



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E  
INVESTIGACIÓN**

**PETRÓLEOS MEXICANOS  
SUBDIRECCIÓN DE SERVICIOS DE SALUD HOSPITAL  
CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD**

**“EVALUACIÓN DE LA ASOCIACIÓN ENTRE CARGA  
VIRAL INICIAL DEL VIRUS SARS-COV-2 EN EL  
HISOPADO NASOFARÍNGEO Y MORTALIDAD EN LOS  
PACIENTES HOSPITALIZADOS CON DIAGNÓSTICO DE  
COVID-19 SEVERO Y DOS O MÁS COMORBILIDADES  
EN EL HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA  
ESPECIALIDAD DE PETRÓLEOS MEXICANOS DE  
AGOSTO DE 2020 A ENERO DE 2021.”**

**TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:  
SAMUEL GOVEA PELÁEZ**

**ASESORES DE TESIS:  
DR. CÉSAR ALEJANDRO ARCE SALINAS  
DR. CÉSAR ARMANDO SIFUENTES CANTÚ**

**CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX. 2022**





Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

## DEDICATORIA

*A mis padres, Elena Guadalupe Peláez Alonso y Samuel Govea Sayavedra, por ser los pilares fundamentales en mi vida personal, académica y profesional.*

*A mi abuela, Estefania Alonso Salgado, por demostrar que el camino para lograr el éxito en las distintas facetas de la vida se logra mediante el trabajo, la perseverancia y la honestidad.*

*A Guillermo Manzano Romero, por su apoyo incondicional y cálida compañía.*

*“A pesar de que mucho se ha perdido, queda mucho. Y aunque no tenemos ahora el vigor que antaño movía la tierra y los cielos, lo que somos, somos. Un espíritu ecuánime de corazones heroicos, debilitados por el tiempo y el destino, pero con una voluntad decidida a combatir, buscar, encontrar, y no ceder.”*

Fragmento del poema “Ulises”, de Lord Alfred Tennyson (traducción al español).

## INDICE

INTRODUCCIÓN	04
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	08
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	09
JUSTIFICACIÓN	09
OBJETIVO	10
OBJETIVO GENERAL	10
OBJETIVOS SECUNDARIOS	10
HIPÓTESIS	10
DISEÑO	11
MATERIAL Y MÉTODOS	11
POBLACIÓN DE ESTUDIO	11
CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN	11
DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO	12
VARIABLES DE ESTUDIO	12
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	14
CONSIDERACIONES ÉTICAS	15
RESULTADOS	15
DISCUSIÓN	19
CONCLUSIONES	20
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	20

## INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019 se documentó un brote de casos de neumonía atípica en la provincia china de Wuhan, en la cual se identificó como agente etiológico un nuevo coronavirus (SARS-CoV-2; este nuevo virus proviene de la familia de coronavirus (SARS-CoV-1, MERS-CoV, entre otros), que provocan infección al tracto respiratorio. <sup>1</sup>

El SARS-COV-2 pertenece a la familia de los *Coronaviridae*. El RNA del virus está compuesto por 29,904 bases nitrogenadas; la envoltura está compuesta por una bicapa lipídica derivada de material celular, mientras que las proteínas estructurales con proteínas pico compuestas por glicoproteínas triméricas que se proyectan desde la envoltura, tales como las proteínas S, M, E y N. El reconocimiento celular por el huésped es el principal mecanismo de infección una vez que la proteína S reconoce y liga al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2, con lo cual se induce la formación de autofagosomas y la inhibición de la fusión de fagosomas y lisosomas, favoreciendo un pH más ácido que contribuye a la maduración del endosoma y por tanto su liberación.<sup>2</sup>

Brevemente, la fisiopatología de la enfermedad consiste en que la infección por SARS-CoV-2 y la destrucción de epitelio pulmonar activa una respuesta local inmune, con reclutamiento de macrófagos y monocitos que liberan citocinas como IL-1 $\beta$ , IL-6, IFN- $\gamma$ , entre otras, con lo cual se promueve el reclutamiento de monocitos y linfocitos B y T (con lo cual se puede explicar la linfopenia sérica encontrada en los pacientes con COVID-19). En algunos casos, se presenta una respuesta inmune desregulada que puede provocar afección pulmonar y sistémica severa, mediada por un panel de citocinas proinflamatorias como IL-2, IL-7, IL-10, factor de necrosis tumoral (TNF), con la posterior liberación de proteasas y especies reactivas de oxígeno, con la consecuente descamación de células alveolares, formación de membranas hialinas y edema pulmonar, con la limitación de la función pulmonar y aumento de la susceptibilidad a infecciones sobreagregadas. En parte, la rápida y severa progresión de la enfermedad está explicada por el síndrome de liberación de citocinas, conocido como tormenta de citocinas, síndrome de activación de macrófagos o linfohistiocitosis

hemofagocítica secundaria, que consiste en un estado proinflamatorio sistémico que puede ocurrir en dichos pacientes y se puede evidenciar por niveles elevados de proteína C reactiva, dímero D, ferritina e IL-6. <sup>3</sup>

