



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I.A.P.
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS “DR. MARIO SHAPIRO”**

**DETERMINAR LOS FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A MORTALIDAD EN
PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA Y COVID-19 EN LA UNIDAD DE
CUIDADOS INTENSIVOS “DR. MARIO SHAPIRO” EN EL CENTRO MEDICO ABC
EN LA CIUDAD DE MÉXICO DURANTE EL PERIODO DE MARZO DE 2020 A
JULIO DE 2021**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO
DE ESPECIALISTA EN MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO**

PRESENTA:

EDUARDO ESPINOSA AZNAR

**ASESOR DE TESIS
DRA. ANDREA RUGERIO CABRERA**

**MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR
DR. ALEJANDRO DÍAZ ESQUIVEL
DR. MANUEL RUIZ ALVAREZ**



CIUDAD DE MEXICO AÑO: 2022



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.

DR. JUAN OSVALDO TALAVERA PIÑA
JEFE DE ENSEÑANZA

DRA. JANET SILVIA AGUIRRE SÁNCHEZ
PROFESOR TITULAR

DRA. ANDREA RUGERIO CABRERA
ASESOR DE TESIS

LUGAR: CIUDAD DE MEXICO AÑO: 2022

TITULO:

**DETERMINAR LOS FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A MORTALIDAD EN
PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA Y COVID-19 EN LA UNIDAD DE
CUIDADOS INTENSIVOS “DR. MARIO SHAPIRO” EN EL CENTRO MEDICO
ABC EN LA CIUDAD DE MÉXICO DURANTE EL PERIODO DE MARZO DE
2020 A JULIO DE 2021**

ÍNDICE

RESUMEN.....	5
AGRADECIMIENTOS.....	6
MARCO TEORICO.....	7
JUSTIFICACION.....	16
OBJETIVOS.....	17
MATERIAL Y MÉTODOS.....	19
RESULTADOS.....	20
DISCUSIÓN.....	27
CONCLUSIONES.....	30
REFERENCIAS.....	31

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La enfermedad por COVID-19, produce tasas de resultados clínicos adversos más altas en pacientes con comorbilidades crónicas que en pacientes sin comorbilidades, por lo cual es fundamental el estudio de las características clínicas que puedan ayudar a predecir la gravedad de la enfermedad y el riesgo de mortalidad.

OBJETIVO: El propósito de este estudio fue determinar si existe vínculo de causalidad entre la insuficiencia cardíaca previa y la mortalidad en pacientes con infección por SARS-COV-2.

MATERIALES Y MÉTODOS: Se realizó un estudio observacional retrospectivo que incluyó pacientes consecutivos con diagnóstico de infección grave por COVID-19 que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos respiratorios entre el 1 de marzo de 2020 y el 31 de julio de 2021. Las variables a registrar se agruparon teniendo en cuenta características demográficas como: Edad, género, peso, estatura, IMC, comorbilidades; Pruebas de laboratorio clínico como ferritina, PCR, linfocitos, dímero D, y BNP y hallazgos imagenológicos como: índices de severidad; Desenlace: fatal y no fatal. Se realizó estadística descriptiva y comparativa.

RESULTADOS: El tamaño muestral de la población de estudio fue de 213 pacientes, con predominio masculino (59,7%) y una edad media de 72.4 años, las comorbilidades más prevalentes fueron sobrepeso (84%), hipertensión arterial (75.1 %), EPOC (73.2%) e IC (71.8%), Los casos letales se encontraron relacionados con comorbilidades como Insuficiencia cardíaca, EPOC y enfermedad renal crónica.

CONCLUSIONES: Los factores de riesgo que predijeron un mal desenlace fueron: Edad mayor, elevación considerable de ciertos parámetros bioquímicos y comorbilidades como enfermedad renal crónica y EPOC.

PALABRAS CLAVE: COVID-19, comorbilidades, Insuficiencia cardíaca, mortalidad.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a **Dios** por permitirme estar en este proceso de aprendizaje.

A mi **esposa Enna Lorena Medina García** por su acompañamiento estos 3 años y enseñarme a valorar todo lo que tengo y verlo con optimismo.

A mi **madre María del Carmen Aznar Cámara** por insistir en que mejore como ser humano y siga creciendo en diferentes maneras.

A mi **hermano** por escucharme y apoyarme en los momentos difíciles.

A la **Dra. Andrea Rugerio Cabrera** por aceptar ser mi asesora de tesis y demostrarme que ante todas las adversidades, puede uno seguir siendo un médico excelente.

Al **Dr. Alejandro Díaz Esquivel** por ser un ejemplo y enseñarme en lo personal y profesional.

Al **Dr. Manuel Ruiz Alvarez** por valorar mis esfuerzos y encauzarme a ser un médico ecuánime.

A la **Dra. Janet Silvia Aguirre Sánchez** por permitirme realizar este camino hacia el éxito profesional, buscar la excelencia y enseñarme a respetar siempre a las personas y al ser humano.

Al **Dr. Juvenal Franco Granillo** por enseñarme a manejar al paciente en estado crítico y ser siempre un maestro para mí.

A todos **los adscritos, médicos, enfermeras y personal del departamento de Medicina Crítica “Dr. Mario Shapiro” del Centro Médico ABC** por ser mi familia todos estos años.

MARCO TEÓRICO

Las patologías virales emergentes se han convertido en una amenaza para la salud pública, en el mundo en los últimos años se ha documentado brotes de importantes enfermedades virales como: Síndrome respiratorio agudo severo (SARS-COV), influenza H1N1, coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-Cov), enfermedad por el virus del Ébola (EVE) y virus Zika¹. La más reciente enfermedad viral que puso en jaque los sistemas de salud pública, fue el COVID-19, notificado a la OMS en diciembre de 2019 y declarado como emergencia de salud pública de interés mundial el 30 de enero de 2020².

Esta enfermedad altamente patógena, relacionada con el síndrome respiratorio agudo severo, es producida por el virus SARS-Cov-2 identificado como un beta-coronavirus cuyo genoma tiene una longitud cercana a los 30 kb. Corresponde a un virus de ARN monocatenario de sentido positivo que causa enfermedades en humanos y animales³, consta de 4 glicoproteínas estructurales: Glicoproteína de superficie de punta (S), proteína de membrana (M), proteína de envoltura (E) y proteína de nucleocápside (N) y varias otras proteínas no estructurales como ARN polimerasa, RdRp; proteasa similar a la papaína, PLpro; proteasa principal del coronavirus y 3CLpro⁴(Figura 1).

La puerta de entrada del virus a la célula huésped es la glicoproteína de superficie S, que se une a la proteína receptora de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) ubicada en la membrana plasmática, este tipo de receptor ACE2 se expresa en las células epiteliales de una variedad de órganos que incluyen pulmones, riñones y vasos sanguíneos⁵. Después de la unión, hay una fusión de membrana entre el virus y la célula huésped y una proteasa de la célula huésped escinde y activa la proteína de S unida al receptor, lo que permite que el virus ingrese a la célula huésped a través de endocitosis⁶, el ARN del virus, se replica con la ayuda de una ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) que contribuye a la replicación de ARN en sentido negativo y posteriormente a partir de este ARN genómico, la replicación de ARN en sentido positivo. Estos ARN son traducidos

por los ribosomas de la célula huésped en proteínas de membrana y proteínas accesorias, para la replicación viral final, para posteriormente ser transportados por vesículas de Golgi a la membrana celular y ser liberados al espacio extracelular a través de exocitosis^{7,8}.

