de alta y 54 murieron en el hospital. 91 (48%) pacientes tenían una comorbilidad, siendo la hipertensión la más común (58 [30%] pacientes), seguida de la diabetes (36 [19%] pacientes) y la enfermedad coronaria (15 [8%] pacientes). La regresión multivariable mostró un aumento de las probabilidades de muerte intrahospitalaria asociada con la edad avanzada (razón de probabilidades 1 · 10, IC del 95%: 1 · 03-1 · 17, aumento por año;  $p = 0,0043$ ), mayor evaluación de falla orgánica secuencial (SOFA ) puntuación (5 · 65, 2 · 61-12 · 23;  $p < 0 · 0001$ ), y dímero d mayor de 1  $\mu\text{g} / \text{mL}$  (18 · 42, 2 · 64-128 · 55;  $p = 0 · 0033$  ) al momento de la admisión. La duración media de la diseminación viral fue de 20 · 0 días (IQR 17 · 0-24 · 0) en los supervivientes, pero el SARS-CoV-2 fue detectable hasta la muerte en los no supervivientes. La duración más larga observada de la diseminación viral en los supervivientes fue de 37 días. (1)

### **1.2.2 ETIOLOGÍA**

Estudios posteriores encontraron que el SARS-CoV se originó a partir de murciélagos y la transmisión interespecies a humanos se realizó a través de un huésped intermedio: civetas de la palma del Himalaya (*Paguma larvata*) o perros mapache (*Nyctereutes procyonoides*) (5).

SARS-CoV-2 es un miembro de la familia Coronaviridae y orden Nidovirales. La familia consta de dos subfamilias, Coronavirinae y Torovirinae, y los miembros de la subfamilia Coronavirinae se subdividen en cuatro géneros: (a) El alfacoronavirus contiene el coronavirus humano (HCoV) -229E y HCoV-NL63; (b) Betacoronavirus incluye HCoV-OC43, coronavirus humano con síndrome respiratorio agudo severo (SARS-HCoV), HCoV-HKU1 y coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV); (c) El gammacoronavirus incluye virus de ballenas y aves y; (d) Deltacoronavirus incluye virus aislados de cerdos y aves (6).

Los factores de riesgo para un curso más grave de COVID-19 actualmente incluyen personas: mayores de 65 años, vivir en acilo, EPOC, asma moderada a severa, afecciones cardíacas graves, quimioterapia, antecedentes de

trasplante de médula ósea o de órganos, deficiencias inmunes, VIH/SIDA mal controlado, uso de esteroides u otras drogas inmunosupresoras, tabaquismo (y posiblemente también de vapeo), IMC  $\geq 40$  o más, diabetes, ERC en diálisis, hepatopatía (7).

En un meta análisis con un total de 1558 muestras de 6 estudios retrospectivos en China informaron 6 estudios informaron que la hipertensión, diabetes y EPOC; 5 cubrían la enfermedad hepática; 4 investigaron malignidad, enfermedad renal y enfermedad cardiovascular, y en 3 se investigó la enfermedad cerebrovascular. Con resultados que mostraron que la enfermedad cardiovascular es un factor de riesgo para pacientes con COVID-19 (OR: 2.93, IC 95%: 1.73-4.96, P <0.001) (8).

Informes de China, Italia y Nueva York documentan claramente que el sexo femenino tiene aproximadamente la mitad de la incidencia de COVID-19 con mucha menos gravedad y mortalidad de la enfermedad en comparación con los hombres (9).

La evidencia de que ACE2 es un receptor funcional para los coronavirus, incluido el SARS-CoV-2. Este receptor se encuentra en la superficie de las células alveolares tipo II y en los linfocitos, lo que explica la afectación pulmonar prevalente (es decir, la neumonía intersticial y el SDRA) y la linfopenia. Además, ACE2 se observa en la superficie de muchos otros tipos de células, como las del corazón, los riñones, el hígado, el tracto gastrointestinal (especialmente el esófago, el estómago, el colon, el íleon y el recto) y la vejiga (10).

### **1.2.3 FISIOPATOLOGÍA**

Los coronavirus son virus de ARN grandes, envueltos y monocatenarios que se encuentran en humanos y otros mamíferos.

La defensa del huésped contra el SARS-CoV-2. Al principio de la infección, el SARS-CoV-2 se dirige a las células, como las células epiteliales nasales y bronquiales y los neumocitos, a través de la proteína de pico estructural viral que se une a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) receptor. La serina proteasa transmembrana de tipo 2 (TMPRSS2), presente en la célula huésped, promueve la captación viral al escindir ACE2 y activando la proteína S del SARS-

CoV-2, que media la entrada del coronavirus en las células huésped. ACE2 y TMPRSS2 se expresan en las células diana del huésped. , particularmente las células epiteliales alveolares de tipo II. De manera similar a otras enfermedades virales respiratorias, como la influenza, puede ocurrir linfopenia profunda en individuos con COVID-19 cuando el SARS-CoV 2 infecta y mata las células de linfocitos T. Además, la respuesta inflamatoria viral, que consiste en la respuesta inmune innata y adaptativa (que comprende la inmunidad humoral y mediada por células), altera la linfopoyesis y aumenta la apoptosis de los linfocitos. Aunque se ha planteado la hipótesis de que la regulación al alza de los receptores ACE2 de los medicamentos inhibidores de la ECA y bloqueadores del receptor de angiotensina aumenta la susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2, grandes cohortes observacionales no han encontrado una asociación entre estos medicamentos y el riesgo de infección o mortalidad hospitalaria debido a COVID 19. Por ejemplo, en un estudio de 4480 pacientes con COVID-19 de Dinamarca, el tratamiento previo con inhibidores de la ECA o bloqueadores de los receptores de angiotensina no se asoció con mortalidad. En etapas posteriores de la infección, cuando la replicación viral se acelera, la integridad de la barrera epitelial-endotelial se ve comprometida. El SARS CoV-2 infecta las células endoteliales capilares pulmonares, acentuando la respuesta inflamatoria y desencadenando una afluencia de monocitos y neutrófilos. Los estudios de autopsia muestran un engrosamiento difuso de la pared alveolar con células mononucleares y macrófagos que infiltran los espacios aéreos además de la infiltración inflamatoria endotelial. Los infiltrados y el edema se desarrollan y aparecen como opacidades en vidrio esmerilado en las imágenes de tomografía computarizada. A continuación, se presenta un edema pulmonar que llena los espacios alveolares con formación de membrana hialina, compatible con el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) de fase temprana. El angioedema pulmonar dependiente de bradicinina puede contribuir a la enfermedad.

En conjunto, la alteración de la barrera endotelial, la transmisión de oxígeno capilar alveolar disfuncional y la capacidad de difusión de oxígeno alterada son rasgos característicos de COVID-19. En el COVID-19 grave, se produce una

activación fulminante de la coagulación y el consumo de factores de coagulación.  
(11)

#### **1.2.4 Factores de riesgo para la gravedad de COVID 19 y la expresión de ACE2**

##### **Factores genéticos**

ACE2 está codificado por un gen ubicado en el cromosoma Xp22 y consta de al menos 18 exones y 20 intrones, que ascienden a aproximadamente 40 kb de ADN genómico. (12). La arquitectura genética se parece mucho a la estructura del gen *ACE* y puede conducir a una variedad de transcripciones de ARN alternativas. El gen *ACE2* se caracteriza por varios polimorfismos, que se han asociado con la diversidad de patologías del sistema RAAS, tales como esenciales hipertensión. Sin embargo, el trasfondo genético de la expresión y funcionalidad de ACE2 en diferentes poblaciones en relación con el SARS-CoV-2 es en gran parte desconocido. Un análisis comparativo sistemático de variantes de la región codificante y loci de rasgos cuantitativos de expresión (eQTL) variantes de ACE2 en diferentes poblaciones, mostraron frecuencias alélicas más altas de variantes eQTL, asociadas con niveles más altos de expresión tisular de ACE 2 en el Este de Asia, en comparación con poblaciones europeas. Esto puede implicar una susceptibilidad diferencial a la infección por SARS-CoV-2 en diferentes poblaciones. Sin embargo, no hay evidencia que apoye la unión potencial de la proteína S. Se obtuvieron mutaciones resistentes de ACE2. En un análisis de superposición y modelado estructural del complejo de proteínas ACE2 y ACE2-S nativas se utilizaron para estudiar los cambios en ACE2 variantes y las interacciones intermoleculares con la proteína S. La mayoría de las variantes de codificación ACE2 mostró una alta similitud estructural y una afinidad de unión muy similar con la proteína S de SARS-CoV-2. Sin embargo, se identificaron dos variantes alélicas que demostraron una considerable variación en la interacción intermolecular con la proteína S, mostrando una orientación espacial variable de residuos clave de interacción de ACE2. Estas variaciones genéticas de ACE2 pueden proporcionar una base para obtener una



resistencia potencial relativa o completa contra la infección por SARS-COV-2. (13)

### **Diabetes y SARS-COV 2**

La diabetes y las complicaciones asociadas pueden aumentar el riesgo de morbilidad y mortalidad durante las infecciones agudas debido a la supresión de las funciones inmunitarias innatas y humorales.

El SARS CoV-2, al igual que el SARS CoV-1, utiliza ACE-2 como receptor para entrar en la célula (12). La ECA-2 se expresa no solo en las células epiteliales alveolares de tipo I y II de los pulmones y el tracto respiratorio superior, sino también en otras localizaciones como el corazón, el endotelio, el epitelio tubular renal, el epitelio intestinal y el páncreas. La glicoproteína S en la superficie del SARS CoV-2 se une a ACE-2 y provoca un cambio conformacional en la glicoproteína S. Esto permite la digestión proteolítica por las proteasas de la célula huésped (TMPRSS2 y Furin), lo que finalmente conduce a la internalización del virión. La entrada celular del virus desencadena una respuesta inflamatoria con el reclutamiento de células T colaboradoras que producen interferón  $\gamma$ . Esto conduce al reclutamiento de otras células inflamatorias que conduce a una "tormenta de citocinas" que podría provocar daño orgánico y fallo multiorgánico observado en enfermedades graves.

Como se discutió, la diabetes se asocia con peores resultados en COVID 19. Un estudio en 161 pacientes con COVID-19 en Wuhan encontró un mayor tiempo de eliminación viral en pacientes con diabetes.

Además de los mecanismos habituales (alteración de la quimiotaxis de neutrófilos y fagocitosis) por los que la diabetes predispone a las infecciones en general, existen varios factores específicos responsables del aumento del riesgo y la gravedad de la infección por SARS CoV2 en la diabetes. (13)

## Edad y sexo

Se ha sugerido que la expresión de ACE2 en los pulmones y la carga viral del SARS-CoV-2 aumentan con la edad, lo que podría explicar la mayor gravedad de la enfermedad observada en pacientes mayores con COVID 19. La edad avanzada se reconoce cada vez más como uno de los predictores más fuertes de COVID-19 grave. Los adultos mayores (mayores de 60 años) tienen un riesgo creciente de contraer COVID-19 grave con mayores tasas de complicaciones y letalidad. De manera similar a la influenza y otras infecciones virales respiratorias, se puede esperar que la disminución gradual de las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas juegue un papel importante en esta mayor susceptibilidad relacionada con la edad.