La COVID-19 se transmite principalmente a través de microgotas, generando así portadores asintomáticos y sintomáticos; dicha infección puede ser asintomática, con un periodo de incubación de 10 a 14 días; la enfermedad por COVID-19 comprende un amplio espectro de signos y síntomas, como cefalea, rinorrea, faringodinia, tos no productiva, disnea, artralgias, mialgias, evacuaciones diarreicas, manifestaciones dermatológicas, disminución en la saturación de oxígeno, dificultad respiratoria y estertores pulmonares. La frecuencia reportada de síntomas más frecuentes al inicio de la enfermedad, de acuerdo con Huang et al., consiste en: fiebre (98%), tos (76%), manifestaciones musculoesqueléticas (44%), y disnea (55%). La incidencia acumulada a partir de su declaración como pandemia es de 130,422,190 casos, con 2,842,135 muertes hacia fines de mayo de 2021, con una tasa de mortalidad que varía con cada país y región. En México se han reportado 2,247,357 casos, y 203,854 muertes. <sup>4</sup>

Al estratificar a los pacientes acorde a la severidad, hay portadores asintomáticos, pacientes con síntomas leves (81%), pacientes con manifestaciones severas (14%) y que requieren de hospitalización (principalmente el requerimiento de oxígeno suplementario, hasta en un 75%); de este subgrupo, aproximadamente 5% presentan síndrome de insuficiencia respiratoria aguda severa que requieren de cuidados en la unidad de terapia intensiva. El 97.5% de las personas que desarrollan síntomas lo hacen entre los días 10-12 de exposición al virus; los más comunes son fiebre (70-90%), mialgia (15-44%), artralgia (15-31%), cefalea (25%), malestar general (25%), fatiga (38%), tos (60-86%), y disnea (53-80%), con la aparición de los síntomas más severos alrededor de los días 10-14. <sup>5</sup>

De acuerdo con el estudio OpenSAFELY realizado en Reino Unido, en el que se analizaron los datos de 17, 278,392 sujetos, se encontró que los factores de riesgo asociados con mayor mortalidad por la COVID-19 fueron: sexo masculino (HR 1.59; IC 95% 1.53-1.65); edad mayor a 80 años con un

riesgo 20 veces mayor en comparación con pacientes de 50 a 59 años (HR ajustado de 20.60; IC 95% 18.7 a 22.68); obesidad, a partir de un IMC mayor a 30 Kg/m<sup>2</sup>, HR de 1.05 (IC95% 1.0-1.11), hasta 1.92 (IC95% 1.72-2.13) a partir de un IMC de >40 Kg/m<sup>2</sup>; presencia de diabetes mellitus con una HbA1c >5.8 (HR 1.95; IC95% 1.83-2.08); neoplasia de reciente diagnóstico (menos de un año) con un HR 1.72 (IC 95% 1.50-1.96), neoplasia hematológica de reciente diagnóstico (menos de un año), con un HR 2.8 (IC95% 2.08-3.78), enfermedad renal crónica con una tasa de filtrado glomerular menor de 30 ml/min por 1.73 m<sup>2</sup> (HR 2.52; IC95% 2.33-2.72), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, HR 1.63 (IC95% 1.55-1.71).<sup>6</sup> En un estudio de cohorte, que incluyó a 6,4871 pacientes en EUA con COVID-19 durante abril y mayo 2020, la mortalidad intrahospitalaria fue de 20.3%. La mediana de edad fue de 46 años (RIC 33-59 años) para pacientes ambulatorios y 65 (52-77 años) para pacientes hospitalizados, con una mortalidad estimada de 20.3% (en 7,164 pacientes); 5,625 pacientes (15.9%) recibieron manejo avanzado de la vía aérea.<sup>7</sup> Los factores de riesgo asociados con la muerte fueron la edad (más de 80 años vs. 18-34 años, con un OR de 16.2; IC 95% 11.58 a 22.67).<sup>8</sup> Los datos preliminares arrojan que el tratamiento con dexametasona en pacientes que requieren oxígeno suplementario disminuye la mortalidad a 28 días en comparación con el tratamiento estándar (21.6% vs 24.6%, IC95% 0.74-0.92).<sup>9</sup> El diagnóstico se debe realizar de manera sistémica junto con en el interrogatorio, juicio clínico, signos radiológicos y el resultado de la PCR.<sup>10</sup>