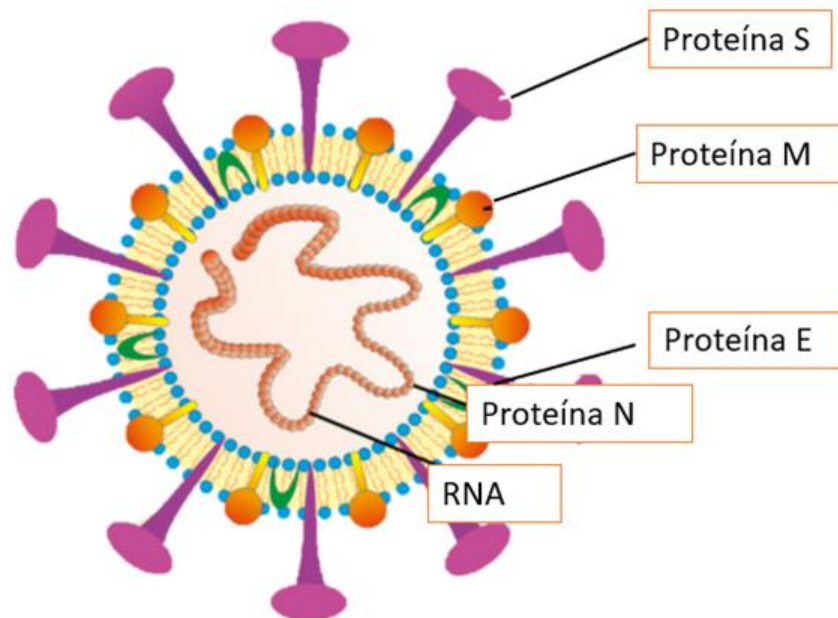


Figura 1. Representación esquemática del virus SARS-Cov-2 que muestra todos sus componentes, incluido un ARN monocatenario, proteína de envoltura, proteína de nucleocápside, proteína de punta y proteína de membrana. (Adaptado de Samudrala PK, *Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19. Eur J Pharmacol. 2020 Sep 15;883:173375*).

Características clínicas:

No existe una característica clínica específica de esta patología, sus manifestaciones son múltiples e inespecíficas, la presentación de la enfermedad puede variar desde asintomática hasta neumonía grave y muerte.

Estudios como el de Yuki y colaboradores describen algunas características comunes, como fiebre (88,7 %), tos (67,8 %), fatiga (38,1 %), producción de

esputo (33,4 %), disnea (18,7%), dolor de garganta (13,9%) dolor de cabeza (13,6%) diarrea (3,8%) y vómito (5,0%)⁹. La fiebre y la tos son los síntomas más comunes descritos en la mayoría de los estudios⁹.

El promedio de estancia en hospitalización es de aproximadamente de 10 a 14 días y la recuperación clínica se presenta al cabo de 2 a 3 semanas, pero puede haber persistencia de síntomas como fatiga, disnea, dolor articular y dolor torácico¹⁰⁻¹¹.

Aunque algunos síntomas pueden ser compatibles con COVID-19, ningún síntoma es específico y se requiere de una serie de estudios para confirmar el diagnóstico, los métodos más utilizados y difundidos son los métodos inmunológicos que incluyen la detección de antígenos y la detección de anticuerpos⁸; también se pueden realizar otros marcadores como los hematológicos, bioquímicos y químicos que pueden ayudar a evaluar la gravedad de la enfermedad, la progresión o predecir mortalidad. Los que más se asocian con incremento de la gravedad son: linfopenia, neutropenia y ALT, AST, LDH, PCR y ferritina séricas elevadas. Los niveles incrementados de dímero d y linfopenia que se asocian con un mayor riesgo de mortalidad¹²⁻¹³⁻¹⁴.

Severidad de la presentación

Alrededor del 80 % de los casos confirmados de COVID-19 corresponden a formas leves a moderadas. Las tasas de resultados clínicos adversos son significativamente más altas en pacientes con comorbilidades crónicas que en pacientes sin comorbilidades, las comorbilidades crónicas como EPOC, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, obesidad y enfermedad renal han sido reconocidas en múltiples estudios como factores de riesgo independientes para resultados clínicos adversos¹⁵.

Manifestaciones Cardiovasculares

Algunos estudios clínicos como el de Chen y cols, sugieren que la enfermedad por Covid-19 conduce a importantes complicaciones cardiovasculares que van desde el malestar torácico hasta la lesión miocárdica establecida, además se ha observado que los pacientes con enfermedades cardiovasculares pre existentes tienen mayor susceptibilidad a la infección por SARS-Cov-2 y un riesgo incrementado de complicaciones¹⁶. Se cree que la interacción del virus con el eje renina angiotensina aldosterona (RAAS) a través del ACE2 es la responsable de este tipo de manifestaciones¹⁷, ya que este receptor no solamente se expresa en los pulmones, sino también en el corazón, riñón, intestino delgado y sistema endotelial¹⁸.(Figura 2)

Cabe recordar que el RAAS, ACE2 y ACE (proteína homóloga de ACE2) participan en el mantenimiento de la homeostasis cardiovascular, contribuyen con la regulación de la presión arterial y el equilibrio electrolítico¹⁷.

El primer componente de este sistema, es el angiotensinógeno, que es una gran molécula, producida por el hígado y escindida a angiotensina I a través de la renina. La angiotensina I, generada es una molécula más pequeña que a través de la ACE es transformada en angiotensina II, que es la principal molécula efectora del sistema, puede promover vasoconstricción, retención de sodio, estrés oxidativo, inflamación y fibrosis¹⁹⁻²⁰⁻²¹.

Se ha descrito que la angiotensina II, se encuentra incrementada en muchas enfermedades de tipo cardiovascular y en enfermedades renales, mientras que el receptor ACE2 antagoniza los efectos de la angiotensina II, que se traducen en: Vasodilatación, hipotensión y apoptosis, además de los efectos cardioprotectores esta enzima podría tener un efecto protector a nivel pulmonar mediante la inhibición de la señalización de MAPK y NF-Kb²²⁻²³.

Estudios como el de South y cols. consideran que es probable que la infección por SARS-Cov-2 provoque la pérdida de ACE2, que genera un desequilibrio del sistema RAAS lo que puede derivar en exacerbación de los síntomas cardiovasculares en pacientes con enfermedad cardiovascular pre existente²⁴. La

expresión de ACE2 en cardiomiocitos y pericitos también puede convertir al corazón en un objetivo directo de la invasión del SARS-COV-2, Sin embargo, aún no es claro si la infección puede proliferar directamente en los cardiomiocitos²⁵.