Los datos acumulados también muestran la existencia de una predisposición asociada al género al COVID-19, siendo los hombres más propensos a desarrollar una enfermedad grave que las mujeres. La expresión de ACE2 puede ser un factor que contribuya a esta asociación, ya que la transcriptómica unicelular demostró que la expresión de ACE2 era mayor entre los hombres asiáticos que mujeres asiáticas. Los datos de observación indicaron frecuencias más altas de varones entre los pacientes críticamente enfermos. En línea, los hombres parecen ser más frecuentes entre los pacientes fallecidos en comparación con los pacientes recuperados. Las posibles explicaciones del predominio masculino entre los pacientes con COVID-19 pueden ser diferencias en la exposición, el hábito de fumar, otros factores del estilo de vida, las diferencias en la expresión cromosómica de ACE2, la expresión de ACE2 en el tejido testicular, la regulación del sistema inmunológico impulsada por hormonas sexuales o las diferencias de género en la regulación de RAAS. Curiosamente, en dos cohortes independientes de pacientes con insuficiencia cardíaca, las concentraciones plasmáticas de ECA2 fueron más altas en hombres que en mujeres. (13)

## Obesidad

Los pacientes obesos con COVID-19 pueden tener un mayor riesgo de ingreso en la UCI y mortalidad. Aunque los pacientes obesos con frecuencia presentan hipoventilación mecánica (que lleva a insuficiencia respiratoria hipercápnica), aquellos con COVID-19 se presentan con insuficiencia respiratoria hipóxica falla. Esto llevó a discusiones sobre el papel potencial del tejido graso en la patogénesis de COVID-19. En relación con la expresión de ACE2. Reconociendo que la obesidad predispone a desarrollar enfermedades crónicas, la obesidad también podría ser un factor de riesgo independiente de COVID-19 (14). El IMC es significativamente mayor entre los pacientes con COVID-19 con enfermedad crítica que requieren ingreso en la UCI en comparación con los casos menos graves (15). Asimismo, la proporción de pacientes con  $IMC > 25 \text{ kg} / \text{m}^2$  fue significativamente elevado en los pacientes fallecidos en comparación con los supervivientes. Un multicéntrico chino estudio informó valores de IMC significativamente más altos entre pacientes con enfermedad grave en comparación a los pacientes que sólo tenían una enfermedad leve (16). En otras grandes series de casos emergentes, la obesidad permanece común y puede ser un factor de riesgo de dificultad respiratoria, que eventualmente requiere ventilación (17, 18).

El tejido graso visceral puede inducir efectos proinflamatorios, que están regulados por adipocinas y Ang II. Curiosamente, la ECA2 está presente en abundancia en los adipocitos viscerales (19). La enzima convertidora de angiotensina en los adipocitos ejerce efectos sistémicos sobre el sistema cardiovascular y los estudios experimentales demostraron interacciones entre el género, los adipocitos ACE2 y las complicaciones de la obesidad, por ejemplo, hipertensión (20). Es de destacar que la leptina es una de las adipocinas más importantes que impulsan estos efectos proinflamatorios y una mayor disponibilidad de leptina también se han asociado con un aumento de los niveles de Ang II, como disminución de la expresión y actividad de ACE2 (21). Además, se han observado niveles elevados de leptina, asociado con la acumulación de líquido alveolar y aumento de la inflamación en caso de hipoxia y SDRA (22). Por tanto, se puede plantear la hipótesis de que el exceso de tejido adiposo visceral

en pacientes con COVID-19 puede impulsar la progresión de la enfermedad, independientemente de si se ve afectado por el género o no, especialmente al agravar la cascada de reacciones hiperinflamatorias en la enfermedad (23). En última instancia, esta 'tormenta de citocinas' puede provocar insuficiencia orgánica múltiple en pacientes con COVID-19.

## **Comorbilidad**

Un metaanálisis reciente de 46,248 pacientes diagnosticados con COVID-19 informó que la enfermedad se asoció con hipertensión, enfermedad respiratoria crónica y enfermedades cardiovasculares (24).

En otro informe que incluyó a más de 44.000 pacientes con COVID-19 confirmado, la hipertensión, enfermedad respiratoria crónica, diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular y cáncer fueron las comorbilidades más comunes (25).

Muchas de estas comorbilidades son caracterizadas por un aumento o disminución de la expresión y / o actividad de ACE2, así como un cambio en el equilibrio ACE / ACE2 en ambas direcciones. Esto podría estar relacionado con condiciones subyacentes y / o al tratamiento con inhibidores de RAAS. Sin embargo, la contribución relativa de cada una de estas condiciones subyacentes a la gravedad de la enfermedad y la mortalidad siguen sin determinarse. Muchos de los informes disponibles actualmente no se ajustaron por posibles factores de confusión, incluidos factores de edad, sexo y estilo de vida como el tabaquismo y la dieta. De manera similar, muchos estudios no fueron controlados, tuvieron relativamente cortos períodos de seguimiento, o probablemente se vieron afectados por una puntuación inexacta o un subdiagnóstico (26).

### **1.2.5 COVID-19 y daño a órganos**

La expresión y actividad de ACE2 está presente de forma ubicua dentro del cuerpo humano, pero se desconocen muchos de sus determinantes sobre la dinámica a nivel de tejido. Sin embargo, en la fisiopatología en COVID-19

aparentemente existe una enorme heterogeneidad espacio-temporal en la afectación de órganos, presumiblemente porque múltiples mecanismos fisiopatológicos pueden estar involucrados causalmente en el daño tisular observado. Tanto la infección por SARS-CoV-2, mediada directamente por la expresión de ACE2 y actividad, y los desencadenantes de enfermedades superpuestas pueden ser responsables de los hallazgos patológicos. Por lo tanto, se requiere urgentemente un estudio patológico detallado de las muestras de tejido necesario para mejorar la comprensión del posible origen de daño tisular.

### **Tracto respiratorio**

La presentación clínica inicial de COVID-19 consiste en síntomas respiratorios como fiebre, tos seca, dificultad para respirar, rinitis y, además, dolor de pecho, mialgia y / o fatiga (27).

En casos más graves que requieren hospitalización, la neumonía viral se desarrolla con opacidades progresivas en vidrio esmerilado en la tomografía computarizada (TC) de tórax. En clínicamente críticos casos, esto se acompaña de complicaciones adicionales que incluyen SDRA, patología cardíaca y infecciones secundarias. Dadas las similitudes entre el SARS-CoV-1 y el SARS-CoV-2, en el pulmón la patología muestra una equivalencia considerable (28).

Los cambios patológicos asociados a COVID-19 en los pulmonares generalmente constituyen daño alveolar con edema bilateral, exudados alveolares proteináceos o fibrina y difusa hiperplasia reactiva de neumocitos tipo II. En patología más avanzada, se observó formación de membrana hialina con tabiques alveolares engrosados causados por proliferación intersticial de fibroblastos compatible con fibrosis. Además, se ha informado la presencia variable de una infiltración irregular principalmente intersticial de células mononucleares, y en algunos casos, células gigantes multinucleadas en los alvéolos con cambios virales asociados. A diferencia del SARS, aparentemente hay más patología tromboembólica observada en muestras de pacientes con COVID-19. Además, la deposición intraalveolar de granulocitos neutrofílicos se informó en algunos casos, muy probablemente debido a infección bacteriana

superpuesta. Otro informe de caso mostró inmunotinción del Rp3 NPv proteína del SARS-CoV-2, que se expresó de manera prominente en las células epiteliales alveolares, así como en los restos celulares dentro del espacio alveolar (29).

A lo largo del tracto respiratorio, se ha observado ACE2 en células epiteliales nasales y bronquiales. Además, ACE2 se expresa abundantemente en la superficie de los neumocitos alveolares tipo II, que también coexpresan varios genes que están involucrados en la regulación de la reproducción y transmisión del virus, incluido TMPRSS2 (30). La regulación al alza de ACE2 también se ha descrito en las vías respiratorias de pacientes con enfermedades respiratorias crónicas, que junto con el movimiento ciliar alterado y anomalías en la viscosidad del moco puede aumentar la vulnerabilidad a la enfermedad (31). Sin embargo, la evidencia clínica indica que fumar no conduce necesariamente a una mayor vulnerabilidad (32).

### **Afectación cardiovascular**

Aunque COVID-19 es principalmente una enfermedad respiratoria grave, la lesión miocárdica aguda es observada con frecuencia, manifestado por niveles elevados de troponina I cardíaca de alta sensibilidad o troponina cardíaca en hasta 28% de los pacientes con COVID-19, confirmados por laboratorio (33). La presencia de lesión miocárdica se asoció con un peor resultado, con 7 a 11 veces mayores las tasas de mortalidad. Las tasas de mortalidad más altas se observaron en pacientes con tanto niveles elevados de TnT como enfermedad cardiovascular preexistente. Recíprocamente, la enfermedad cardiovascular predispone a lesiones miocárdicas inducidas por SARS-CoV-2 y COVID-19 con mortalidad asociada. Considerando que la relación entre la lesión miocárdica (asociada con infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca y arritmias ventriculares) y la mortalidad es evidente. La etiología de la lesión aguda del miocardio en respuesta a la infección por SARS-CoV-2 aún no se ha resuelto. Sin embargo, se han propuesto varios mecanismos potenciales, incluidos los inducidos por el SARS-CoV-2 miocarditis, lesión mediada por citocinas (es decir, una tormenta de citocinas cardiotoxica sistémica), lesión microvascular o

miocardiopatía relacionada con el estrés o infarto agudo al miocardio (34). La miocarditis inducida por el virus, debida a la infección de poblaciones de células que residen en el corazón también se ha propuesto, aunque no está probado aún (35). Dado el papel fundamental de ACE2 para la entrada de células SARS-CoV-2, las poblaciones de células del corazón que expresan ACE2 pueden estar potencialmente infectadas. La secuenciación unicelular del ARN de los corazones de donantes descartados reveló que los pericitos, pero no los cardiomiocitos, expresan los niveles más altos de ACE2. Esto sugiere que los pericitos cardíacos forman un posible SRAS CoV-2, que puede causar disfunción de las células endoteliales capilares tras la infección que culmina en una lesión miocárdica. Hasta el momento, solo se ha publicado un informe de caso en el presencia de SARS-CoV-2 en el corazón y partículas virales demostradas en células citopáticas, muy probablemente macrófagos, pero no cardiomiocitos, ni células endoteliales (37).

### **Riesgo tromboembólico**

Los pacientes con COVID-19 tienen un riesgo particular de desarrollar una coagulopatía que recuerda a coagulación intravascular diseminada (CID) que se asoció con la mortalidad, posiblemente debido a trombosis arterial y venosa (38). La trombosis arterial incluye isquemia de extremidades, infartos cerebrales e infartos de miocardio (39). Después de los informes iniciales de un aumento de la tasa de tromboembolismo venoso (TEV), incluida la trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP), un estudio holandés reciente demostró una incidencia de TEV del 27% y 4% de trombosis arterial en pacientes con COVID-19, ingresados en la UCI (40). En este estudio, la gran mayoría (80%) de los pacientes con TEV padecían EP. La educación física podría ser un importante factor en el empeoramiento abrupto de la insuficiencia respiratoria con COVID-19 (41). Además, se observa un cuadro claro de hipercoagulabilidad, con dímeros D elevados, son más sorprendentemente elevados en pacientes con enfermedad grave (42). Aunque los dímeros D son un biomarcador de trombosis, también se conocen como fuertes reactantes de fase aguda. Sin embargo, los niveles altos de dímero D parecen persistir en casos avanzados de pacientes con COVID-19, en los que los marcadores

inflamatorios como IL-6 ya han disminuido, destacando que su elevación no es únicamente secundaria a inflamación sistémica (43). Además, los pacientes con COVID-19 generalmente se presentan con niveles de plaquetas normales a levemente elevados, fuertemente, aumento de fibrinógeno y protrombina normal a levemente prolongada y tiempo parcial de tromboplastina, los eventos tromboembólicos en estos pacientes no parecen ser un resultado de una coagulación intravasal difusa de consumo hipofibrinolítico como se observa generalmente en sepsis (44). Curiosamente, existen niveles muy elevados de antifosfolípidos (anticardiolipina y anti- $\beta$  2 - anticuerpos contra la glucoproteína I) en pacientes con COVID-19 con enfermedades tromboembólicas, que es una característica del síndrome antifosfolípido (45).