### **Técnica de RT-PCR e hisopado nasal**

El diagnóstico se confirma al realizar una prueba PCR para SARS-CoV-2; la tasa reportada de falsos negativos es del 20 a 67%, dependiendo del día de evolución en el que se realice. Las recomendaciones del Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (INDRE)<sup>11</sup> indican que para obtener una muestra de hisopado nasofaríngeo adecuada, se recomienda el uso de equipo de protección personal y la toma de muestra con un hisopo cuya punta sea de un material sintético; colocar al paciente con la cabeza en hiperextensión, introducir el hisopo a través de la fosa nasal en

eje paralelo al paladar, hasta encontrar resistencia evitando rozar los cornetes. El hisopo debe ser rotado en la mucosa nasofaríngea durante 10-15 segundos y retirarlo, y posteriormente introducir dicho hisopo en un tubo con medio de transporte estéril para ser enviado al laboratorio de biología molecular. La reacción de PCR con transcriptasa reversa en el HCSAE se realiza de acuerdo al protocolo internacional de virología de Charité, con amplificación del gen E y comparación con curva estándar que permite el análisis cuantitativo y cualitativo del virus; de acuerdo a este protocolo, esto permite relacionar el umbral de ciclado (Ct) con la carga viral (a menor Ct, mayor carga viral).<sup>12</sup>

### **Carga viral y mortalidad**

Una mayor carga viral está asociada con una mayor severidad de la enfermedad, menor recuento linfocitario y marcadores de inflamación más elevados.<sup>13</sup> La tecnología de la RT-PCR permite estimar la carga viral, que pudiera o no relacionarse con la transmisión del virus y severidad de la enfermedad; hasta este momento, son pocos los estudios que han buscado cuantificar el impacto de la carga viral en los pacientes hospitalizados por COVID-19; los estudios que lo han hecho, se han realizado en pequeños grupos. En el estudio de Fajnzylber et al., se incluyeron a 88 pacientes hospitalizados con COVID-19 a los que se les evaluó la carga viral para SARS-COV-2 mediante hisopado nasofaríngeo (además de esputo, raspado de mucosa orofaríngea y plasma); observaron una asociación con aumento en la severidad de la enfermedad, así como otros marcadores de inflamación (linfopenia, aumento de niveles de proteína C reactiva e IL-6). De los once pacientes que fallecieron, todos tenían una carga viral mayor en la muestra inicial (mediana de carga viral 1.0 vs 2.0 log 10 copias de RNA/ml).<sup>14</sup>

En un estudio de cohorte, realizado por Magleby et al., se estratificaron a 678 pacientes basados en la carga viral inicial, se compararon las características y desenlaces entre tres grupos; se encontró que una carga viral media estaba asociada con un RR de mortalidad intrahospitalaria de 2.52 (IC 95% 1.36-4.67) y RR para requerir ventilación mecánica de 1.53 (IC 95% 0.91-2.60), en



comparación con los casos con baja carga viral. La carga viral elevada se asoció con un RR de mortalidad hospitalaria de 5.06 (IC95% 2.86-8.96) y un RR de requerir ventilación mecánica de 2.15 (IC 95% 1.31-3.53) en comparación con los casos con carga viral baja (ver figuras de curvas de supervivencia). <sup>15</sup>

Pujadas et al. reportaron el papel de la carga viral como un factor predictor independiente de mortalidad en una cohorte de 1,145 pacientes, en la que la carga viral media fue 5.6 log 10 copias por mL ( $\pm 3.0$ ), y la carga viral mediana 6.2 log 10 copias por mL (RIQ 3.0-8.0), la construcción del modelo de riesgos proporcionales de Cox mostró asociación independiente entre carga viral y la mortalidad (HR 1.07; IC 95% 1.03-1.11), con un incremento de 7 puntos porcentuales por cada copia por mililitro. En este estudio, el análisis univariado de supervivencia reveló una diferencia significativa en la probabilidad de supervivencia entre los grupos con una carga viral elevada (definida como mayor a 5.6 log<sub>10</sub> copias por mililitro) en comparación con los que tenían carga viral menor, con una media de seguimiento de trece días y un seguimiento máximo de 67 días. <sup>16</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La pandemia ocasionada por el coronavirus SARS-COV-2 ha provocado al menos 5,878,328 fallecimientos reportados de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud. La enfermedad por COVID-19 comprende un amplio espectro de manifestaciones y al menos tres grados de severidad (leve, sin requerimiento de oxígeno suplementario; severo, con requerimiento de oxígeno suplementario y necesidad de hospitalización; crítico, con requerimiento de ventilación mecánica invasiva y necesidad de hospitalización en la Unidad de Cuidados Intensivos). Hasta el momento se han reportado factores de riesgo que predicen desenlaces adversos en los pacientes con COVID-19 severo como la edad mayor a 65 años, presencia de comorbilidades (principalmente diabetes, hipertensión y obesidad).

Existen diversos estudios que han buscado demostrar la correlación entre el número de copias del virus SARS-COV-2 reportado mediante prueba en cadena de reacción de polimerasa (PCR) cuantitativa y desenlaces adversos en pacientes con COVID-19 severo; sus resultados, sin embargo, son controversiales, ya que algunos han demostrado presentar asociación entre una carga viral elevada y mayor mortalidad (13, 14, 15, 16, 17) y otros grupos de investigación han encontrado que no es un parámetro que contribuya a la predicción de mortalidad en este grupo de pacientes (18, 19, 20, 21).