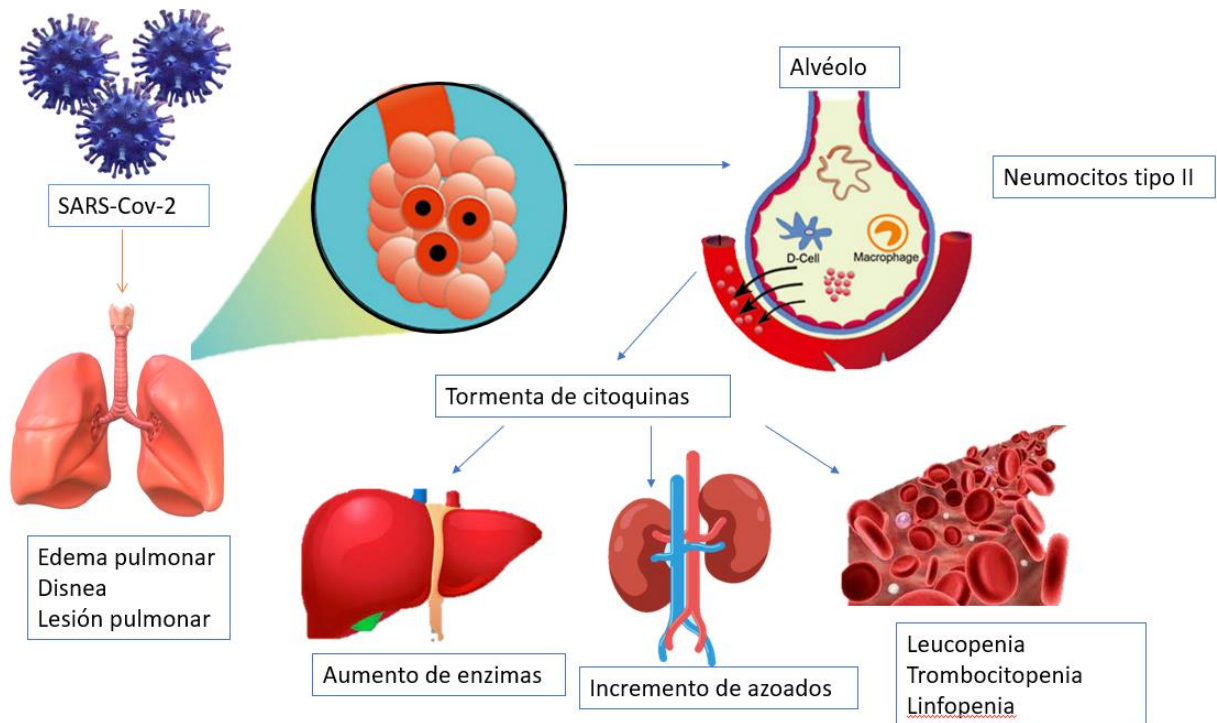


Figura2. Patogénesis y manifestaciones clínicas de Covid-19. (Adaptado de Samudrala PK, *Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19. Eur J Pharmacol. 2020 Sep 15;883:173375*).

Lesión cardiovascular causada por inflamación sistémica

Las complicaciones cardiovasculares secundarias a infección por COVID-19, están fuertemente relacionadas con la inflamación sistémica, la respuesta inflamatoria generada por el virus en ocasiones francamente severa puede generar una tormenta de citoquinas en el torrente sanguíneo y causar daños en múltiples órganos. Una serie de interacciones virus-huésped provocan una respuesta inmunitaria innata y activan los receptores de reconocimiento de

patrones (PRR), que a su vez desencadenan la secreción de citoquinas antivirales como INF- γ y citoquinas proinflamatorias como IL-1, IL-6 y factor de necrosis tumoral- α (TNF- α)²⁶

Se ha establecido que la sobre producción de IL-1, suprime la señalización del receptor β -adrenérgico y conduce a una contracción cardíaca alterada con insuficiencia cardíaca subsiguiente e induce la producción de óxido nítrico que reduce la contractilidad miocárdica a través de la inhibición de la glucólisis anaerobia en los cardiomiocitos²⁷; por otra parte la IL 6, cuyos niveles elevados en sangre se asocian con eventos de insuficiencia cardíaca y muerte, se une al receptor de IL-6 soluble (IL-6R) e inicia un sistema de señalización cuya activación es perjudicial para el sistema cardiovascular²⁸⁻²⁹. Además, Las altas concentraciones de TNF- α podrían afectar la respuesta de Keap1/Nrf2 y provocar la muerte de los cardiomiocitos debido a estrés oxidativo severo, mientras que los niveles bajos parecen ser protectores³⁰.

Manifestaciones cardiovasculares en COVID-19

Insuficiencia Cardíaca: La insuficiencia cardíaca tiene una incidencia de hasta el 25% en pacientes hospitalizados y hasta de un 30% en pacientes que ingresan a unidad de cuidados intensivos (UCI)³¹, algunos estudios como el de zhu y cols. encontraron que en una corte de 191 pacientes la insuficiencia cardíaca tuvo lugar en el 23% de ellos, de los cuales el 49 % no sobrevivieron³¹. Las causas de la IC pacientes con Covid-19 siguen sin estar claras, algunos autores sugieren que el virus tiene un efecto directo sobre los miocardiocitos, la miocarditis aguda grave puede dar lugar a un shock cardiogénico, además, el estado protrombótico puede dar lugar a una embolia pulmonar y, por tanto, a una insuficiencia ventricular derecha aguda. Las comorbilidades preexistentes, el infarto agudo de miocardio desencadenado por Covid-19 y la disfunción cardíaca asociada a la sepsis son posibles contribuyentes³²⁻³³⁻³⁴.

Lesión miocárdica:

En pacientes con Covid 19, la incidencia de lesión miocárdica varía del 7,2 % al 19,7 % y se relaciona positivamente con la mortalidad, incrementando el riesgo 11 veces¹⁶⁻³⁵. Esta entidad clínica se diagnóstica mediante el uso de biomarcadores cardíacos o anomalías en electrocardiográficas y ecocardiográficas. Algunos Biomarcadores como la troponina I pueden predecir el riesgo de mortalidad hospitalaria³⁶.Figura 3.

Según los biomarcadores, la lesión miocárdica en pacientes con Covid-19 se puede atribuir a dos patrones, uno de ellos refleja la tormenta de citocinas, con un incremento en los niveles de Troponina I, dímero D e interleucina-6 (IL-6), el otro patrón se presenta con síntomas predominantemente cardíacos que indican miocarditis viral o miocardiopatía por estrés³⁶.

Arritmias

Zheng y cols. describen una incidencia de 7.3% de palpitaciones en una cohorte de pacientes evaluados por COVID -19³⁷, en la serie de casos reportada por Liu y cols. la incidencia de arritmia cardíaca fue del 16,7 %, siendo más frecuente en los pacientes que ingresaron a UCI². Algunos autores sugieren que es probable que los niveles elevados de troponina T indiquen el desarrollo potencial de arritmias malignas (taquicardia ventricular y fibrilación). Estas arritmias podrían ser causadas por IM, shock cardiogénico, hipoxia, desequilibrio ácido-base y alteraciones hidroelectrolíticas³⁸.

Anomalías de la coagulación

Los eventos tromboembólicos en los pacientes con COVID-19 son frecuentes, la incidencia varia del 16 al 69% en los pacientes que ingresan a UCI³⁹, en algunos estudios en los que se realizó seguimiento ecográfico de rutina, esta es mayor; Aun en presencia de trombo profilaxis estándar, es cercana al 30%. La incidencia

de estados de hipercoagulabilidad en los pacientes con COVID-19 es similar a la reportada en otras neumonías virales por coronavirus, incluido el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV)⁴⁰⁻⁴¹. El virus parece no tener efectos procoagulantes intrínsecos, es probable que la coagulopatía sea el resultado de la marcada respuesta inflamatoria y el daño endotelial secundario⁴².

Se ha observado, niveles elevados de fibrinógeno y dímero D, el cual se ha asociado con un mayor riesgo de mortalidad. En los pacientes más gravemente afectados, se puede desarrollar un estado similar a la coagulopatía intravascular diseminada (CID) con una prolongación relativamente leve del PT y el aPTT (mientras que el fibrinógeno tiende a permanecer normal/elevado)⁴⁰. Se han propuesto tres etapas de coagulopatía asociada con COVID-19: Etapa 1 que muestra dímero D elevado, etapa 2 que muestra dímero D elevado junto con PT/INR y a PTT levemente prolongados y trombocitopenia leve, y etapa 3 con enfermedad crítica y estudios de laboratorio progresando hacia el CID clásica⁴³.

Los estudios realizados en unidades de cuidados intensivos en Europa han mostrado altas tasas de anomalías de la coagulación y eventos trombóticos donde la anticoagulación sistémica se asoció con una supervivencia mayor, específicamente en pacientes con ventilación mecánica; Por lo tanto, se han sugerido algoritmos basados en anticoagulación profiláctica o plena en función de la presentación clínica y los biomarcadores³⁹⁻⁴⁴.