### **Afectación renal**

La evidencia reciente apunta hacia una participación significativa del riñón en COVID-19. Mientras que los estudios iniciales informaron un riesgo relativamente modesto de lesión renal aguda, posteriormente los estudios informaron una tasa de incidencia de hasta el 15% (46). Aparición de AKI en pacientes con COVID-19, se asocia con una mayor gravedad de la enfermedad en pacientes ingresados en la UCI, y es un efecto adverso, pronóstico de supervivencia (47). Pequeños estudios de pacientes con COVID-19, han informado signos de proteinuria y hematuria en aproximadamente el 40% de los pacientes hospitalizados (48). Se ha confirmado la expresión de ACE2 en el borde en cepillo de las células tubulares proximales y en podocitos, mientras que las células endoteliales y mesangiales glomerulares fueron débilmente positivas o negativo para ACE2. En el brote anterior de SARS, la afectación renal fue un raro fenómeno, aunque, si estaba presente, la lesión renal aguda, era a menudo una complicación mortal de la enfermedad (49). La investigación proporcionó evidencia de que esta afectación renal, en forma de lesión renal aguda, puede ser más atribuido a procesos detrás de la falla multiorgánica en lugar de la replicación viral activa del virus (50). Por ejemplo, se han reportado CRS o tormentas de citocinas como eventos previos que conduce a un daño renal severo (51). Más recientemente, los antígenos virales del SARS-CoV-2 se han detectado en muestras post-mortem, específicamente en los túbulos



renales (52). En otro estudio reciente, el análisis histopatológico de los hallazgos post-mortem reveló lesión tubular (ATI) con pérdida del borde en cepillo, degeneración vacuolar no isométrica e incluso necrosis, así como agregados de eritrocitos prominentes que ocluyen la luz capilar con daño endotelial resultante (53). De acuerdo con la distribución tisular de ACE2 en el riñón, se identificaron partículas similares a coronavirus en el epitelio tubular y en podocitos. Con base en estos hallazgos recientes, se sugiere que el SARS-CoV-2 se dirija directamente al parénquima renal, especialmente el epitelio tubular renal y los podocitos, con lesión endotelial que puede inducir AKI y conducir a proteinuria y creatinina sérica elevada en estos pacientes. Además, las infecciones por SARS-CoV-2 parecen ser más frecuentes asociado con AKI en comparación con SARS-CoV-1 (48). La mayor afinidad de unión del SARS-CoV-2 a ACE2 puede explicar este fenómeno, ya que permitiría una mayor virulencia.

### **Afectación neurológica**

Se ha implicado que el SARS-CoV-2, tiene potencial neurotrópico en COVID-19 (54). En efecto, algunos pacientes presentaban síntomas que podrían atribuirse a afectación neurológica, tales como cefalea, confusión, anosmia, disgeusia, náuseas y vómitos (55). Se ha sugerido que la neuroinvasión del tronco encefálico puede ser el menos responsable de los síntomas respiratorios en pacientes con COVID-19, al comprometer las neuronas dentro de los centros respiratorios y neuronas quimiosensibles, células implicadas en la regulación respiratoria y cardiovascular (56). La ECA2 se expresa en el endotelio vascular cerebral, lo que podría conducir a daño que posteriormente conduce al acceso viral al cerebro (57).

### **1.3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Las enfermedades crónicas comparten varias características con los trastornos infecciosos, como el estado proinflamatorio, y la atenuación de la respuesta inmune. Por ejemplo en la diabetes, se produce liberación de mediadores inflamatorios, aumento en la actividad de la hemostasia, deterioro de la respuesta inmune y hay posible daño pancreático directo por el SARS-CoV-2.

En pacientes hospitalizados con neumonía, se tiene documentado el incremento de complicaciones cardíacas (arritmias, insuficiencia, infarto). Cerca del 90% de los pacientes hospitalizados con neumonía, tienen aumentada la actividad de coagulación.

En un estudio retrospectivo se observó que el incremento en la mortalidad en varones, se atribuye a una mayor tasa de comorbilidades crónicas; otros estudios informan de una mayor expresión de la enzima convertidora de angiotensina (ECA2) en los neumocitos en personas del sexo masculino, a la cual, los coronavirus tienen mayor afinidad (61).

Los informes actuales aún no describen la prevalencia de los factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes con COVID-19. De los estudios realizados en otros países, se reportan que el sexo masculino, la edad, y algunas comorbilidades como diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, son los factores asociados a mortalidad, sin embargo, en México solo hay estudios descriptivos, lo que pretende este proyecto es determinar todos los factores de riesgo descritos se asocian a este virus en la unidad de terapia intensiva y que pueden incurrir en mayor mortalidad.

## 1.4 JUSTIFICACIÓN

Se han identificado, como factores de riesgo de mortalidad para COVID-19, el sexo masculino y la edad mayor de 30 años (58).

La OMS ha alertado que las enfermedades no transmisibles incrementan la gravedad en los casos de COVID-19, siendo las principales la enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial sistémica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la diabetes o el cáncer (59).

La edad parece ser un factor crucial en el resultado de COVID-19. Hasta un 80% de las muertes asociadas con COVID-19 ocurren en adultos  $\geq 65$  años. Los pacientes de edad avanzada tienen una respuesta inmune probablemente más débil; por lo tanto, son más susceptibles al desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria aguda y la mortalidad (60).

La obesidad puede jugar un rol importante en la infección por COVID-19, produce desde hiperactivación del sistema del complemento, aumento de la secreción de interleucina-6, inflamación crónica, y un posible efecto local perjudicial dentro del pulmón.

Algunos estudios, informan que la sepsis ocurre hasta en un 40% de neumonías de etiología viral adquiridas en la comunidad y en el caso del COVID-19 es cercana al 50% (61).

Este proyecto puede incidir en algunas complicaciones que se pueden presentar en los pacientes que se encuentran en la terapia intensiva para reducir el riesgo de mortalidad en pacientes con infección severa por virus SARS-CoV-2.

Por lo que nuestra pregunta de investigación es la siguiente:

**¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes con neumonía por virus SARS-COV-2 en la unidad de cuidados intensivos?**

## **OBJETIVOS**

### **1.5 Objetivo General:**

Determinar los factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes con neumonía por virus SARS-COV-2 que requirieron hospitalización en la unidad de cuidados intensivos.

#### **1.5.1 Objetivos Específicos:**

Describir las características sociodemográficas de los pacientes que ingresan al área de terapia intensiva por infección con virus SARS-CoV-2

Identificar las características clínicas, bioquímicas y comorbilidades de los pacientes con infección grave por virus SARS-CoV-2.

Comparar las características clínicas y bioquímicas de pacientes.

Estimar los riesgos de los factores asociados a mortalidad en pacientes con neumonía por virus SARS-CoV-2.

Determinar la frecuencia de los factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes con neumonía por SARS COV-2.

### **1.5.2 Objetivo Secundario:**

Describir la mortalidad de los pacientes con neumonía por infección por el virus SARS-CoV-2

## **1.6 HIPÓTESIS**

Se ha observado que de los pacientes que han fallecido en unidad de cuidados intensivos con diagnóstico de neumonía por SARS COV-2, un alto porcentaje son hombres, además de la edad entre 50-60 años, con antecedente de comorbilidades, principalmente hipertensión arterial sistémica.

## **1.7 MATERIAL Y METODOS**

**1.7.1 Tipo de estudio:** Se realizará un estudio transversal, retrospectivo, analítico y observacional.

**1.7.2 Ubicación Temporal y Espacial:** Se realizará en hospital de tercer nivel de atención donde se atienden desde el 18 de marzo del 2020 hasta el 28 de febrero del 2021 pacientes con neumonía por SARS-CoV-2.

### **1.7.3 Criterios de Selección de la Muestra**

- Criterios de Inclusión:

Expedientes de pacientes mayores de 18 años

Expedientes de pacientes de ambos géneros

Expedientes de pacientes que hayan requerido ventilación mecánica invasiva

Expedientes de pacientes con diagnóstico de SARS-CoV-2 mediante PCR

Expedientes de pacientes que tengan tomografía de tórax

- Criterios de no inclusión

Expedientes de pacientes que no cuenten con laboratorios completos o que no se tenga estudio de tomografía de tórax.

Expendientes de pacientes con prueba PCR negativa para SARS COV-2

### **1.7.4 Calculo del tamaño de la muestra**

**Universo de Trabajo:** Estará constituido por el total de expedientes de pacientes con neumonía por SARS-CoV-2. En el periodo de 1 año, en el Hospital Regional de Alta Especialidad Ixtapaluca, se lleva 330 pacientes.

**Procedimiento para obtener la muestra:** Serán todos los expedientes de pacientes ingresados a unidades de Cuidados Intensivos del Hospital Regional de Alta Especialidad con neumonía por SARS-CoV-2.

**Tamaño de la muestra:** se realizó cálculo con fórmula de evento por variable, para esta fórmula se ocupan estos estudios:

Wuhan, China, se observó en 412 pacientes ingresados por COVID-19 en que el 29,7% (122 casos) presentaba daño miocárdico, definido como aumento de la troponina I ultrasensible (hs-TnI) mayor que el percentil 99, en ausencia de alteraciones electrocardiográficas compatibles con infarto agudo de miocardio (58).

Otro estudio entre 138 Pacientes con COVID-19 en China, la arritmia cardíaca fue observado en el 16,7% y fue más prevalente en la UCI que los pacientes que no están en la UCI (44,4% frente a 6,9%) (59).

Por lo tanto

$$N = (X) \cdot 10 \left( 1 + \frac{p_{\text{mayor}}}{p_{\text{menor}}} \right)$$

Donde:

X: número de variables en este caso 8 con mayor impacto clínico

Prevalencia mayor: Arritmia cardíaca 44.4 %

Prevalencia menor: Infarto agudo al miocardio de 29.7%

Dando como resultado **123 expedientes de pacientes con SARS-CoV-2 en terapia intensiva**

### 1.7.5 Operacionalización de las variables

VARIABLE DEPENDIENTE: Mortalidad.

VARIABLE INDEPENDIENTE: Factores de Riesgo.

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión.



DEFINICIÓN OPERACIONAL: Características clínicas, bioquímicas o comorbilidades que llevan al desenlace de mortalidad.

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Unidad de Medición
<b>Variables Sociodemográficas</b>				
Edad	Tiempo cuantificado en años desde el nacimiento a la fecha de evaluación inicial.	La edad que se encuentre registrada en expediente clínico	Cuantitativa discreta	Años
Sexo	Condición orgánica que distingue al macho de la hembra en los seres humanos, los animales y las plantas	Sexo que se encuentre registrado en expediente clínico	Cualitativa nominal dicotómica	Hombre Mujer
<b>Comorbilidades y Fármacos</b>				
Diabetes Mellitus	Grupo de alteraciones metabólicas que se caracteriza por hiperglucemia crónica, debida a un defecto en la secreción de la insulina, a un defecto en la acción de la misma, o a ambas (Glicemia en ayunas $\geq 126$ mg/dl, Hb glicosilada $\geq 6.5$ , Glucosa $\geq 200$ g/dl al aza	Antecedente que se encuentra en el expediente clínico	Cualitativa nominal dicotómica	Presente Ausente
Hipertensión arterial	Valores de presión arterial mayores o iguales a 140 mmHg la sistólica sobre 90 mmHg la diastólica	Antecedente que se encuentra en el expediente clínico	Cualitativa nominal dicotómica	Presente Ausente
Enfermedad Obstructiva Crónica	Enfermedad inflamatoria caracterizada por limitación al flujo aéreo la cual se puede manifestar como: bronquitis, asma o enfisema	Antecedente que se encuentra en el expediente clínico	Cualitativa nominal dicotómica	Presente Ausente
Insuficiencia Cardíaca	Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) menor a 50% independientemente	Antecedente que se encuentra en el expediente clínico	Cualitativa nominal dicotómica	Presente Ausente