En el Hospital Central Sur, la prueba PCR que se realiza para detección del virus SARS-COV-2 reporta resultados cualitativos (detectable o no detectable), además de cuantitativos (número de copias del virus, o carga viral).

Se desconoce si existe asociación estadísticamente significativa entre la carga viral de SARS-CoV-2 reportada mediante RT-PCR cuantitativa y la mortalidad en los pacientes con COVID-19 en los pacientes hospitalizados en el Hospital Central Sur de Petróleos Mexicanos entre agosto 2020 y enero 2021.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Existe alguna asociación entre el número de copias de la carga viral del virus SARS-COV-2 y la mortalidad en los pacientes hospitalizados con COVID-19 severo y dos o más comorbilidades en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad?

## **JUSTIFICACIÓN**

Los pacientes hospitalizados con dos o más comorbilidades y COVID-19 severo (es decir, hospitalizados por requerimiento de oxígeno suplementario) pueden presentar una probabilidad de fallecer de hasta 50% durante dicha hospitalización por lo que es de vital importancia definir cuáles

son los factores de riesgo que nos permitan establecer un pronóstico y tomar decisiones terapéuticas con la finalidad de mejorar el mismo.

## **OBJETIVO**

### **Objetivo General**

Describir la asociación entre el número de copias reportado en la carga viral de SARS-CoV-2 obtenida a través de reacción en cadena de polimerasa en hisopado nasofaríngeo y mortalidad a 30 días en pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 y dos o más comorbilidades.

### **Objetivos Secundarios**

- Describir la asociación entre la carga viral de SARS-CoV-2 obtenida a través de reacción en cadena de lapolimerasa en hisopado nasofaríngeo y requerimiento de manejo avanzado de la vía aérea en pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 y dos o más comorbilidades.
- Describir la asociación entre la carga viral de SARS-CoV-2 obtenida a través de reacción en cadena de la polimerasa en hisopado nasofaríngeo y linfopenia en pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 y dos o más comorbilidades.

## **HIPÓTESIS**

**H0.** Los pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 y dos o más comorbilidades que presentan una carga viral >25,000 copias, no presentan una mortalidad a 30 días superior.

**H1.** Los pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 y dos o más comorbilidades que presentan una carga viral >25,000 copias presentan una mortalidad a 30 días superior a 20%.

## **DISEÑO**

Estudio de casos y controles (transversal, analítico, retrospectivo).

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se elaboró un estudio de casos y controles en un hospital de tercer nivel del sistema de salud de Petróleos Mexicanos que actualmente es un centro de referencia para la ciudad de México, estado de México y Puebla.

### **Población de estudio**

La población de estudio se integró por pacientes hospitalizados entre agosto 2020 y enero 2021 con diagnóstico confirmado de COVID-19 por reacción en cadena de lapolimerasa para SARS-COV-2 del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos, mediante muestreo no probabilístico intencional.

### **Criterios de inclusión**

- Pacientes con una edad entre 18 y 99 años, con dos comorbilidades o más (diabetes, hipertensión, obesidad, cardiopatía isquémica o enfermedad pulmonar obstructivo crónica) hospitalizados por COVID-19 severo en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad en el periodo comprendido entre agosto 2020 y enero 2021, con diagnóstico confirmado de enfermedad por COVID-19 por prueba de reacción en cadena de la polimerasa para SARS-COV-2, con reporte de carga viral que incluya el número de copias.

### **Criterios de exclusión**

- Pacientes con una edad entre 18 y 99 años, con menos de dos comorbilidades (diabetes, hipertensión, obesidad, cardiopatía isquémica o enfermedad pulmonar obstructivo crónica) hospitalizados por COVID-19 severo en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad en el

periodo comprendido entre agosto 2020 y enero 2021, con diagnóstico confirmado de enfermedad por COVID-19 por prueba de reacción en cadena de polimerasa para SARS-CoV-2, con reporte de carga viral que incluya el número de copias.

### **Criterios de eliminación**

- Pacientes mayores de 18 años hospitalizados con sospecha de COVID-19 con prueba de reacción en cadena de polimerasa para SARS-CoV-2 no detectable.

### **Descripción del procedimiento**

Se realizó una búsqueda en el expediente electrónico de todos los pacientes que ingresaron al hospital en el periodo de agosto 2020 a enero 2021 con el diagnóstico U07.2 y que tuvieron una prueba de reacción en cadena de la polimerasa para detección de SARS-CoV-2 positiva, para integrar a la población de estudio. Posteriormente se determinó en el expediente electrónico si cada caso o control presentó el desenlace buscado en el objetivo general (muerte durante la hospitalización), además de recolectar los datos demográficos y las características clínicas de los pacientes: comorbilidades previas, síntomas al ingreso, días de estancia intrahospitalaria, variables bioquímicas (carga viral y biometría hemática), requerimiento de ventilación mecánica invasiva y egreso a domicilio con oxígeno suplementario; toda la información se registró en la hoja de recolección de datos.