Exacerbación de la Insuficiencia cardíaca (IC)

Los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, tiene un riesgo incrementado de desarrollar exacerbaciones agudas en presencia de infección respiratoria por Covid-19, y en general por enfermedades respiratorias de etiología viral, múltiples mecanismos pueden ser responsables de desencadenar y agravar este proceso, principalmente la liberación de citoquinas proinflamatorias y el reclutamiento de macrófagos y granulocitos proinflamatorios, lo que lleva a una tormenta inflamatoria

severa que puede exagerar la lesión inicial⁴⁵, además existe un incremento de la demanda metabólica, que asociada a la disfunción de la coagulación inducida por la sepsis favorecen depresión cardíaca e IC de nueva aparición o descompensación aguda de la IC crónica, así mismo se han notificado otra serie de factores de riesgo asociados a la descompensación aguda de falla cardíaca entre estos la lesión renal aguda, notificada en el 15 al 29% de los pacientes con COVID-19⁴⁶⁻⁴⁷.

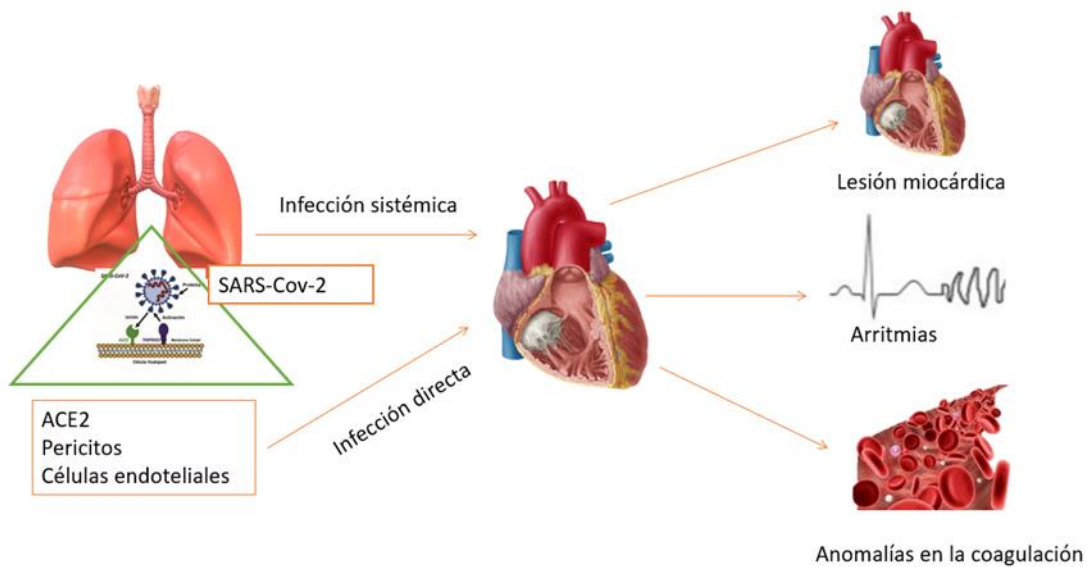


Figura 3. Modelo esquemático de infección por Covid-19 y enfermedad cardíaca. (Adaptado de Liu F, Liu F, Wang L. COVID-19 and cardiovascular diseases. *J Mol Cell Biol.* 2021 Jul 6;13(3):161-167).

JUSTIFICACION

Es probable que los pacientes que desarrollan infección por SARS-COV-2 que padecen IC previa, tengan un mayor riesgo de presentar efectos adversos ; sin embargo no es claro si este patrón de empeoramiento es exclusivo de Covid-19 o similar a otros estados inflamatorios y no existen suficientes estudios que aborden la IC como factor pronóstico en COVID-19, por lo cual llevamos a cabo el presente estudio con el fin de determinar si existe algún vínculo de causalidad entre la IC y la severidad de la infección por SARS COV.2, en un grupo de pacientes hospitalizados en una institución privada del Sur de la ciudad de México.

OBJETIVO GENERAL

Determinar si existe vínculo de causalidad entre la insuficiencia cardíaca previa y la mortalidad en pacientes con infección por SARS COV.2, que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos respiratorios en un hospital privado del sur de la Ciudad de México.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Realizar una estadística descriptiva de la población estudiada: Edad, peso, talla, IMC.

Recopilar y comparar datos estadísticos en relación a comorbilidades como: insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial, diabetes mellitus y ERC.

Recopilar y comparar datos estadísticos en relación a hallazgos imagenológicos como: índices de severidad

Recopilar y comparar datos estadísticos en relación a pruebas de laboratorio clínico como ferritina, linfocitos, dímero D, y BNP.

Determinar si existe correlación entre las comorbilidades, pruebas de laboratorio, y el riesgo de desenlaces fatales en la población de estudio.

MATERIALES Y MÉTODOS

SELECCIÓN DE POBLACIÓN DE ESTUDIO

Previa aprobación del comité de ética del Centro Médico ABC Observatorio, se realizó un estudio observacional retrospectivo que incluyó pacientes consecutivos con diagnóstico de infección grave por COVID-19 que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos respiratorios entre el 1 de marzo de 2020 y el 31 de julio de 2021. El ingreso se realizó considerando alta sospecha clínica y hallazgos clínicos y de laboratorio consistentes con un diagnóstico de Covid-19 grave. Se renunció al requisito del consentimiento informado debido a la naturaleza del estudio. Se excluyeron pacientes menores de 18 años y con datos clínicos incompletos.

REGISTRO DE VARIABLES

Las variables a registrar se agruparon teniendo en cuenta características demográficas como: Edad, género, peso, estatura, IMC, comorbilidades; pruebas de laboratorio clínico como ferritina, PCR, linfocitos, dímero D, y BNP y hallazgos imagenológicos como: índices de severidad; Desenlace: fatal y no fatal.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Las variables categóricas se expresaron como recuentos y porcentajes con los correspondientes intervalos de confianza (IC) del 95% utilizando el método de Wilson. Las variables continuas se mostraron como medianas. Las diferencias entre los dos grupos se evaluaron con la prueba U de Mann-Whitney para variables continuas y chi cuadrada o la prueba exacta de Fisher para variables categóricas, según correspondió. Se utilizaron análisis de regresión logística multivariable-univariable para probar la asociación entre los predictores potenciales y el resultado; es decir los factores para los cuales $P < 0.05$. Los análisis estadísticos se realizaron mediante el uso de software (SPSS, versión 24; IBM, Nueva York, NY)

RESULTADOS

POBLACIÓN DE ESTUDIO

El tamaño muestra de la población del estudio fue de 213 pacientes, con predominio masculino (59,7%) y una edad media de 72.4 años, en relación a las medidas antropométricas la población presentó una media de peso de 73.4 kg, talla de 1.59 e IMC de 28.8 kg/m². En cuanto a las características clínicas de la población de estudio, las comorbilidades más prevalentes fueron sobrepeso (84%), hipertensión arterial (75.1 %), EPOC (73.2%) e IC (71.8%), solo el 15% de la población estudiada no presentó comorbilidades.

Los parámetros bioquímicos se analizaron en medias ferritina 273.8, dímero D de 0,4 y BNP de 450. La evaluación tomográfica mostró que la mayoría de los pacientes fueron clasificados con índice de severidad 25 de 10 puntos (RIC: 2-16) e índice de severidad de 40 de 24 puntos. Finalmente, los desenlaces clínicos adversos incluyeron 80 pacientes que corresponden al 37.5% de la población estudiada. Las características clínicas, bioquímicas y tomográficas completas se presentan en la tabla 1.