	e de la causa. Clasificación funcional de la <i>New York Heart Association para pacientes con IC.</i>			
Obesidad	De acuerdo con la OMS el sobrepeso se define como un exceso de grasa en el organismo y un índice de masa corporal (IMC) mayor a 25 kg/m <sup>2</sup> , y la obesidad se caracteriza igual, solo que el índice de masa corporal en el adulto es mayor de 30 kg/m <sup>2</sup> .	Antecedente que se encuentra en el expediente clínico	Cualitativa nominal dicotómica	Presente Ausente
Enfermedad Reumática	Entidades nosológicas que tienen como denominador común el dolor y la inflamación articular.	Antecedente que se encuentra en el expediente clínico como cualquiera de las siguientes: lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide o artrosis	Cualitativa nominal dicotómica	Presente Ausente
Enfermedad Vascular cerebral	Es un déficit neurológico súbito causado por alteraciones en la circulación cerebral.	Antecedente que se encuentra en el expediente clínico	Cualitativa nominal dicotómica	Presente Ausente
Enfermedad coronaria	Aterosclerosis en arterias coronarias con afección a la circulación cardíaca determinada por angiografía coronaria	Antecedente que se encuentra en el expediente clínico donde se mencione que presentó angina o infarto agudo al miocardio	Cualitativa nominal dicotómica	Presente Ausente
Fumador	Es la persona que ha fumado menos de un cigarrillo al día	Antecedente que se encuentra en el expediente clínico (Fumador leve: consume menos de 5 cigarrillos diarios. Fumador moderado: fuma un promedio de 6 a 15 cigarrillos diarios. Fumador severo: fuma más de 16 cigarrillos por día en promedio.	Cualitativa nominal dicotómica	Presente Ausente
Alcoholismo	es una enfermedad que consiste en padecer una fuerte necesidad de	Antecedente que se encuentra en el expediente clínico	Cualitativa nominal dicotómica	Presente Ausente

	ingerir sustancias que contienen alcohol, de forma que existe una dependencia física del mismo, manifestada a través de determinados síntomas de abstinencia cuando se suspende su consumo.			
Enfermedades neoplásicas	Afección según su biología: Tumores sólidos Neoplasias hematológicas (leucemias, linfomas, mielomas)	Antecedente que se encuentra en el expediente clínico donde se mencione que presentó algún tipo de cáncer	Cualitativa nominal dicotómica	Presente Ausente
Enfermedad hepática	Afección hepática crónica diagnosticada por pruebas de laboratorio y/o imagen	Antecedente que se encuentra en el expediente clínico	Cualitativa nominal dicotómica	Presente Ausente
<b>Fármacos</b>				
Inhibidores de IECA	Grupo de fármacos capaces de inhibir o causar bloqueo mediante los inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina (ECA)	Antecedente que se encuentra en el expediente clínico	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
ARA 2	Grupo de fármacos no peptídicos, antagonistas competitivos del receptor AT1R, en el sitio de unión de la angiotensina.	Antecedente que se encuentra en el expediente clínico	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
Antidiabéticos Orales	Grupo de fármacos que reduce los niveles de glucosa en sangre a través de diferentes mecanismos	Antecedente que se encuentra en el expediente clínico	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
Hidroxicloroquina	Fármaco "posee acción antimalárica, inmunosupresora y tiene propiedades antiinflamatorias"	Antecedente que se encuentra en el expediente clínico	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
Azitromicina	Fármaco que inhibe la síntesis de proteínas bacterianas por unión a la subunidad 50s del	Antecedente que se encuentra en el expediente clínico	Cualitativa nominal dicotómica	Si No

	ribosoma e inhibiendo la translocación de los péptidos.			
Ivermectina	Fármaco antiparasitario de <b>amplio espectro contra parásitos internos y externos</b>	Antecedente que se encuentra en el expediente clínico	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
Esteroides	Sustancia de estructura policíclica de la que derivan compuestos de gran importancia biológica, tales como los ácidos biliares y algunas hormonas	Antecedente que se encuentra en el expediente clínico	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
Heparinas de bajo peso molecular	HBPM: son aquellas derivadas de HNF y que potencian el efecto de la ATIII, uniéndose a esta e inhibiendo el factor X a y mínimamente la trombina; ello les confiere una elevada acción antitrombótica sin modificar apenas los parámetros analíticos de coagulación.	Antecedente que se encuentra en el expediente clínico	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
<b>Características Clínicas al ingreso de Hospitalización</b>				
% de Saturación de O2	Es la medida de la cantidad de oxígeno disponible en el torrente sanguíneo.	Valor que se encuentra reportado en nota de ingreso	Cuantitativa discreta	%SATO2
Presión arterial media	Se considera como la presión de perfusión de los órganos corporales.	Valor que se encuentra reportado en nota de ingreso	Cuantitativa continua	mmHg
Frecuencia cardiaca	Numero de latidos del corazón en un minuto.	Valor que se encuentra reportado en nota de ingreso	Cuantitativa discreta	Latidos por minuto
Frecuencia respiratoria	Número de respiraciones por minuto	Valor que se encuentra reportado en nota de ingreso	Cuantitativa discreta	Respiraciones por minuto
Temperatura	Magnitud física que expresa el grado o nivel de calor de los cuerpos o del ambiente	Valor que se encuentra reportado en nota de ingreso	Cuantitativa continua	Grados centígrados

Peso	Atracción ejercida sobre un cuerpo por la fuerza de gravedad de la tierra, se mide a veces en unidades de fuerza, como newtons o pondios, pero por lo general se expresa en kilogramos.	Valor que se encuentra en expediente clínico	Cuantitativa continua	Kilogramos
Talla	Medida de la estatura del cuerpo humano desde los pies hasta el techo de la bóveda del cráneo	Valor que se encuentra en expediente clínico	Cuantitativa continua	Metros
<b>Características clínicas y bioquímicas</b>				
Fiebre	Aumento temporal en la temperatura del cuerpo en respuesta a alguna enfermedad o padecimiento	Antecedente que se encuentra en el expediente clínico	Cualitativa nominal dicotómica	Presente Ausente
Tos	Es un reflejo que mantiene despejada la garganta y las vías respiratorias. Aunque puede ser molesta, la tos ayuda al cuerpo a curarse o protegerse	Antecedente que se encuentra en el expediente clínico	Cualitativa nominal dicotómica	Presente Ausente
Disnea	Dificultad en la respiración, que engloba sensaciones cualitativamente diferentes y de intensidad variable Grado 0 Ausencia de disnea excepto al realizar ejercicio intenso Grado 1 Disnea al andar deprisa o al subir una cuesta poco pronunciada Grado 2 Incapacidad de mantener el paso de otras personas de la misma edad, caminando en llano, debido a la dificultad respiratoria, o tener que para a	Antecedente que se encuentra en el expediente clínico	Cualitativa nominal dicotómica	Presente Ausente

	<p>descansar al andar en llano al propio paso</p> <p>Grado 3 Tener que parar a descansar al andar unos 100 m o a los pocos minutos de andar en llano</p> <p>Grado 4 La disnea impide al paciente salir de casa o aparece con actividades como vestirse o desvestirse</p>			
Hemoglobina	<p>Pigmento rojo contenido en los hematíes de la sangre de los vertebrados, cuya función consiste en captar el oxígeno de los alveolos pulmonares y comunicarlo a los tejidos, y en tomar el dióxido de carbono de estos y transportarlo de nuevo a los pulmones para expulsarlo</p>	Valor que se encuentra en el expediente clínico	Cuantitativa continua	gr/dl
Leucocitos	<p>Cantidad de células heterogéneas correspondientes a la serie blanca, de origen mieloide y linfoide; encargadas de la defensa celular y humoral del sistema inmunológico</p>	Valor que se encuentra en el expediente clínico	Cuantitativa continua	10 <sup>3</sup> /uL
Linfocitos	<p>Célula inmunitaria elaborada en la médula ósea; se encuentra en la sangre y el tejido linfático.</p>	Valor que se encuentra en el expediente clínico	Cuantitativa continua	% porcentaje
Plaquetas	<p>son fragmentos citoplasmáticos pequeños, irregulares y carentes de núcleo, de 2-3 μm de diámetro, derivados de la fragmentación de sus células precursoras, los megacariocitos</p>	Valor que se encuentra en el expediente clínico	Cuantitativa continua	10 <sup>3</sup> /uL

Tiempo de protrombina	Análisis que mide el tiempo que tarda en formarse un coágulo en una muestra de sangre.	Valor que se encuentra en el expediente clínico	Cuantitativa continua	Segundos.
Tiempo de tromboplastina parcia	Prueba para evaluar el tiempo que tarda la sangre en coagularse. Puede ayudar a establecer si una persona tiene problemas de sangrado o de coagulación	Valor que se encuentra en el expediente clínico	Cuantitativa continua	Segundos.
Dímero D	Producto de degradación de la proteína fibrina detectado cuando el trombo, en un proceso de coagulación	Valor que se encuentra en el expediente clínico	Cuantitativa continua	ng/ml
Fibrinógeno	Proteína que participa en la formación de coágulos de sangre en el cuerpo. Se elabora en el hígado y forma la fibrina	Valor que se encuentra en el expediente clínico	Cuantitativa continua	mg/dl
Proteína C reactiva	Grupo de proteínas llamadas "reaccionantes de fase aguda" que aumentan en respuesta a la inflamación.	Valor que se encuentra en el expediente clínico	Cuantitativa continua	mg/dl
Procalcitonina	Péptido precursor de la calcitonina biomarcador más sensible de ayuda al diagnóstico de la sepsis bacteriana, permitiendo una detección precoz.	Valor que se encuentra en el expediente clínico	Cuantitativa continua	ng/dL
Ferritina	Proteína dentro de las células que almacena hierro	Valor que se encuentra en el expediente clínico	Cuantitativa continua	mcg/L
Deshidrogenasa láctica	Es una enzima que facilita el proceso de transformación de glucosa en energía para que las células puedan utilizar esa energía	Valor que se encuentra en el expediente clínico	Cuantitativa continua	UI/L
TGO	es una enzima aminotransferasa que se encuentra en varios tejidos del organismo de los	Valor que se encuentra en el expediente clínico	Cuantitativa continua	UI/L

	mamíferos, especialmente en el corazón, el hígado y el tejido muscular			
TGP	también llamada transaminasa glutámico pirúvica (GPT) es una enzima que pertenece al grupo de las transaminasas o aminotransferasas. Esta enzima se encuentra principalmente en las células del hígado	Valor que se encuentra en el expediente clínico	Cuantitativa continua	UI/L
Troponina I	es una proteína globular de gran tamaño (aprox. 70.000 Daltons) reguladora de la contracción del músculo cardíaco. Contiene tres subunidades polipeptídicas: troponina C (fijadora de calcio), troponina I (inhibidora de la interacción actina-miosina) y troponina T (fijadora de tropomiosina), las cuales son liberadas hacia el torrente sanguíneo durante un infarto al miocardio, por pérdida de la integridad de la membrana celular.	Valor que se encuentra en el expediente clínico	Cuantitativa continua	valor de la línea de base está cerca del intervalo de referencia superior del percentil 99 o valor mayor a 0.4 ng/mL.
Creatinina	Producto final del metabolismo de la creatina que se encuentra en el tejido muscular y en la sangre de los vertebrados y que se excreta por la orina	Valor que se encuentra en el expediente clínico	Cuantitativa continua	mg/dl
Ácido úrico	Es un ácido débil producido en el hígado, músculos,	Valor que se encuentra en el expediente clínico	Cuantitativa continua	mg/dl



	intestinos, riñones y endotelio vascular, como producto final del catabolismo de las purinas mediante la acción de la enzima xantina oxidasa			
Sodio	Elemento químico de número atómico 11, masa atómica 22,99 y símbolo <i>Na</i> ; es un metal alcalino de color blanco plateado, blando, ligero y explosivo al contacto con el agua que se encuentra muy abundantemente en la naturaleza	Valor que se encuentra en el expediente clínico	Cuantitativa continua	mEq/L
Potasio	Es un metal alcalino de color blanco-plateado, que abunda en la naturaleza en los elementos relacionados con el agua salada y otros minerales	Valor que se encuentra en el expediente clínico	Cuantitativa continua	mEq/L
Magnesio	Elemento químico de número atómico 12, masa atómica 24,31 y símbolo <i>Mg</i> ; es un metal alcalino de color blanco plateado, maleable y ligero, que existe en la naturaleza solamente en combinación química con otros elementos y es un componente esencial del tejido animal y vegetal	Valor que se encuentra en el expediente clínico	Cuantitativa continua	mg/dl
Fósforo	Mineral que constituye el 1% del peso corporal total de una persona. Es el segundo mineral más abundante en el cuerpo. Está presente en cada célula del cuerpo	Valor que se encuentra en el expediente clínico	Cuantitativa continua	mg/dl
Calcio	Elemento químico de número atómico 20, masa atómica	Valor que se encuentra en el expediente clínico	Cuantitativa continua	mg/dl