### **Variables de estudio independientes**

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Edad	Tiempo que ha vivido una persona, medido en años. <sup>22</sup>	Número de años cumplidos según fecha de nacimiento.	Cuantitativa, discreta	Años

Sexo	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer y puede ser masculino o femenino. <sup>23</sup>	Sexo asignado de acuerdo al expediente electrónico.	Cualitativa, nominal.	Femenino Masculino
Tabaquismo activo	Adicción crónica al tabaco. <sup>24</sup>	Consumo actual de tabaco (al menos un cigarro por día).	Cualitativa, nominal.	Presente Ausente
Diabetes	Enfermedad metabólica crónica caracterizada por niveles elevados de glucosa en sangre (o azúcar en sangre). <sup>25</sup>	Diagnóstico previo al ingreso con hemoglobina glucosilada >6.5% o glucosa sérica en ayuno >126 mg/dl.	Cualitativa, nominal.	Presente Ausente
Hipertensión	Enfermedad crónica en la que aumenta la presión con la que el corazón bombea la sangre a las arterias. <sup>26</sup>	Diagnóstico previo al ingreso al presentar cifras tensionales: >140 sistólica, >90 diastólica.	Cualitativa, nominal.	Presente Ausente
Cardiopatía isquémica	Síndrome caracterizado por una disminución del aporte de sangre oxigenada al miocardio que desde un punto de vista estructural, funcional o estructural y funcional afecte el libre flujo de sangre de una o más arterias coronarias epicárdicas o de la microcirculación coronaria. <sup>27</sup>	Diagnóstico previo al ingreso obtenido por coronariografía en el HCSAE.	Cualitativa, nominal.	Presente Ausente
Enfermedad pulmonar obstructivo crónica	Tipo de enfermedad pulmonar que se caracteriza por el daño permanente en los tejidos de los pulmones y que hace difícil la respiración. <sup>28</sup>	Diagnóstico previo al ingreso mediante espirometría con un VEF1 <80% o relación VEF1/CVF <0.7.	Cualitativa, nominal.	Presente Ausente
Obesidad	Acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. <sup>29</sup>	Diagnóstico previo al ingreso al presentar un índice de masa corporal mayor a 30 kg/m <sup>2</sup> .	Cualitativa, nominal.	Presente Ausente

Mortalidad a 30 días	Número de defunciones en cierto grupo de personas en determinado período. <sup>32</sup>	Defunción de paciente hospitalizado por COVID-19 en el HCSAE en los 30 días posterior a su ingreso.	Cualitativa, nominal	Presente Ausente
RT-PCR cuantitativa de SARS-COV-2	Método de laboratorio para detección molecular que detecta la presencia de material genético específico del virus SARS-CoV-2. <sup>30</sup>	Umbral de ciclado para obtener carga viral obtenido mediante hisopado nasofaríngeo al ingreso en pacientes hospitalizados por COVID-19 severo.	Cualitativa, continua.	Elevada Baja
Gravedad de COVID-19	Severidad de los síntomas provocados por COVID-19. <sup>11</sup>	Leve: sin requerimiento de oxígeno suplementario. Severo: con requerimiento de oxígeno suplementario. Severo: con requerimiento de ventilación mecánica invasiva.	Cualitativa, nominal.	Leve Severo Crítico
Linfopenia	Afección por la que hay un número más bajo que lo normal de linfocitos en la sangre. <sup>31</sup>	Cuenta total absoluta de linfocitos <1000 células.	Cualitativa, nominal.	Presente Ausente

### Variables de estudio dependientes

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Mortalidad a 30 días	Número de defunciones en cierto grupo de personas en determinado período. <sup>32</sup>	Defunción de paciente hospitalizado por COVID-19 en el HCSAE en los 30 días posterior a su ingreso.	Cualitativa, nominal	Presente Ausente

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se llevó a cabo la comparación de dos grupos de pacientes: defunciones y sobrevivientes. Las variables fueron comparadas entre ambos grupos; la prueba U de Mann-Whitney fue utilizada para comparar variables continuas mientras que la prueba exacta de Fisher fue utilizada para comparar proporciones.

Todas las diferencias fueron consideradas significativas cuando  $p < 0.05$ . Debido a la gran

variabilidad de la carga viral en ambos grupos se decidió comparar cuartiles entre ambos; las variables significativas en el análisis univariado fueron incluidas en un modelo de regresión logística para la comparación multivariada.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

En apego a las normas éticas de la declaración de Helsinki y al artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la participación de los pacientes en este estudio conlleva un tipo de riesgo: No conlleva un riesgo, por lo que no requiere de consentimiento informado. La confidencialidad de los datos personales de los pacientes está protegida mediante la asignación de un código numérico a los pacientes por número de caso en la base de datos a partir de su recolección.