COMPARACIÓN CON CASOS DE FATALIDAD

Los pacientes que fallecieron en la muestra estudiada eran de mayor edad (media: 76.4±11.6), de género masculino (67.5%) y con un IMC menor (Media: 26.41±7.5), aunque el IMC fue un parámetro sin significancia estadística. Los casos letales se encontraron fuertemente relacionados con comorbilidades como EPOC, ERC e IC (p menor a 0.001). En cuanto a los parámetros bioquímicos, los casos letales tenían niveles más elevados de dímero D, ferritina y niveles menores de linfocitos, aunque no todos estos parámetros presentaron significancia estadística. La estratificación de la población se resume en la gráfica 2

TABLAS Y GRÁFICAS

TABLA1.- Descripción de la Población de estudio

Parámetro	Población (n=213)
Género	
Mujer(%)	86(40.3)
Hombre (%)	127 (59.7)
Edad (Años DE)	72.4 (±15.6)
Prueba PCR	
Positiva (%)	198 (92.9)
Negativo (%)	10(4.6)
Sin Prueba (%)	5 (2.3)
Datos antropométricos	
Peso (Kg) M/DE	73.4 (±16.7)
Talla (Mts) M/DE	1.59 (±0.1)
IMC (Kg/m2) M/DE	28.8 (± 6.1)
Comorbilidades	
Sobrepeso (%)	180 (84)
Obesidad (%)	45(21.12)
Hipertensión Arterial (%)	160 (75.1)
Diabetes (%)	65(30.5)
EPOC(%)	156(73.2)
Asma(%)	45(21)
Insuficiencia Cardíaca (%)	153 (71.8)
Enfermedad Renal Crónica (%)	125 (58.6)
Sin comorbilidades (%)	33(15.4)
Datos de Laboratorios	
Ferritina (ng/mL)	273.8 (RIQ: 135.2-717.1)
Linfocitos (10 ³ /mL)	0.7 (RIQ: 0.6-1.4)
Dímero-D (mg/mL)	0.4 (RIQ: 0.2-0.9)
BNP (pg/mL)	450 (RIQ: 95.5-5314.5)
BNP ≥100 (pg/mL) (%)	89 (65.08)
Evaluación Tomográfica	
Escala-25 (pts.)	10 (2-16)
Escala-40 (pts.)	24.6 (20-26)
Desenlace	
Fatal (%)	80(37.5)
No fatal (%)	133 (62.5)

Fuente: Centro Médico ABC, Observatorio, Ciudad de México.

M: Media

DE: Desviación estándar.

TABLA 2.- Descripción de la Población estratificada por desenlace

Parámetro	N 213 (%)	Desenlace Fatal n:80	Desenlace no fatal n:133	Valor de P
Género				
Mujer(%)	86(40.3)	26(32.5)	60(45.1)	
Hombre (%)	127 (59.7)	54(67.5)	73(54.8)	0.009
Edad (Años DE)	72.4 (±15.6)	76.4(±11.6)	68.4(±19.6)	0.008
Prueba PCR				
Positiva (%)	198 (92.9)	79(98.7)	119(89.4)	
Negativo (%)	10(4.6)	0(0)	10(7.5)	
Sin Prueba (%)	5 (2.3)	1(1.2)	4(3)	0.001
Datos antropométricos				
Peso (Kg) M/DE	73.4 (±16.7)	68.5(±21.6)	78.3(±11.8)	0.07
Talla (Mts) M/DE	1.59 (±0.4)	1.61(±0.2)	1.58(±0.5)	0.6'
IMC (Kg/m2) M/DE	28.8 (± 6.1)	26.4(±8.5)	31.3(±3.6)	0.06
Comorbilidades				
Sobrepeso (%)	180 (84)	40(50)	120(90.2)	0.3
Obesidad (%)	45(21.12)	16(20)	29(21.8)	0.5
Hipertensión Arterial (%)	160 (75.1)	78(97.5)	82(61)	0.007
Diabetes (%)	65(30.5)	43(53.7)	22(16.5)	0.006
EPOC(%)	156(73.2)	80(100)	76(57.1)	0.001
Asma(%)	45(21)	8(10)	37(27.8)	0.3
Insuficiencia Cardíaca (%)	153 (71.8)	80(100)	73(54.8)	0.001
Enf. Renal Crónica (%)	125 (58.6)	78(97.5)	47(35)	0.001
Sin comorbilidades (%)	33(15.4)	1(1.2)	32(24)	0.6
Datos de Laboratorios				
Ferritina (ng/mL)	273.8 (RIQ:135.2 717.1)	290.4(RIQ:153-720)	257.2(RIQ:123-712)	0.418
Linfocitos (10*3/mL)	0.7 (RIQ: 0.6-1.4)	0.3(RIQ:0.1-1.2)	1.1(RIQ:0.7-1.3)	0.009
Dímero-D (mg/mL)	0.4 (RIQ: 0.2-0.9)	0.6(RIQ:0.4-0.7)	0.2(RIQ:0.1-0.3)	0.007

Fuente: Centro Médico ABC, Observatorio, Ciudad de México.

M: Media

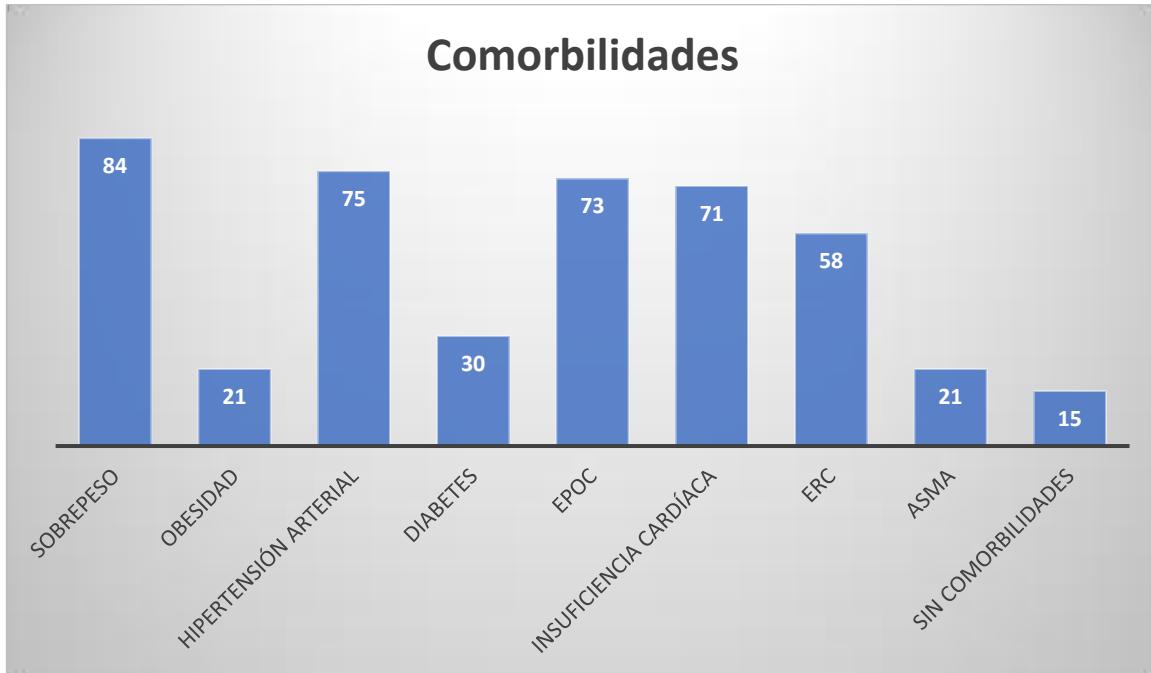
DE: Desviación estándar.