	40,08 y símbolo Ca; es un metal alcalino de color blanco brillante, blando y dúctil, que se oxida con el aire y el agua; ocupa el quinto lugar en abundancia entre los elementos de la Tierra			
Colesterol	Sustancia grasa que se encuentra en las membranas de muchas células animales y en el plasma sanguíneo	Valor que se encuentra en el expediente clínico	Cuantitativa continua	Mg/dl
Triglicéridos	Lípidos o grasas formadas por glicerol y ácidos grasos, constituyen la principal forma de almacenamiento de energía	Valor que se encuentra en el expediente clínico	Cuantitativa continua	Mg/dl
PH	Es una medida de acidez o alcalinidad de una disolución. El pH indica la concentración de iones de hidrógeno presentes en determinadas disoluciones.	Valor que se encuentra en el expediente clínico en una gasometría arterial	Cuantitativa continua	Alcalino o ácido.
HCO <sub>3</sub>	Son sales ácidas derivadas del ácido carbónico que contienen el anión bicarbonato.	Valor que se encuentra en el expediente clínico en una gasometría arterial	Cuantitativa continua	Mmol/L
PCO <sub>2</sub>	Presión parcial de dióxido de carbono en la sangre arterial. También se representa como PaCO <sub>2</sub> . Expresa la eficacia de la ventilación alveolar, dada la gran capacidad de difusión de este gas	Valor que se encuentra en el expediente clínico en una gasometría arterial	Cuantitativa continua	mmHg
PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub>	Es un indicador que mide el intercambio gaseoso	Valor que se encuentra en el expediente clínico en una gasometría arterial	Cuantitativa continua	índice
Ventilación mecánica invasiva	Procedimiento de respiración artificial que emplea un aparato mecánico para suplir total o	Se encuentra descrito en expediente clínico	Cualitativa nominal dicotómica	Presente Ausente

	parcialmente la función ventilatoria			
Días de ventilación Mecánica	Días en los que el paciente mantiene una ventilación mecánica asiática	Se encuentra descrito en expediente clínico	Cuantitativa discreta	Días
PEEP	Presión positiva al final de la espiración, mantiene una presión, y por tanto, un volumen al final de la espiración.	Se encuentra descrito en expediente clínico	Cuantitativa continua	Cm H2O
<b>Desenlaces Clínicos</b>				
Uso de aminas vasopresoras	Son todos los compuestos que contienen el grupo catecol (ortodihidroxibenceno) y una cadena lateral con un grupo amino: el núcleo catecol. Las catecolaminas de importancia médica son la dopamina (DA), noradrenalina (NA) y adrenalina (A).	Se encuentra descrito en expediente clínico	Cualitativa nominal politómica	Norepinefrina Dopamina Vasopresina
Uso de Dobutamina	Es una amina simpaticomimética usada en el tratamiento de insuficiencia cardíaca y choque cardiogénico. Su mecanismo primario es la estimulación directa del receptor adrenérgico beta 1 del Sistema Nervioso Simpático	Se encuentra descrito en expediente clínico	Cualitativa nominal dicotómica	Presente Ausente
Días de estancia en UCI	Días de hospitalización en unidad de cuidados intensivos.	Se encuentra descrito en expediente clínico	Cuantitativa continua	Días
Egreso por mejoría	Alta del paciente de una institución de salud, cuando su recuperación es satisfactoria.	Se encuentra descrito en expediente clínico	Cualitativa nominal dicotómica	Presente Ausente
Egreso por defunción	Egreso del paciente fallecido con ausencia de signos vitales	Se encuentra descrito en expediente clínico	Cualitativa nominal dicotómica	Presente Ausente
Días ingreso-egreso hospital	Días que se encuentra el paciente desde que	Se encuentra descrito en expediente clínico	Cuantitativa continua	Días

	ingresa a hospital hasta que se tenga un alta de la unidad			
--	------------------------------------------------------------	--	--	--

## 1.8 Resultados

Se realizó una análisis uni y bivariado, en el que encontramos:

Como podemos observar en la tabla 1, se muestran las características clínicas de los pacientes al ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos, donde se tuvo una muestra n=330 pacientes, de los cuales el 67.3%, corresponde al sexo masculino, de esto cabe destacar que las enfermedades con mayor porcentaje fue la Hipertensión arterial sistémica, seguida de Diabetes Mellitus con 65.2% y 64%, respectivamente, y el tabaquismo con un 33%. Dentro de los síntomas que con mayor frecuencia se presentaron fue la disnea con un 86.7%, seguido de la fiebre con 64.5%, con menos frecuencia fueron los síntomas gastrointestinales, diarrea con 8.8% y vómito con un 4.2%.

Dentro de las características bioquímicas de nuestros pacientes al ingreso a la UCI, las observamos en la tabla 2, de los que se mencionan en la literatura con mayor riesgo de presentar enfermedad grave, con linfopenia, en nuestro estudio se encontró una mediana de 4.45, con un rango intercuilítico (1.9,4.45.)

La ferritina con una mediana 1401, con un rango intercuilítico (1012-1401). Otro parámetro de inflamación que se ha reportado elevado es la proteína C reactiva, que como podemos ver tuvo una mediana de 196, con un rango intercuilítico (135.7-244.3). En cuanto a los electrolitos séricos, observando la mediana, ninguno de ellos presentó alteraciones al ingreso. La mediana de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> fue de 87.5 mmHg, con un rango intercuilítico (66.6-88.7).

Los fármacos al ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos, con una n=330, vemos que la mayoría de los pacientes tuvo uso de glucocorticoides, siendo el más utilizado la dexametasona, seguido de vasopresor, el más utilizado fue la norepinefrina. En cuanto al uso de antibioticoterapia, el más utilizados fueron las cefalosporinas de tercera generación, el que se utilizó con menor frecuencia fue el tocilizumab, en 5 pacientes de los 330, que se incluyeron en el estudio. Sólo 17 pacientes recibieron hidroxiclороquina y 170 recibieron azitromicina.

En la tabla cruzada ventilación mecánica\*egreso por defunción, vemos que de los 330 pacientes incluidos en el estudio, 322 (97.6%) pacientes tuvieron manejo con ventilación mecánica invasiva, 7 (9.7%) de ellos no requirieron ventilación mecánica invasiva, y tuvieron egreso por mejoría, de la Unidad de Cuidados intensivos, 1 paciente (0.4%), no requirió ventilación mecánica invasiva y fue egresado por defunción, 65, de los que no requirieron ventilación mecánica invasiva, tuvieron egreso por mejoría, y 257 sí requirieron manejo con ventilación mecánica invasiva y tuvieron egreso por defunción. Esto con un OR de 17.6, con intervalo de confianza de (3.3-229.9).

Realizamos un análisis multivariado, encontrando que:

Como se observa en la gráfica 1, en función a la supervivencia, en donde tenemos en el eje de las "x" los días de ventilación mecánica y en el de las "y" la supervivencia acumulada, la tendencia es que a mayor días de ventilación mecánica, la supervivencia disminuye, con una media estimada de 17.282 días, con una mediana de 14 días.

En la gráfica 2, vemos la función de supervivencia, en el eje de las "x", tenemos a la PEEP, y en el de las "y", la supervivencia acumulada, observando que a mayor cantidad de PEEP, hay una menor supervivencia, la cual incrementa con PEEP mayor a 10 cmH<sub>2</sub>O, teniendo una media de PEEP de 11.4 cmH<sub>2</sub>O, y una mediana de 12 cmH<sub>2</sub>O.

## **1.9 Discusión de Resultados**

En nuestro estudio se observó que al igual que en la mayoría de los estudios retrospectivos realizados en otros países esta enfermedad afecta con mayor frecuencia al sexo masculino, en cuanto a las comorbilidades la hipertensión arterial sistémica es la más prevalente, en un estudio multicéntrico que incluyó 191 pacientes, se encontró una prevalencia del 30%, a diferencia de nuestro estudio en el cual fue de 65.2%, en este mismo estudio se reportó una mortalidad de 71%, en el nuestro la mortalidad fue de 97.6%.

Los posibles factores de riesgo asociados a mortalidad que encontramos en nuestro estudio es el sexo masculino, la hipertensión arterial sistémica, altos niveles de PEEP, con una disminución de la supervivencia, cuando la PEEP es >10 cmH<sub>2</sub>O, además a más de ventilación mecánica hay un aumento en la mortalidad. Por lo anterior, nuestra hipótesis se acepta.

### **1.10 Conclusiones**

El estudio sugiere que las defunciones ocurridas en los pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos por COVID-19, tienen una mayor prevalencia en el sexo masculino, mayores de 60 años, antecedente de comorbilidades, principalmente hipertensión arterial sistémica, seguida de diabetes. El cuadro clínico más frecuente, en las personas que fallecieron fueron la disnea seguida de la fiebre, y los que se presentaron con menor frecuencia fueron los síntomas gastrointestinales.

La probabilidad de fallecer aumentó con mayor días de ventilación mecánica y mayor requerimiento de PEEP, esto asociado además a pacientes que tenían menos índice de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>.

En nuestro estudio observamos que al igual que en trabajos publicados en otros países, la mortalidad se ha asociado más al sexo masculino, y a hipertensión arterial sistémica.

### **Métodos para el control y calidad de los datos**

Se realizará un estudio retrospectivo, donde se revisarán expedientes de pacientes que ingresan al área de cuidados intensivos, en este hospital se cuentan con notas en electrónico, donde se podrán revisar de ingreso a la unidad, así como, laboratorios iniciales, los cuales pueden verificarse por medio de la plataforma del laboratorio y que estos sean fidedignos. Se cuenta con servicio de ARIMAC donde se encuentran los expedientes completos de todos los pacientes, así como estudios de laboratorio iniciales. Todos los estudios de

gabinete son interpretados por personal de la especialidad de imagenología, se obtendrán datos de tratamiento para las complicaciones que hayan tenido los pacientes en la unidad de terapia intensiva.

## **Descripción General del Estudio**

Posterior al dictamen de aprobado del Comité de ética en investigación y del comité local de investigación en salud, se procederá a revisar 123 expedientes de pacientes que ingresaron a terapia intensiva por virus SARS-CoV-2 que se detectó mediante prueba de PCR-RT; se verificará que tengan todos sus datos desde su historia clínica, si los pacientes cursaban con alguna enfermedad cardiovascular previa, así como medicamentos que tomen de manera regular o que hayan ingerido antes de ingresar a la UCI.

Se procederá a llenar esta hoja con las características sociodemográficas de los pacientes, siempre evitando datos personales para identificación del paciente, posteriormente. Se buscarán los laboratorios para las características bioquímicas de los pacientes, electrocardiogramas y reportes ecocardiográficos y se procederán anotar en la hoja de recolección de datos. Y, por último, se verificará los desenlaces clínicos de los pacientes para reportarlos.

Se vaciarán los datos en una base de Excel para posteriormente pasarla a SPSS e interpretarlos.

## **Análisis estadístico:**

La información obtenida se manejará en una base de datos y se analizarán a través de estadística descriptiva y analítica mediante el programa SPSS versión 24.