## **RESULTADOS**

Un total de 449 pacientes hospitalizados con COVID-19 severo fueron incluidos desde agosto del 2020 a enero del 2021; 192 pacientes fueron mujeres (42.8%) y 257 fueron hombres (57.2%), con una media de edad de  $6.23 \pm 14.5$  años. Se encontraron los siguientes factores de riesgo en esta población: 211 (47%) presentaban una presión arterial elevada, 173 (38.5%) eran portadores de diabetes tipo 2, 197 (43.9%) presentaban sobrepeso, con un índice de masa corporal de 25 a 29.9 kg/m<sup>2</sup>, y 170 (37.9%) obesidad, con un índice de masa corporal superior a 30 kg/m<sup>2</sup>; 54 pacientes eran fumadores activos (12%), 18 (4%) tenían antecedente de cardiopatía isquémica. Los pacientes con antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica fueron 12 (2.7%) mientras que 8 (1.8%) eran usuarios de oxígeno suplementario en domicilio. Las diferencias entre los pacientes que fallecieron y los sobrevivientes se resumen en la tabla 1.

Al ingreso, la población presentó los siguientes síntomas: el 98% presentó hipoxemia (con una oximetría de pulso menor al 90%), 94% presentó disnea y taquipnea; 74% se manifestó con tos, 58% presentó cefalea, y 26% manifestó dolor muscular y/o articular (tabla 1).



Con respecto a la carga viral obtenida por hisopado nasofaríngeo al ingreso, 112 pacientes fueron clasificados en el cuartil 1 (<1088 copias), 114 pacientes en el cuartil 2 (>1088 a 25,648 copias), 111 pacientes en el cuartil 3 (>25,648 copias - 303-483 copias) y 112 pacientes en el cuartil 4 (>303, 483 copias).

Los pacientes que fallecieron presentaron una carga viral mayor al ingreso, con una media de 70,808 copias en comparación con el grupo de sobrevivientes con una media de 15,339 copias ( $p < 0.01$ ). Así mismo, el 61.8% de los pacientes en el grupo de las defunciones presentaban una carga viral >25,000 copias en comparación con 45% del grupo de los sobrevivientes ( $p = 0.02$ ). Así mismo, el grupo de defunciones presentó un índice neutrófilo-linfocito mayor en comparación con el grupo de sobrevivientes. (Tabla 2).

Después del análisis de regresión logística multivariada, la edad y linfopenia fueron parámetros que se encontraron asociados de manera independiente con mortalidad, con una razón de momios (RM) de 1.05 y 2.5 ( $p < 0.01$ ) respectivamente. Adicionalmente, una carga viral elevada (>25,000 copias) también se asoció de manera independiente con mortalidad en esta población, con una RM 1.69 (1.04-2.72), ( $p = 0.03$ ), (tabla 3).

<b>Tabla 1. Características demográficas.</b>				
		<b>Defunciones</b>	<b>Sobrevivientes</b>	<b>p</b>
	n = 449	n = 131 (29.1%)	n = 318 (70.8%)	
<b>Edad (DE)</b>	62.3 (± 14.5)	73 (± 45)	59 (± 14)	0.001
<b>Mujeres</b>	192 (42.8%)	51 (38.0%)	141 (44.0%)	0.34
<b>Hombres</b>	257 (57.2%)	80 (61.0%)	177 (55.0%)	
<b>Tabaquismo activo</b>	54 (12.0%)	14 (10.6%)	40 (12.57%)	0.63

<b>Diabetes tipo 2</b>	173 (38.5%)	62 (47.3%)	111 (34.9%)	0.01
<b>Hipertensión</b>	211 (47.0%)	84 (64.0%)	127 (39.9%)	<0.01
<b>Cardiopatía isquémica</b>	18 (4.0%)	6 (4.5%)	12 (3.77%)	0.79
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	28.5 (25.9-31.7)	29 (± 5.2)	29 (± 4.7)	0.8
<b>Obesidad (IMC &gt;30)</b>	170 (37.9%)	46 (35.11%)	124 (38.99%)	0.45
<b>EPOC</b>	12 (2.7%)	7 (5.3%)	5 (1.57%)	0.04
<b>Uso previo de oxígeno</b>	8 (1.8%)	3 (2.29%)	5 (1.57%)	0.69
<b>Síntomas al inicio</b>				
<b>Tos</b>	334 (74.4%)	94 (71.7%)	240 (75.47%)	0.40
<b>Fiebre</b>	243 (54.1%)	71 (54.9%)	172 (54.0%)	1.0
<b>Diarrea</b>	43 (9.6%)	16 (12.2%)	27 (8.49%)	0.22
<b>Mialgias</b>	117 (26.1%)	33 (25.1%)	84 (26.4%)	0.81
<b>Artralgias</b>	113 (25.2%)	31 (23.6%)	82 (25.7%)	0.72
<b>Cefalea</b>	261 (58.1%)	50 (38.1%)	138 (43.3%)	0.34
<b>Disnea</b>	415 (92.4%)	126 (96.1%)	289 (90.8%)	0.07
<b>Hipoxemia</b>	438 (97.6%)	130 (99.2%)	308 (96.8%)	0.18