TABLA3.- Modelos de regresión logística para evaluar la probabilidad de muerte y comorbilidades

<i>Modelo</i>	<i>Parámetro</i>	<i>Coefficiente</i>	<i>OR</i>	<i>95%CI</i>	<i>P Valor</i>
80/213					
43/80	Diabetes	0.073	1.30	1.2-1.50	0.08
78/80	Hipertensión Arterial	1.699	1.2	1.07-1.46	0.03
80/80	Insuficiencia Cardíaca	0.068	2.7	1.35-5.12	0.06
78/80	Insuficiencia renal	1.552	1.26	1.15-1.42	0.001
80/80	EPOC	0.100	1.33	1.37-1.57	0.001

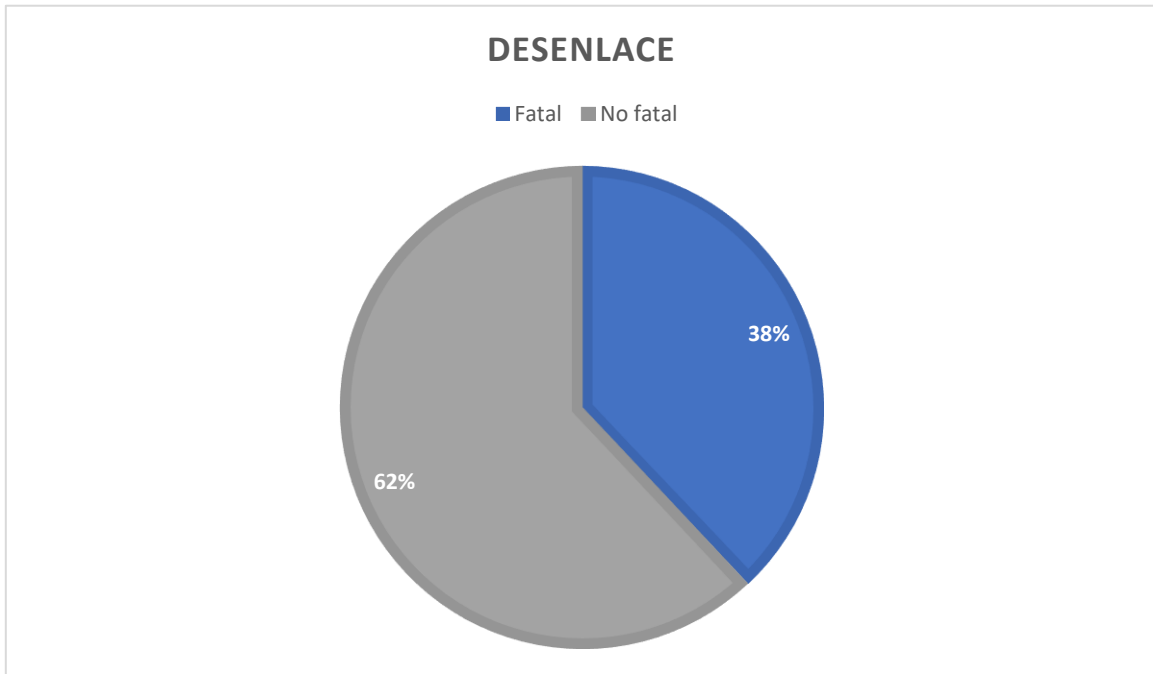
Fuente: Centro Médico ABC, Observatorio, Ciudad de México.

GRÁFICA 1.- Comorbilidades en el grupo poblacional



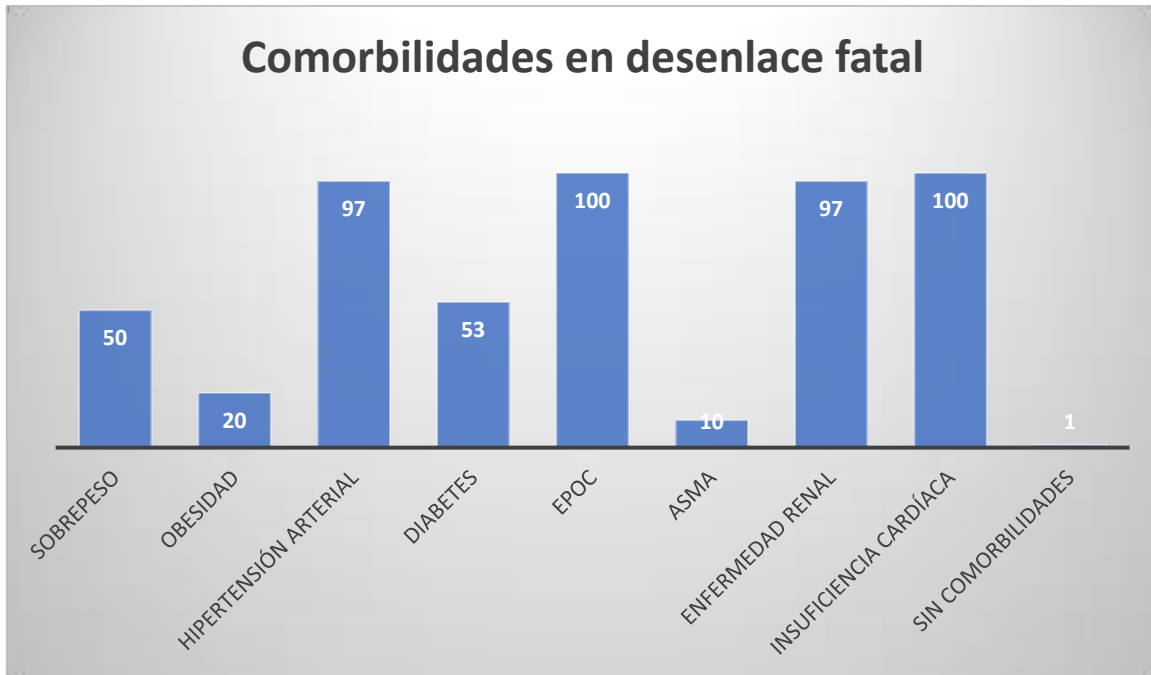
Fuente: Centro Médico ABC, Observatorio, Ciudad de México.

GRÁFICA 2.- Desenlace



Fuente: Centro Médico ABC, Observatorio, Ciudad de México.

GRÁFICA 3.- Comorbilidades en desenlace fatal



Fuente: Centro Médico ABC, Observatorio, Ciudad de México.

DISCUSION

Este estudio observacional retrospectivo tuvo como objetivo identificar la relación que existe entre comorbilidades como la insuficiencia cardíaca y la mortalidad en pacientes con COVID-19 que ingresan a UCI, permitiendo además la identificación de otros factores demográficos y clínicos que podrían tener relación con la severidad de la infección por Sars-cov-2, entre estos la edad, un factor de riesgo ampliamente descrito en la literatura reciente que lo correlaciona directamente con la severidad, en estudios como el diseñado por wu y cols. la tasa de letalidad de COVID-19 pasó de 0,4 % en menores de 40 años a 14.8% en los mayores de 80 años⁴⁸. En otros estudios diseñados en Italia donde la población es claramente más longeva se pudo documentar tasas de letalidad generales de hasta 7.2, frente a tasas más bajas (2.3) en poblaciones menos longevas⁴⁹. Los datos de una gran serie de casos de 5700 pacientes con Covid-19 que ingresaron en hospitales de la ciudad de Nueva York han mostrado una tendencia sorprendentemente similar de aumentos relacionados con la edad en las muertes por Covid-19⁵⁰. Los datos reportados por el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de EE. UU. también demuestran tasas de ingreso a UCI y mortalidad significativamente más altas en adultos mayores⁵¹, estos hallazgos son concordantes con lo documentado en nuestro estudio, en donde la mediana de edad para ingreso a UCI supera los 70 años y la mediana de edad en los casos fatales es significativamente mayor que en los casos no fatales.

Otro factor de riesgo conocido para severidad en enfermedades virales como síndrome respiratorio agudo severo (SARS), síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) y ahora para COVID -19⁵², es el género, los hombres con Covid-19 tienen más riesgo de desarrollar síntomas graves y muerte, independientemente de la edad y otras comorbilidades, aunque la proporción de casos positivos es similar entre hombres y mujeres, la proporción de hombres que requieren UCI es 1.8 veces mayor y los casos fatales son 1.5 veces mayores⁵³, nuestra serie de datos reportó observaciones similares, la proporción de pacientes que ingresaron

a UCI y de pacientes con desenlaces fatales fue mayor en hombres que en mujeres.