### **Análisis univariado**

Para analizar las características basales de los pacientes con infección por virus SARS-CoV-2, se representarán mediante estadísticas descriptiva; para las variables cuantitativas (edad, variables de signos vitales, saturación de oxígeno, variables bioquímicas de la química sanguínea, biometría hemática, parámetros gasométricos, pruebas de coagulación y datos hemodinámicos) de acuerdo a su distribución se representan en media para aquellas con distribución normal y su medida de dispersión con desviación estándar, mientras que, las de libre distribución se representarán en mediana con rangos intercuartilares para su medida de dispersión. Para las variables cualitativas (variables sociodemográficas, fármacos, comorbilidades y desenlaces se representarán en

frecuencia y porcentajes. Para sus gráficos se realizarán diagramas de cajas y bigotes para las variables de libre distribución, y para las variables de distribución normal mediante barras de error. Para las variables cualitativas se realizará graficas de barras.

#### Análisis Bivariado

Para mostrar diferencias para el grupo de complicaciones cardiovasculares se utilizarán para variables cuantitativas de acuerdo a su normalidad se utilizará T student para las variables de distribución normal: y para las de libre distribución U Mann Whitney, para las variables cualitativas se utilizarán chi cuadrada.

Se determinará el riesgo (OR) para las variables cualitativas dicotómicas, en caso de tener una variable cuantitativa con alta significancia, se dicotomizará para poder determinar su OR para cada una de ellas.

#### Análisis Multivariado

Se realizará modelos de ajuste para las variables con mayor significancia o bien algunas covariables como son comorbilidades cardiovasculares previas mediante modelo de regresión logística múltiple. Y para su representación de los OR, se realizarán gráficos de bosque. Así mismo se utilizará una curva de Kaplan Meier para identificar mortalidad.

### 1.11 ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud vigente en México (60).

En el titulo segundo artículo de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, capítulo 1, artículo 17, este trabajo se determina en la **categoría I sin riesgo**.

La presente investigación se rige bajo los siguientes principios: Respeto a la autonomía: Con base al tratado de Nüremberg, se rige esta investigación, cuyo objetivo primario es conocer las principales complicaciones cardiovasculares asociadas a infección por virus sars-cov-2 en pacientes de terapia intensiva.

Justicia: Esta investigación no se realizará con sujetos humanos, ya que solo se utilizarán expedientes clínicos de sujetos de investigación ingresados y no se tendrá contacto con ellos ya que este estudio observacional, retrospectivo, analítico y transversal.

Riesgos para el paciente: Al ser un estudio Observacional retrospectivo transversal y analítico, no hay riesgo alguno en la integridad de algún sujeto de investigación; ya que solo se utilizarán datos de expedientes clínicos.



Beneficios para el paciente: Esta investigación tiene como beneficio conocer las principales complicaciones cardiovasculares asociadas a infección por virus sars-cov-2 en sujetos de investigación de nuestra población, esto implica obtener por medio de la revisión de expedientes clínicos los reportes de laboratorio, gabinete, signos vitales al ingreso, antecedentes patológicos, para poderle dar un riesgo a todas esas variables y así contribuir en el impacto que tienen las complicaciones cardiovasculares asociadas a infección por virus SARS-CoV-2 en pacientes de terapia intensiva, así mismo, predecir mediante algún modelo las variables significativas y tratar de manera oportuna aquellas que sean modificables y hacer prevención de las cuales no sean modificables.

Alcance: El presente estudio representa una oportunidad para el médico el conocer los factpres de riesgo asociados a mortalidad por infección por virus sars-cov-2 en pacientes de terapia intensiva. Contribuciones: El propósito de este protocolo es evidenciar los principales factores de riesgo asociados a mortalidad por infección por virus sars-cov-2 en pacientes de terapia intensiva, para establecer medidas de prevención o bien un tratamiento de inicio temprano, y así evitar mayor morbilidad y mortalidad en este grupo de pacientes.

### **Código de Núremberg (61)**

1. La investigación será útil para el bien de la sociedad, ya que se obtendrá información valiosa que servirá para conocer las principales complicaciones cardiovasculares asociadas a infección por virus sars-cov-2 en pacientes de terapia intensiva
2. La investigación está diseñada de tal manera que al adquirir resultados se logrará obtener información valiosa en cuanto a conocer las principales complicaciones cardiovasculares asociadas a infección por virus sars-cov-2 en pacientes de terapia intensiva, para realizar una identificación temprana de esta entidad que puede condicionar incremento en la morbi-mortalidad.
3. La investigación está diseñada únicamente para recabar resultados de laboratorios, estudios de gabinete reportados en el expediente clínico, lo que evita contacto físico con los pacientes, de tal manera que no corre riesgo de infringir daño o lesión física, mental y/o daño innecesario.
4. El investigador principal es responsable de este protocolo y el apoyo obtenido es de personal capacitado y de orden científica.
5. Durante el curso de la investigación, al no encontrarnos en contacto con pacientes, y únicamente realizar la obtención de información a través de los expedientes clínicos, es considerado como un estudio sin riesgo de complicaciones, ni daño físico, o mental.

## **Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (62)**

La declaración de Helsinki menciona que la investigación clínica tiene como propósito mejorar los procedimientos diagnósticos, lo cual se pretende conocer las principales complicaciones cardiovasculares asociadas a infección por virus sars-cov-2 en pacientes de terapia intensiva, lo que dará pauta para una identificación oportuna, vigilancia y el tratamiento de forma eficaz. Por lo tanto, una de sus características principales es que tiene como sujetos de investigación al mismo ser humano en este caso de forma indirecta, ya que se realizará un estudio observacional retrospectivo, únicamente con el apoyo de los expedientes clínicos de pacientes hospitalizados con diagnóstico confirmado para Infección grave por SARS-CoV-2

a) La investigación que se realizará no tiene contacto con pacientes de forma directa e interacción con los mismos, por lo que se considera sin riesgo al realizarse únicamente la revisión de expedientes clínicos.

b) El diseño de la investigación se establece como un estudio de tipo observacional, analítico, transversal y retrospectivo, sin tener interacción con pacientes.

c) La investigación no se realizará en pacientes, únicamente se obtendrán datos reportados en el expediente clínico y la exploración física mencionada en hoja inicial de valoración al ingreso del área crítica.

d) La investigación biomédica no implica relación, contacto o aplicación de métodos en pacientes, lo que anula el riesgo de complicación.

e) Esta investigación no implica riesgo por contacto o aplicación en paciente, pero sí el beneficio de obtener datos relevantes y con gran impacto en el diagnóstico y el tratamiento de pacientes.

f) La investigación se basa en la obtención de datos a través del expediente clínico, sin poner en riesgo al paciente y cuidando de forma confidencial los datos de cada uno de los expedientes revisados, únicamente obteniendo datos y realizando una base de datos.

**g) En la publicación de los resultados, nos comprometemos a presentar con exactitud los resultados obtenidos, y apegarnos a los reglamentos y normas para poder así poder ser publicados.**

h) En esta investigación al no estar en contacto con los pacientes y no generar problemas mentales y/o físicos, ni riesgos, no se realiza consentimiento informado ni se emite ninguna explicación a los pacientes, al únicamente encontrarnos laborando con expedientes clínicos.

i) No se realiza consentimiento informado, al no contar con riesgo ni implicación legal o necesidad de tutoría de la misma índole. Ya que se considera una investigación de bajo riesgo.

j) En protocolo de tipo investigación observacional, cumple con lo declarado en las consideraciones implicadas de ética.

### **Principios de Belmont (63)**

Esta investigación guarda los principios éticos básicos:

a) **Respeto por las personas:** La investigación no se encuentra aplicada en personas (pacientes); sin embargo, al estar utilizando información obtenida en los expedientes clínicos se resguarda dicha información de forma confidencial.

b) **Beneficencia:** este principio implica que debe buscarse siempre incrementar al máximo los potenciales beneficios para la investigación y reducir el riesgo. Dicha investigación busca obtener información para orientar al personal médico sobre los principales factores de riesgo asociados a mortalidad por infección por virus SARS-CoV-2 en pacientes de terapia intensiva, para poder identificar de manera temprana el desenlace y evitar mayores complicaciones y mortalidad. En este sentido las expresiones complementarias de beneficencia: no hacer daño; y acrecentar al máximo los beneficios y disminuir los daños posibles; en este proyecto no hay beneficio directo a sujetos, pues se está utilizando solo expedientes, pero si se compromete hacer una investigación que puedan resultar del desarrollo del conocimiento y del desarrollo de nuevos procedimientos médicos, psicoterapéuticos y sociales.

c) **Justicia:** Los riesgos y beneficios de un estudio de investigación deben ser repartidos, sin embargo, nuestra investigación no cuenta con riesgos ya que no se encuentra aplicada en pacientes, sino únicamente se obtiene información de los expedientes clínicos.

Dentro de las aplicaciones **no se cuenta con el consentimiento informado**, ya que es un estudio retrospectivo, que solo utilizará expedientes y se colocará la carta de no inconveniente por parte del director de la unidad para búsqueda de expedientes y realizar la investigación.

d) **La evaluación de riesgos beneficios:** en esta investigación no existe riesgo para individuos, por lo tanto, no hay beneficio alguno; sin embargo, el beneficio al término de esta investigación es alto, ya que podrá intervenir en aquellos estado comórbidos para evitar muerte o mayor días de estancia en UCI

### **Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012 (64)**

Apartado 6.- Este protocoló será registrado con previo un dictamen favorable del Comité Local de Investigación en salud y Comité de Ética en Investigación, por lo tanto, al ser aprobada se iniciará a partir de ese momento la recolección de datos de los expedientes.

De acuerdo a la norma oficial mexicana NOM-012-SSA3-2012, se realizará la investigación en establecimientos, que cuentan con la infraestructura y capacidad resolutive suficiente, se informará a Comité de Ética en Investigación de todo lo relacionado a la investigación científica.

De acuerdo con el apartado 10 se realiza el protocolo de investigación y se debe dirigir al mismo apego a los aspectos metodológicos, éticos y de seguridad, en el cual este estudio solo se verá por la información recolectada de los expedientes clínicos de pacientes que tuvieron infección grave por SARS-CoV-2.

### **Ley Federal De Protección De Datos Personales En Posesión De Los Particulares (65).**

La ley federal de protección de datos personales en posesión de los participantes, es nuestro principal fundamento ético en este estudio ya que se trabajará con datos personales extraídos de los expedientes clínicos de pacientes con SARS-COV-2 que ameritaron ingreso unidades de cuidados intensivos. Para lo cual se toma en cuenta con la intención de resguardar datos y mantener los mismos con adecuada confidencialidad. Por lo que se toma en cuenta el siguiente artículo en el cual nos marca que para recabar los datos deben ser lícita, de acuerdo a lo establecido por la Ley y normativa, de tal manera que exclusivamente los involucrados en la realización de la recolección tiene acceso a la base de datos.

Artículo 6.- Los responsables en el tratamiento de datos personales, deberán observar los principios de licitud, consentimiento, información, calidad finalidad, proporcionalidad y responsabilidad, previstos en la Ley.

Artículo 7.- Se realizará la recolección de datos personales de manera lícita conforme a las disposiciones establecidas por esta Ley y demás normatividad aplicable. La obtención de datos personales no debe hacerse a través de medios engañosos o fraudulentos, sin embargo, no se utilizarán datos de características personales o confidenciales, como lo es el nombre del paciente reportado en el expediente clínico, se toman en cuenta solo las características clínicas, bioquímicas y de imagen, así como sus antecedentes de comorbilidades; con lo que se usará para estudio, manteniendo en anonimato y resguardo los datos de los pacientes, no se utiliza consentimiento ya que no se encuentra en contacto directo con paciente, como lo marca dicho artículo.

Artículo 9.- Se realiza este estudio con el objetivo de obtener información valiosa en cuanto determinar los factores de riesgo asociados a falla renal, por lo tanto, no se podrán crear bases de datos que contengan datos personales sensibles, sin que se justifique la creación de estas para finalidades legítimas, concretas y acordes con las actividades o fines explícitos que persigue el sujeto regulado, por lo que nosotros no tomamos datos como el nombre, y se mantiene en anonimato la identidad de nuestros pacientes.