**Tabla 2. Análisis de regresión logística univariado**

		<b>Defunciones</b> n = 131 (29.2%)	<b>Sobrevivientes</b> n = 318 (70.8%)	<b>p</b>
<b>Carga viral</b>	25,648 (1088-303,483)	70,808 (4,677-465,077)	15,339 (841-297,174)	0.006
<b>Carga viral &gt;25000 (percentil 50)</b>	50.3%	81 (61.8%)	145 (45%)	0.02
<b>E s t a n c i a intra-hospitalaria (días)</b>	10 (7-15)	11 (6-19)	10 (7-14)	0.70
<b>Posición prono</b>	77 (17%)	51 (38%)	26 (8.17%)	<0.01
<b>Escala de severidad Brescia</b>		1: 9 (2.83%) 2: 271 (85%) 3: 38 (11.9%)	1: 0 (0%) 2: 15 (11.4%) 3: 116 (88.5%)	
<b>Tratamiento con dexametasona</b>	429 (95.5%)	130 (99.2%)	299 (94.0%)	0.01
<b>Egreso a domicilio con oxígeno suplementario</b>	186 (42%)	NA	186 (58.1%)	
<b>Linfopenia</b>	317 (70.6%)	112 (85.4%)	205 (64.5%)	0.01
<b>Neutrófilos absolutos (±SD)</b>	7.2 (± 4.4)	9.0(± 5.4)	6.5 (± 3.6)	<0.001
<b>Linfocitos absolutos (±SD)</b>	1.09 (± 0.8)	0.86 (±0.7)	1.1 (± 0.9)	<0.001
<b>Índice neutrófilo- linfocito (INL)</b>	6.7 (3.5 -12)	10(6-16)	5.6 (2.9-9.9)	<0.001
<b>Requerimiento de ventilación mecánica invasiva</b>	74 (16%)	49 (37.4%)	25 (7.8%)	0.001
<b>Días con síntomas previos a la hospitalización</b>	7 (4-10)	6 (4-8)	7 (4-10)	0.055
<b>&gt;2 comorbilidades</b>	175 (39%)	65 (46%)	110 (34%)	0.004

<b>Tabla 3. Análisis de regresión logística multivariada de predictores de mortalidad intrahospitalaria</b>			
<b>Variable</b>	<b>RM</b>	<b>IC 95%</b>	<b>Valor p</b>
<b>Linfopenia</b>	2.51	1.4 - 4.4	<0.01
<b>Edad</b>	1.05	1.03 - 1.07	<0.01
<b>Carga viral &gt;25 000 copias</b>	1.62	1.04 - 2.63	0.04

## **DISCUSIÓN**

La evaluación y análisis del impacto de la carga viral cuantitativa y la mortalidad en pacientes con COVID-19 ha arrojado resultados controversiales. Numerosos autores (Fajnzyber et al., Tanner et al.) han demostrado que una carga viral elevada efectivamente se ha asociado con una mayor severidad y mayor riesgo de mortalidad, mientras que en el análisis estadístico llevado a cabo por (Carrasquer et al.) una carga viral elevada no ha tenido una asociación estadísticamente significativa con mortalidad. Lo que estos estudios tienen en común es el ajuste de su análisis considerando factores de riesgo modificables y no modificables tales como sexo, edad y comorbilidades.

El objetivo de este estudio fue determinar si una carga viral elevada al ingreso en los pacientes hospitalizados con COVID-19 severo se encontraba asociado a un mayor riesgo de mortalidad. De acuerdo con reportes previos, nuestros resultados arrojaron una mayor prevalencia de factores de riesgo conocidos como diabetes, hipertensión, y edad entre ambos grupos; es de llamar la atención que no se evidenció ninguna diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en la prevalencia de obesidad y el índice de masa corporal. Los síntomas reportados al ingreso también fueron similares a reportes previos, sin diferencia entre los grupos. Los pacientes en el grupo de defunciones presentaron diferencias clínicas, bioquímicas y en el tratamiento en comparación con los sobrevivientes, tales como linfopenia, un mayor índice neutrófilo linfocito, mayor requerimiento de ventilación mecánica invasiva, posición prono, y administración de esteroide parenteral.

Consideramos que estos hallazgos están relacionados a un curso de la enfermedad más severo que

finalmente culmina en la muerte.

No se encontró diferencia entre ambos grupos con relación al tiempo de inicio de síntomas al ingreso hospitalario; nos fue posible identificar una carga viral mayor al ingreso en el grupo de pacientes que fallecieron, por lo cual decidimos llevar a cabo un análisis de regresión logística multivariada de los factores de riesgo para mortalidad intrahospitalaria en el cual la edad, una carga viral >25,000 copias y linfopenia se encontraron asociados independientemente con un mayor riesgo de mortalidad. La linfopenia es el factor de riesgo con un mayor grado de asociación.

La carga viral de los individuos con infección por SARS-CoV-2 se ha asociada con una capacidad disminuida de generar anticuerpos en pacientes críticos, por lo tanto la determinación cuantitativa de la carga viral podría tener significancia clínica en los desenlaces de los pacientes hospitalizados con COVID-19.