La presencia de enfermedades cardiovasculares y respiratorias es un factor de riesgo que debe ser considerado, dado que las comorbilidades crónicas podrían modificar la magnitud de la respuesta a la agresión viral al amplificar las vías inflamatorias, mediante la pérdida de la protección mediada por ACE2, la disfunción endotelial y el estado protrombótico⁵⁴. En nuestro estudio la proporción de pacientes con algún tipo de enfermedad cardiovascular que ingresó UCI fue significativamente mayor.

Enfermedades como la hipertensión arterial han sido reportadas con una alta tasa de letalidad en asociación con COVID-19, en estudios realizados en China, la tasa de letalidad en esta asociación es del 6%⁵⁴, en nuestro estudio se documentó una fuerte asociación entre ingreso a UCI e HAS, sin embargo, al evaluar riesgo de mortalidad no hubo significancia estadística.

Las personas con diabetes cuentan con varios factores que aumentan el riesgo en Covid-19, algunos estudios muestran que receptores ACE-2 que se encuentran causalmente relacionado con la diabetes, un aumento de los receptores ACE-2 y la expresión de furina puede conducir a una mayor tasa de inflamación pulmonar y niveles más bajos de insulina. En el estudio realizado por Rao y cols. entre 11 y el 58 % de todos los pacientes con COVID -19 padecían diabetes, y se ha informó una tasa de mortalidad del 8 % y un riesgo de ingreso a UCI del 14,2%⁵⁵⁻⁵⁶, en nuestro estudio la proporción de las personas con diabetes que ingresaron a UCI fue menor en comparación con otras enfermedades como EPOC o ERC, sin embargo, si hubo mayor proporción de casos fatales en este grupo de pacientes, aunque sin una diferencia estadística significativa. En cuanto a otros factores como la obesidad que en numerosas cohortes de estudios se ha identificado como un fuerte factor de asociación⁵⁶, nuestro estudio no reportó relación significativa, a diferencia de patologías como ERC y EPOC donde si hubo una fuerte relación entre estas entidades y morbilidad por Covid 19, similar a lo reportado en estudios

como el Liu y colaboradores donde se reportó una incidencia del 50 al 52.3% para EPOC²² y estudios como el Who donde se notificó que la probabilidad de desarrollar una infección grave por SARS-Cov-2 en presencia de ERC es 1,84⁵⁶.

Con relación a la IC, que también es una patología frecuente en pacientes que ingresan a UCI, un estudio de cohortes de 191 pacientes, muestra que la incidencia fue de 23 % en la población global y del 49 % en los pacientes que no sobrevivieron⁴⁶, nuestros hallazgos muestran una prevalencia mucho mayor del 71% en pacientes que ingresan a UCI y del 54% en pacientes que no sobreviven.

Finalmente, ante la presencia de un gran número de pacientes con enfermedades cardiovasculares, la identificación temprana de estas como importantes factores de riesgo para desarrollo de eventos adversos, puede permitir el desarrollo de enfoques más personalizados y específicos para prevenir complicaciones.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Este estudio presentó varias limitaciones, en primer lugar, las enfermedades crónicas de los pacientes ingresados fueron notificadas por el paciente o los familiares, sin contar con un registro previo que confirmara la patología (al ser pacientes en su mayoría externos), esto puede dar lugar a un subregistro o sobre registro de comorbilidades crónicas que pueden modificar la estimación de la fuerza de asociación con los resultados clínicos. En segundo lugar, se trata de un estudio de un solo centro, con una muestra relativamente pequeña, por lo cual no es posible analizar todo el espectro epidemiológico de la enfermedad.

CONCLUSIONES

En nuestro estudio observacional retrospectivo, se logró corroborar los hallazgos documentados en otros estudios, en los cuales los factores de riesgo relacionados con mayor riesgo de ingreso a UCI son edad avanzada, género masculino, comorbilidades como ERC, EPOC, diabetes mellitus, Insuficiencia cardíaca y elevación de biomarcadores como ferritina y dímero D.

En este estudio, los pacientes que presentaron desenlace fatal, tenían una mayor proporción de comorbilidades como Insuficiencia cardíaca, EPOC, enfermedad renal e hipertensión arterial; sin embargo, en el análisis de regresión solamente la EPOC y la ERC, se identificaron como factores de riesgo con una fuerte asociación.

BIBLIOGRAFIA:

1. Drosten C, et al. Identificación de un nuevo coronavirus en pacientes con síndrome respiratorio agudo severo . N Engl J Med. 2003 ;348(20): 1967-1976.
2. Liu F, Liu F, Wang L. COVID-19 and cardiovascular diseases. J Mol Cell Biol. 2021 Jul 6;13(3):161-167.
3. Monchatre-Leroy E, Boué F , Boucher JM , et al. Identificación de coronavirus alfa y beta en especies de vida silvestre en Francia: murciélagos, roedores, conejos y erizos . virus 2017 ;9(12): 364.
4. Yan R, Zhang Y, Li Y, et al. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. Science. 2020;367(6485):1444-1448.
5. Du L., He Y., Zhou Y., et al. (2009). The spike protein of SARS-CoV-a target for vaccine and therapeutic development. Nat. Rev. Microbiol. 7, 226-236.
6. Cui J., Li F., Shi ZL (2019). Origen y evolución de los coronavirus patógenos. Nat. Rev. Microbiol. 17, 181-192.
7. Habas K, Nganwuchu C, Shahzad F, Gopalan R, Haque M, Rahman S, Majumder AA, Nasim T. Resolution of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Expert Rev Anti Infect Ther. 2020 Dec;18(12):1201-1211.
8. Guo Y-R, Cao Q-D, Hong Z-S, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak -an update on the status. Mil Med Res. 2020 March 13;7(1):11.
9. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. _ Fisiopatología de COVID-19: una revisión. Clin Immunol. 2020 ;215: 108427.
10. Singhal T. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). Indian J Pediatr. 2020; 87:281-286.
11. Carfi A, Bernabei R. Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. JAMA. 2020; 324:603-605.
12. Safiabadi S, LeBlanc J, Sadiq Z, Oyewunmi OD, et al. Tools and Techniques for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) /COVID-19 Detection. Clin Microbiol Rev. 2021 May 12;34(3): e00228-20.
13. US Centers for Disease Control and Prevention. 2020. Interim clinical guidance for management of patients with confirmed coronavirus disease (COVID-19), updated December 8, 2020. US Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA.
14. Bhimraj A, Morgan RL. Infectious Diseases Society of America guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. Clin Infect Dis. 2020.
15. Martos-Benítez FD, Soler-Morejón CD, García-Del Barco D. Chronic comorbidities and clinical outcomes in patients with and without COVID-19:

- a large population-based study using national administrative healthcare open data of Mexico. *Intern Emerg Med.* 2021 Sep;16(6):1507-1517.
16. Chen N., Zhou M., Dong X., et al. (2020b). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 395, 507–513.
 17. Romero C.A., Orias M., Weir M.R. (2015). Novel RAAS agonists and antagonists: clinical applications and controversies. *Nat. Rev. Endocrinol.* 11, 242–252.
 18. Crackower M.A., Sarao R., Oudit G.Y., et al. (2002). Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature* 417, 822–828.
 19. Lindpaintner K., Jin M.W., Niedermaier N., et al. (1990). Cardiac angiotensinogen and its local activation in the isolated perfused beating heart. *Circ. Res.* 67, 564-573.
 20. Hamming I., Cooper M.E., Haagmans B.L., et al. (2007). The emerging role of ACE2 in physiology and disease. *J. Pathol.* 212, 1-11.
 21. Voors A.A., Pinto Y.M., Buikema H., et al. (1998). Dual pathway for angiotensin II formation in human internal mammary arteries. *Br. J. Pharmacol.* 125, 1028–1032.
 22. Li Y., Zeng Z., Cao Y., et al. (2016). Angiotensin-converting enzyme 2 prevents lipopolysaccharide-induced rat acute lung injury via suppressing the ERK1/2 and NF- κ B signaling pathways. *Sci. Rep.* 6, 27911.
 23. Keidar S., Kaplan M., Gamliel-Lazarovich A. (2007). ACE2 of the heart: from angiotensin I to angiotensin (1–7). *Cardiovasc. Res.* 73, 463–469.
 24. South A.M., Diz D.I., Chappell M.C. (2020). COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 318, H1084–H1090.
 25. Hafiane A. (2020). SARS-CoV-2 y el sistema cardiovascular. *clin. quim. Acta* 510, 311-316.
 26. Vabret N., Britton G.J., Gruber C., et al. (2020). Immunology of COVID-19: current state of the science. *Immunity* 52, 910–941
 27. Tatsumi T., Matoba S., Kawahara A., et al. (2000). Cytokine-induced nitric oxide production inhibits mitochondrial energy production and impairs contractile function in rat cardiac myocytes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 35, 1338–1346.
 28. Deswal A., Petersen N.J., Feldman A.M., et al. (2001). Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation* 103, 2055–2059.
 29. Orshal J.M., Khalil R.A. (2004). Reduced endothelial NO–cGMP-mediated vascular relaxation and hypertension in IL-6-infused pregnant rats. *Hypertension* 43, 434–444.
 30. Shanmugam G., Narasimhan M., Sakthivel R., et al. (2016). A biphasic effect of TNF- α in regulation of the Keap1/Nrf2 pathway in cardiomyocytes. *Redox Biol.* 9, 77–89.
 31. Zhou F., Yu T., Du R., et al. (2020a). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 395, 1054–1062.

32. Prabhu S.D. (2004). Cytokine-induced modulation of cardiac function. *Circ. Res.* 95, 1140–1153.
33. Dewey M., Siebes M., Kachelrieß M., et al. (2020). Clinical quantitative cardiac imaging for the assessment of myocardial ischaemia. *Nat. Rev. Cardiol.* 17, 427–450.
34. Fried J.A., Ramasubbu K., Bhatt R., et al. (2020). The variety of cardiovascular presentations of COVID-19. *Circulation* 141, 1930–1936.
35. Shi S., Qin M., Shen B., et al. (2020b). Asociación de lesión cardíaca con mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 en Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 5, 802-810.
36. Clerkin K.J., Fried J.A., Raikhelkar J., et al. (2020). COVID-19 and cardiovascular disease. *Circulation* 141, 1648–1655.
37. Zheng Y.Y., Ma Y.T., Zhang J.Y., et al. (2020). COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat. Rev. Cardiol.* 17, 259–260.
38. Lakkireddy D.R., Chung M.K., Gopinathannair R., et al. (2020). Guidance for cardiac electrophysiology during the COVID-19 pandemic from the Heart Rhythm Society COVID-19 Task Force; Electrophysiology Section of the American College of Cardiology; and the Electrocardiography and Arrhythmias Committee of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation* 141, e823–e831.
39. Klok FA, Kruij MJ, van der Meer NJ, Arbous MS, Gommers DA, Kant KM, et al. Incidencia de complicaciones trombóticas en pacientes críticos de UCI con COVID-19. *Tromb Res.* 2020 julio; 191 :145–7.
40. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, Connors JM, Hunt BJ, Iba T, et al. comunicación: orientación clínica sobre el diagnóstico, prevención y tratamiento del tromboembolismo venoso en pacientes hospitalizados con COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020 agosto; 18 ((8)): 1859–65.
41. Giannis D, Ziogas IA, Gianni P. Trastornos de la coagulación en pacientes infectados con coronavirus: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV y lecciones del pasado. *J Clin Virol.* 2020 junio; 127 :104362.
42. Connors JM, Levy JH. COVID-19 y sus implicaciones para la trombosis y la anticoagulación. *Sangre.* 2020 junio; 135 ((23)): 2033–40.
43. Thachil J, Cushman M, Srivastava A. Una propuesta para la estadificación de la coagulopatía por COVID-19. *Investigación y Práctica en Trombosis y Hemotasis.* 2020
44. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Fagot Gandet F, Fafi-Kremer S (2020) Alto riesgo de trombosis en pacientes con infección grave por SARS-CoV-2: un estudio de cohorte prospectivo multicéntrico. *Cuidados Intensivos Med* 46(6):1089–1098. 10.1007/s00134-020-06062-x
45. Kumar A, Parrillo JE, Kumar A. Revisión clínica: depresión miocárdica en sepsis y shock séptico. *Cuidado crítico.* 2002; 6 (6): 500. doi: 10.1186/cc1822.
46. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L (2020) Curso clínico y factores de riesgo de mortalidad de pacientes adultos hospitalizados con COVID- 19 en Wuhan, China: un estudio de

- cohorte retrospectivo. *Lanceta* 395 (10229): 1054–1062. 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
47. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Liu H, Wu Y, Zhang L, Yu Z, Fang M, Yu T, Wang Y (2020) Curso clínico y resultados de pacientes críticos con SARS-CoV-2 neumonía en Wuhan, China: un estudio observacional retrospectivo de un solo centro. *Lancet Respir Med* 8(5):475–481. 10.1016/S2213-2600(20)30079-5
 48. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S., Huang H., Zhang L., Zhou X., Du C., Zhang Y., Song J., Wang S. ., Chao Y., Yang Z., Xu J., Zhou X., Chen D., Xiong W., Xu L., Zhou F., Jiang J., Bai C., Zheng J., Song Y. Riesgo factores asociados con el síndrome de dificultad respiratoria aguda y la muerte en pacientes con neumonía por enfermedad por coronavirus 2019 en Wuhan, China. *Pasante JAMA. Medicina.* 2020
 49. Onder G., Rezza G., Brusaferro S. Tasa de letalidad y características de los pacientes que mueren en relación con COVID-19 en Italia. *JAMA.* 2020; 323 :1775–1776.
 50. Richardson S., Hirsch JS, Narasimhan M., Crawford JM, McGinn T., Davidson KW, Barnaby DP, Becker LB, Chelico JD, Cohen SL, Cookingham J., Coppa K., Diefenbach MA, Dominello AJ, Duer-Hefele J., Falzon L., Gitlin J., Hajizadeh N., Harvin TG, Hirschwerk DA, Kim EJ, Kozel ZM, Marrast LM, Mogavero JN, Osorio GA, Qiu M., Zanos TP 5700 pacientes hospitalizados con COVID-19 en el área de la ciudad de Nueva York. *JAMA.* 2020; 323 :2052–2059. y Northwell, CRC.
 51. Resultados graves de los CDC entre pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) - Estados Unidos, del 12 de febrero al 16 de marzo de 2020. *Morb. Mortal. Semanal. Rep.* 2020; 69 :343–346.
 52. Pirhadi R, Sinai Talaulikar V, Onwude J, et al. Could estrogen protect women from COVID-19? *J Clin Med Res.* 2020;12(10):634–639.
 53. Global Health 5050. Rastreador de datos desagregados por sexo de COVID-19.
 54. Martos-Benítez FD, Soler-Morejón CD, García-Del Barco D. Chronic comorbidities and clinical outcomes in patients with and without COVID-19: a large population-based study using national administrative healthcare open data of Mexico. *Intern Emerg Med.* 2021 Sep;16(6):1507-1517.
 55. Rao S., Lau A., So HC Exploración de enfermedades/rasgos y proteínas sanguíneas relacionadas causalmente con la expresión de ACE2, el supuesto receptor del SARS-CoV-2: un análisis de aleatorización mendeliana destaca la relevancia tentativa de los rasgos relacionados con la diabetes. *Cuidado de la diabetes.* 2020; 2020
 56. Who. 2020. Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected. Geneva, Switzerland: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected). [Accessed 13 March 2020]