Artículo 11.- El investigador principal procurará resguardar la información recaba en la base de datos, así como se ocupará de que los datos obtenidos sean pertinentes, correctos y actualizados para los fines que serán recabados. El responsable de la base de datos estará obligado a eliminar la información relativa

al incumplimiento de obligaciones contractuales, una vez trascurra un plazo de setenta y dos meses, contando a partir de la fecha calendario en que se presente el mencionado incumplimiento, sin embargo, se reitera nuevamente nuestra base de datos únicamente cuenta con información numérica, y reporte dicotómico, ya que resguardamos al máximo la información personal de nuestros expedientes, así cumplir con la finalidad de obtener la información acerca de las principales complicaciones cardiovasculares asociadas a infección por virus sars-cov-2 en pacientes de terapia intensiva documentada en el expediente.

Artículo 12.- El tratamiento de datos personales deberá limitarse al cumplimiento de las finalidades previstas en el aviso de privacidad.

Artículo 13.- El uso de los datos personales será realizado acorde a lo necesario y relevante para la investigación, utilizando de forma indispensable la revisión de los expedientes, sin que ningún dato sea publicable con alguna identificación del paciente.

Artículo 14.- El responsable velará por el cumplimiento de los principios de protección de datos personales establecidos por esta Ley, debiendo adoptar las medidas necesarias para su aplicación y evitar alguna difusión sobre datos personales de pacientes con infección por SARS-CoV- 2, los datos serán exclusivamente de conocimiento por parte del investigador y para fines de investigación de este proyecto retrospectivo.

## **RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD**

Para la realización de este estudio se cuenta con los siguientes recursos

Recursos humanos:

- Investigador Principal:  
Blanca Estela Herrera Morales. Coordinador Clínico de Educación e Investigación en Salud del Hospital General Regional N°196 “Fidel Velázquez Sánchez”. Instituto Mexicano del Seguro Social
- Investigadores Asociados:  
Alfredo Arellano Ramírez - Médico Adscrito al Hospital de Infectología IMSS CMN La Raza

Recursos financieros:

Se utilizarán los recursos con los que se cuenta en el servicio de Unidad de Cuidados Intensivos: Hospital General Regional 196 “Fidel Velázquez Sánchez”, que son los expedientes clínicos, la base de datos por el servicio de laboratorio y gabinete reportados en el sistema, así como expediente clínico completo en electrónico o bien en el servicio de ARIMAC.

Recursos materiales:

Computadora

Impresora  
 Hojas blancas  
 Bolígrafos  
 Lápiz

Viabilidad y Factibilidad:

El actual estudio es factible y viable de ser realizado, ya que se dispone del personal requerido constituido por personal especialista en medicina crítica, así como médicos residentes de la misma especialidad que atienden de forma diaria pacientes críticos con patologías de gran impacto en la salud y supervivencia.

Por lo anterior escrito, contamos con los recursos físicos, humanos y materiales para llevar a cabo nuestra investigación, teniendo disponibilidad de tiempo para la realización y evaluación de la información obtenida.

## 12. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

Actividad	Agosto-Diciembre					Enero- Julio							Agosto-Diciembre				
	Segundo Semestre 2020					Primer Semestre 2021							Segundo Semestre 2021				
	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	8	10	11	12
Elaboración de protocolo	R																
Presentación ante el Comité de Ética en Investigación y Comité Local de Investigación en Salud	P																
Registro de Proyecto	P																
Recolección de datos de expedientes	P																
Elaboración de base de datos	P																
Limpieza de la base de datos y análisis intermedio	P																

<b>Análisis de datos mediante SPSS 21</b>	<u>P</u>																		
<b>Presentación de Resultados</b>	<u>P</u>																		
<b>Elaboración de escrito final</b>	<u>P</u>																		
<b>Envío a revista para publicación</b>	<u>P</u>																		

R: Realizado

P: Programado

## 1.12 REFERENCIAS

1. Xu, J., Yang, X., Yang, L., Zou, X., Wang, Y., Wu, Y., ... Shang, Y. (2020). *Clinical course and predictors of 60-day mortality in 239 critically ill patients with COVID-19: a multicenter retrospective study from Wuhan, China. Critical Care*, 24(1). doi:10.1186/s13054-020-03098-9
2. Grasselli, G., Greco, M., Zanella, A., Albano, G., Antonelli, M., ... Bellani, G. (2020). *Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. JAMA Internal Medicine*. doi:10.1001/jamainternmed.2020.3539.
3. Ferrando, C., Mellado-Artigas, R., Gea, A., Arruti, E., Aldecoa, C., Bordell, A., ... Hernández-Sanz, M. L. (2020). *Características, evolución clínica y factores asociados a la mortalidad en UCI de los pacientes críticos infectados por SARS-CoV-2 en España: estudio prospectivo, de cohorte y multi-céntrico. Revista Española de Anestesiología y Reanimación*. doi:10.1016/j.redar.2020.07.003
4. Xu, J., Yang, X., Yang, L., Zou, X., Wang, Y., Wu, Y., ... Shang, Y. (2020). *Clinical course and predictors of 60-day mortality in 239 critically ill patients with COVID-19: a multicenter retrospective study from Wuhan, China. Critical Care*, 24(1). doi:10.1186/s13054-020-03098-9
- 5.- Sun, J., He, W. T., Wang, L., Lai, A., et al (2020). COVID-19: Epidemiology, Evolution, and Cross-Disciplinary Perspectives. *Trends in molecular medicine*, 26(5), 483–495. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2020.02.008>.
- 6.- Harapan, H., Itoh, N., Yufika, A., et al (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. *Journal of infection and public health*, 13(5), 667–673. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.03.019>.
- 7.- Miller, R., & Englund, K. (2020). Transmission and risk factors of COVID-19. *Cleveland Clinic journal of medicine*, 10.3949/ccjm.87a.ccc029. Advance online publication. <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.ccc029>.
- 8.- Wang, B., Lu, Z., & Huang, Y. (2020). Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging*, 12(7), 6049–6057. <https://doi.org/10.18632/aging.103000>.



- 9.- Elgendy, I. Y., & Pepine, C. J. (2020). Why are women better protected from COVID-19: Clues for men? Sex and COVID-19. *International journal of cardiology*, S0167-5273(20)32693-0. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.05.026>.
10. Fabian Sanchis-Gomar, Carl J. Lavie, Carme Perez-Quilis, et al. (2019). Publication: Mayo Clinic Proceedings Publisher: Elsevier. Date: Available online 4 April 2020. Angiotensin-Converting Enzyme 2 and Antihypertensives (Angiotensin Receptor Blockers and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors) in Coronavirus Disease 2019. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.03.026>
11. Wiersinga, W. J., Rhodes, A., Cheng, A. C., Peacock, S. J., & Prescott, H. C. (2020). *Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*. *JAMA*. doi:10.1001/jama.2020.12839
12. Velkoska E, Patel SK, Burrell LM. Angiotensin converting enzyme 2 and diminazene: role in cardiovascular and blood pressure regulation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2016; 25: 384-395.
13. Hussain M, Jabeen N, Raza F, et al. Structural variations in human ACE2 may influence its binding with SARS-CoV-2 spike protein. *J Med Virol* 2020; DOI: 10.1002/jmv.25832
14. Ryan DH, Ravussin E, Heymsfield S. COVID 19 and the patient with obesity - The editors speak out. *Obesity (Silver Spring)* 2020; DOI: 10.1002/oby.22808.
15. Peng YD, Meng K, Guan HQ, et al. [Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2020; 48: E004.
16. Wu J, Li W, Shi X, et al. Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease (COVID-19). *J Intern Med* 2020; DOI: 10.1111/joim.13063.
17. Qingxian C, Fengjuan C, Fang L, et al. Obesity and COVID-19 severity in a designated hospital in Shenzhen, China. [Preprint] 2020; DOI: [doi.org/10.2139/ssrn.3556658](https://doi.org/10.2139/ssrn.3556658).
18. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. Clinical characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med* 2020; DOI: 10.1056/NEJMc2010419
19. Jia X, Yin C, Lu S, et al. Two things about COVID-19 might need attention. *Preprints* 2020; 2020020315. DOI:10.20944/preprints202002.0315.v1.

20. Gupte M, Thatcher SE, Boustany-Kari CM, et al. Angiotensin converting enzyme 2 contributes to sex differences in the development of obesity hypertension in C57BL/6 mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32: 1392-1399.
21. Ibrahim HS, Froemming GRA, Omar E, et al. ACE2 activation by xanthone prevents leptin-induced increases in blood pressure and proteinuria during pregnancy in SpragueDawley rats. *Reprod Toxicol* 2014; 49: 155–161.
22. Bellmeyer A, Martino JM, Chandel NS, et al. Leptin resistance protects mice from hyperoxia-induced acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 587–594.
23. Van der Voort P, Moser J, Zandstra DF, et al. A clinical and biological framework on the role of visceral fat tissue and leptin in SARS-CoV-2 infection related respiratory failure. *medRxiv* 2020; DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.04.30.20086108>
24. Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020; DOI:10.1016/j.ijid.2020.03.017.
25. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 323: 1239–1242.
26. Jordan RE, Adab P, Cheng KK. Covid-19: risk factors for severe disease and death. *BMJ* 2020; 368: m1198
27. Chen Q, Quan B, Li X, et al. A report of clinical diagnosis and treatment of nine cases of coronavirus disease 2019. *J Med Virol* 2020; DOI: 10.1002/jmv.25755.
28. Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 2020; 579: 265-269.
29. Zhang H, Zhou P, Wei Y, et al. Histopathologic changes and SARS-CoV-2 immunostaining in the lung of a patient with COVID-19. *Ann Intern Med* 2020; DOI: 10.7326/M20-0533.
30. Meng T, Cao H, Zhang H, et al. The insert sequence in SARS-CoV-2 enhances spike protein cleavage by TMPRSS. *bioRxiv* 2020; DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.02.08.926006>.

31. Leung JM, Yang CX, Tam A, et al. ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: Implications for COVID-19. *Eur Respir J* 2020; DOI: 10.1183/13993003.00688-2020.
32. Vardavas CI, Nikitara K. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. *Tob Induc Dis* 2020; 18: 20.
33. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020; DOI: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
34. Hendren NS, Drazner MH, Boskurt B, et al. Circulation description and proposed management of the acute COVID-19 cardiovascular syndrome. *Circulation* 2020; DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047349.
35. Fox, SE, Akmatbekov A, Harbert JL, et al. Pulmonary and cardiac pathology in Covid19: The first autopsy series from New Orleans. *medRxiv* 2020; DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.04.06.20050575>.
36. Chen L, Li X, Chen M, et al. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res* 2020; 116: 1097-1100.
37. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail* 2020; DOI: 10.1002/ejhf.1828. [91] Zhang YH, Zhang YH, Dong XF, et al. ACE2 and Ang-(1-7) protect endothelial cell function and prevent early atherosclerosis by inhibiting inflammatory response. *Inflamm Res* 2015; 64: 253-260.
38. Tang N, Li D, Wang X, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 844- 847.
39. Bonow RO, Fonarow GC, O’Gara PT, et al. Association of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with myocardial injury and mortality. *JAMA Cardiol* 2020; DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1105.
40. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020; DOI: 0.1016/j.thromres.2020.04.013.
41. Poissy J, Goutay J, Caplan M, et al. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: Awareness of an increased prevalence. *Circulation* 2020; DOI: 1.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430

42. Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunologic features in severe and moderate forms of coronavirus disease 2019. *J Clin Invest* 2020; DOI: 10.1172/JCI137244.
43. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054- 1062.
44. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost* 2020; DOI: 10.1111/jth.14854.
45. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382: e38.
46. Durvasula R, Wellington T, McNamara E, et al. COVID-19 and kidney failure in the acute care setting: Our experience from Seattle. *Am J Kidney Dis* 2020; DOI: 10.1053/j.ajkd.2020.04.001.
47. Cheng Y, Luo R, Wang K, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int* 2020; DOI: 10.1016/j.kint.2020.03.005.
48. Li Z, Wu M, Guo J, et al. Caution on kidney dysfunctions of COVID-19 patients. *medRxiv* 2020; DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.02.08.20021212>.
49. Chu KH, Tsang WK, Tang CS, et al. Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome. *Kidney Int* 2005; 67: 698–705.
50. Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, et al. Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol Mol Biol Rev* 2012; 76: 16-32.
51. Huang KJ, Su IJ, Theron M, et al. An interferon-gamma-related cytokine storm in SARS patients. *J Med Virol* 2005; 75: 185–194.
52. Xu D, Zhang H, Gong H, et al. Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the Covid-19 outbreak: A study based on single-cell transcriptome analysis. *Intensive Care Med* 2020; DOI: [doi: 10.1007/s00134-020-06026-1](https://doi.org/10.1007/s00134-020-06026-1).
53. Su H, Yang M, Wan C, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int* 2020; DOI: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.003>.

54. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol* 2020; DOI: 10.1002/jmv.25728.
55. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020; DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
56. Steardo L, Steardo L Jr, Zorec R, et al. Neuroinfection may potentially contribute to pathophysiology and clinical manifestations of COVID-19. *Acta Physiol (Oxf)* 2020; e13473.
57. Conde Cardona G, Quintana Pájaro LD, Quintero Marzola ID, et al. Neurotropism of SARS-CoV 2: Mechanisms and manifestations. *J Neurol Sci* 2020; 412: 116824.
58. Santiago-Fernández FJ. Estimation of risk factors for COVID-19 mortality – preliminary results. Consultado en: <https://www.science4covid19.pt/estimation-of-risk-factors-for-covid-19-mortality-preliminary-results/>
59. World Health Organization. Information note on COVID-19 and NCDs. 23 de marzo de 2020. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-and-ncds>
60. Orwa A, Rama B, Jer-Ping O, Siti-Maisharah SG. Risk factors for mortality among COVID-19 patients. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2020; 166: 2-5.
61. Fei Z, Ting Y, Ronghui D, Guohui F, Ying L, Zhibo L et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet* 2020; 395 (10229): 1054-1062.

## 1.13 ANEXOS

### HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

#### FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES CON NEUMONÍA POR COVID-19 DE LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE IXTAPALUCA

Marcar con una X para las variables cualitativas, para las cuantitativas escribir el valor numérico de cada variable al ingreso de unidad de cuidados intensivos.

Edad	años
Sexo	Hombre ____ Mujer _____
Diabetes Mellitus	Presente: ____ Ausente: _____
Hipertensión arterial	Presente: ____ Ausente _____
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	Presente: ____ Ausente: _____
Insuficiencia Cardíaca	Presente: ____ Ausente _____
Obesidad	Presente: ____ Ausente _____
Enfermedad Reumática	Presente: ____ Ausente _____
Enfermedad Vascul ar cerebral	Presente: ____ Ausente: _____
Enfermedad coronaria	Presente: ____ Ausente: _____
Fumador	Presente: ____ Ausente: _____
Alcoholismo	Presente: ____ Ausente: _____
Número Embarazo previos	1-2: ____ 3-4: ____ 5-6: _____
Enfermedades neoplásicas	Presente: ____ Ausente: _____
Enfermedad hepática	Presente: ____ Ausente: _____
Consumo Inhibidores de IECA	Si: _____ No: _____
ARA 2	Si: _____ No: _____

Antidiabéticos Orales	Si No
Hidroxiclороquina	Si: _____ No: _____
Azitromicina	Si: _____ No: _____
Ivermectina	Si: _____ No: _____
Esteroides	Si: _____ No: _____
% de Saturación de O2	%SATO2:
Presión arterial media	mmHg
Frecuencia cardiaca	Xmin
Frecuencia respiratoria	Xmin
Temperatura	oC
Peso	Kg
Talla	metros
Presento Fiebre	Presente: _____ Ausente: _____
Tos	Presente: _____ Ausente: _____
Disnea	Presente: _____ Ausente: _____
Hemoglobina	
Leucocitosis	
Linfocitos	
Plaquetas:	
Tiempo de protrombina	
Tiempo de tromboplastina parcia	
Dímero D	
Fibrinógeno	
Proteína C reactiva	
Procalcitonina	
Ferritina	
Deshidrogenasa láctica	
TGO	
TGP	
Creatinina	
Ácido úrico	
Sodio	
Potasio	
Magnesio	
Fósforo	
Calcio	
Colesterol	
Triglicéridos	
PH	
HCO3	

PCO2	
PaO2/FIO2	
Saturación venosa de oxígeno	
CORADS 1-6	
Ventilación mecánica invasiva	Presente: _____ Ausente: _____
Días de ventilación Mecánica	_____ Días
PEEP	Normal: _____ Elevado: _____ Disminuido : _____
Uso de aminas vasopresoras	Norepinefrina: _____ Dopamina: _____ Vasopresina: _____
Uso de Dobutamina	Presente: _____ Ausente: _____
Uso de Levosimedan	Presente: _____ Ausente: _____
Días de estancia en UCI	_____ Días
Egreso por mejoría	Presente: _____ Ausente: _____
Egreso por defunción	Presente: _____ Ausente: _____
Días ingreso-egreso hospital	_____ Días



## 1.14 Índice de Tablas

Tabla 1

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS AL INGRESO DE UCI DE PACIENTES CRÍTICOS A UCI		
VARIABLE	N= 330	
	n.	%
Mujer		32.7
Hombre		67.3
Diabetes		64
Hipertension		65.2
ERC		3.6
EPOC		0.9
ICC		1.2
Neoplasias		1.5
Obesidad		51.5
Enf reumatica		2.7
EVC		1.2
Tabaquismo		33
Fiebre		64.5
Tos		56.7
Disnea		86.7
Diarrea		8.8
Vómito		4.2

**Tabla 2**

<b>CARACTERISTICAS BIOQUIMICAS AL INGRESO DE UCI</b>		
<b>VARIABLES</b>	<b>N= 330</b>	
	Mediana	RIQ
hemoglobina	14.2	(12.9,15.6)
Leucocitos:	13.15	(9.8,17.4)
Linfocitos:	4.45	(1.9,4.45)
Neutrófilos:	91.05	(87.0,91.5)
Plaquetas:	252500	188.7,323.0)
Procalcitonina	0.395	(0.15,1,9)
Ferritina	1401	(1012-1401)
Deshidrogenasa láctica	473	(381.0-681.1)
Proteína C reactiva:	196	(135.7,244.3)
TGO	36	(25.7,60)
TGP	30.5	(21,51)
Bilirrubina Total:	0.64	(0.47,0.90)
Colesterol:	138	(117.0,165.2)
Trigliceridos	220.5	(155.0,340,0)
Tiempo de protrombina:	11.2	(10.8,11.8)
Tiempo de tromboplastina parcia:	24.7	(22.3,28.3)
Dímero D:	2393.5	(1139.1293.5)
Fibrinógeno:	750	(542.0,750.0)
Creatinina :	0.9	(0.7,1.3)
Nitrógeno urinario :	25.4	(17.8,35.4)
Ácido úrico:	4.7	(3.5,6.7)
Albúmina:	2.9	(2.6,3.3)
Sodio:	139	(136.0,141.0)
Potasio:	4.5	(4.0-4.9)
Fósforo:	3.6	(2.9,4.8)
Calcio:	8.6	(8.4,8.9)
PH:	7.4	(7.30,7.45)
HCO3:	21.3	(18.2,23,7)
PCO2:	34.5	(27.0,42.4)
FIO2	0.8	(80.0-100.0)
PaO2	70	(52.7-77.2)
PAFI	87.5	(66.6,88.7)
temperatura	36.5	(36.1,37.1)
Presión arterial media	90	(80.0-99.08)
Frecuencia cardiaca	105.5	(89.0,117)
Frecuencia respiratoria	28	(24.0,32.0)

**Tabla 3**

FARMACOS AL INGRESO EN LA UCI		
FARMACOS	N=130	
	n.	%
IECA	41	12.4
ARA 2	74	22.4
Antidiabeticos	75	22.7
Hidroxicloroquina	17	7.2
Azitromicina	170	51.5
Ivermectina	81	24.5
Esteroides	316	95.8
Cefalosporinas	267	80.9
Norepinefrina	306	92.7
Vasopresina	24	7.3
Dopamina	19	5.8
Dobutamina	7	2.1
Tocilizumab	5	1.5
Oseltamivir	74	22.4

**Tabla 4**

**Tabla cruzada Ventilación mecánica\*  
Egreso por defunción:**

			Egreso por defunción:		Total
			0	1	
Ventilación mecánica	0	Recuento	7	1	8
		% dentro de Egreso por defunción:	9.7%	0.4%	2.4%
	1	Recuento	65	257	322
		% dentro de Egreso por defunción:	90.3%	99.6%	97.6%
Total		Recuento	72	258	330
		% dentro de Egreso por defunción:	100.0%	100.0%	100.0%

**OR 27.6 IC95% (3.3-229.9)**

**Tabla 5**

**Medias y medianas para el tiempo de supervivencia**

Media <sup>a</sup>				Mediana			
Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %	
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
17.282	0.925	15.470	19.094	14.000	0.569	12.885	15.115

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

## 1.15 Índice de Figuras

Gráfica 1

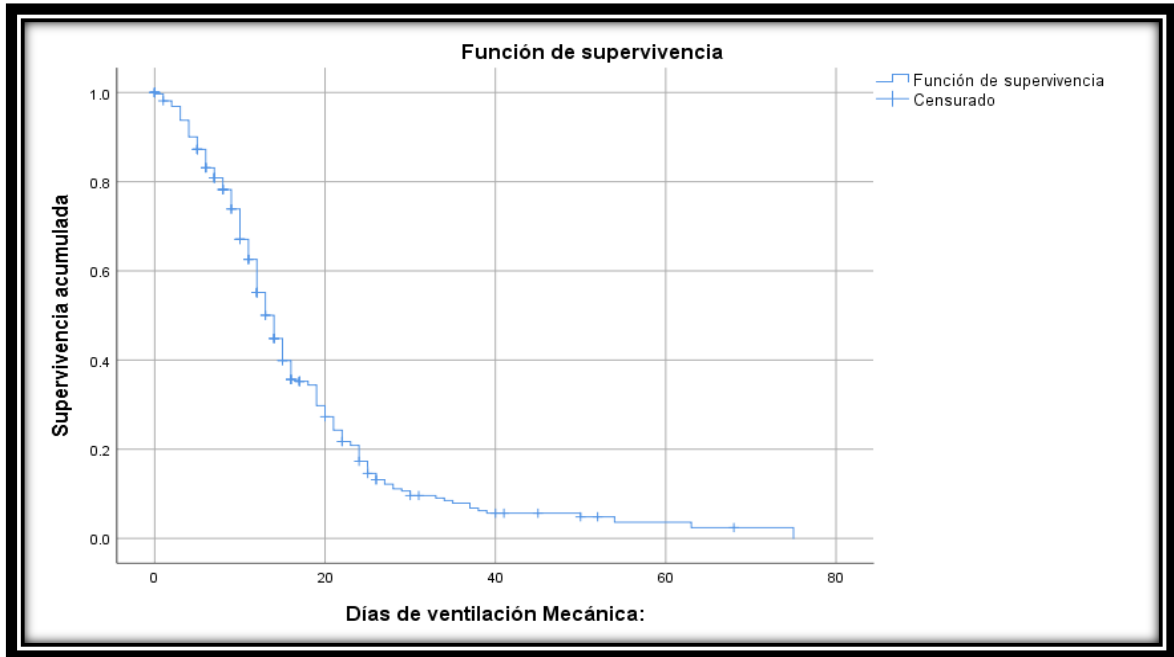


Figura 1

### Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

Media <sup>a</sup> Intervalo de confianza de 95 %				Mediana Intervalo de confianza de 95 %			
Estimación	Desv. Error	Límite inferior	Límite superior	Estimación	Desv. Error	Límite inferior	Límite superior
11.413	0.160	11.100	11.727	12.000	0.151	11.704	12.296

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

Gráfica 2