La determinación de los factores de riesgo de los pacientes con COVID-19 permite al médico tratante estratificar el riesgo de presentar desenlaces adversos y tomar decisiones terapéuticas en el momento apropiado. Con base en estos resultados, hemos encontrado que la carga viral elevada es un predictor independiente de mortalidad en el contexto de pacientes hospitalizados con COVID-19, mientras que su utilidad en el contexto del paciente ambulatorio es aún controversial.

## **CONCLUSIONES**

La detección de factores de riesgo en pacientes con COVID-19 severo tales como las comorbilidades, edad y carga viral nos permite estratificar a los pacientes en grupos de alto riesgo; la carga viral elevada, linfopenia y edad están asociadas a un mayor riesgo de mortalidad intrahospitalaria.

## **REFERENCIAS**

1. Westblade et al. SARS-COV-2 Viral Load Predicts Mortality in Patients with and without cancer who are hospitalized with COVID-19. Cancer Cell 2020; 38,661-671.

2. Fajnzylber. SARS-CoV-2 viral load is associated with increased disease severity and mortality. *Nature Communications*. 2020; 11:5493
3. Magleby et al. Impact of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Load on Risk of Intubation and Mortality Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clinical Infectious Diseases* (2020) 1-9.
4. Pujadas et al. SARS-CoV-2 viral load predicts COVID-19 mortality. *The Lancet Respiratory Medicine* (2020), 8; 70.
5. Argyropoulos et al. Association of Initial Viral Load in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Patients with Outcome and Symptoms. *Am J Pathol*. 2020 Sep; 190(9): 1881–1887.
6. Abdulrahman et al. COVID-19 viral load not associated with disease severity: findings from a retrospective cohort study. *BMC Infectious Diseases* (2021) 21:688
7. Knudtzen et al. SARS-CoV-2 viral load as a predictor for disease severity in outpatients and hospitalised patients with COVID-19: A prospective cohort study. *PLoS ONE* (2021), 16(10): e0258421
8. Alacam et al. Association of initial viral load of SARS-CoV-2 with clinical progression and mortality in hospitalized patients with COVID-19. *EJMI*. 2021; 5(3): 374-379
9. Poonam et al. Correlation of SARS-CoV-2 Viral Load in Different Population Subsets. A Study from a Tertiary Care North Indian Hospital. *Int J App Basic Med Res* 2021;11:182-7
10. Huang et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020; (325), 497-506
11. Wiersinga et al. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)A Review. *JAMA*. 2020; (8), 782-793.
12. Zirui et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews Immunology*. 2020; (20), 363-374.
13. World Health Organization. (2021). WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Junio 2021.,

de World Health Organization Sitio web: (<https://covid19.who.int/>)

14. Hu et al. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology* (2021) 19, 141–154
15. Williamson et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* (2020); (584), 430-436.
16. Rosenthal et al. Risk Factors Associated With In-Hospital Mortality in a US National Sample of Patients With COVID-19. *Jama Network Open*, 2020. (3); 12.
17. Albitar et al. Risk factors for mortality among COVID-19 patients. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020. (166).
18. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384:693-704
19. Gautret et al. Natural history of COVID-19 and therapeutic options. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2020; (16), 1159-1884.
20. Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos. (2020). Procedimientos Básicos en la Toma de Muestras Biológicas para Diagnóstico. Junio 2020., de Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos Sitio web: [http://www.cenaprece.salud.gob.mx/programas/interior/emergencias/descargas/pdf/procedimientos\\_basicos\\_toma\\_muestras\\_finales.pdf](http://www.cenaprece.salud.gob.mx/programas/interior/emergencias/descargas/pdf/procedimientos_basicos_toma_muestras_finales.pdf)
21. Corman et al. (2020). Diagnostic detection of 2019-nCoV by real-time RT-PCR. Juno 2021., de World Health Organization. Sitio web: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/protocol-v2-1.pdf>
22. Real Academia Española. (s.f.). Edad. En *Diccionario de la lengua española*. Recuperado de: <https://dle.rae.es/edad>
23. Real Academia Española. (s.f.). Sexo. En *Diccionario de la lengua española*. Recuperado de: <https://dle.rae.es/sexo>
24. Real Academia Española. (s.f.). Tabaquismo. En *Diccionario de la lengua española*. Recuperado de: <https://dle.rae.es/tabaquismo>

25. Organización Panamericana de la Salud. Diabetes. (2021). Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/diabetes>
26. Organización Mundial de la Salud. Hipertensión. (2021). <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>
27. Motalescot et al. Guía de Práctica Clínica de la ESC 2013 sobre diagnóstico y tratamiento de la cardiopatía isquémica estable. Artículo especial / Rev Esp Cardiol. 2014;67(2):135.e1-e81.
28. National Cancer Institute at the National Institutes of Health. Chronic Obstructive Pulmonary Disease, in Dictionary of Cancer Terms. <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/epoc>
29. Organización Mundial de la Salud. Obesidad. (2021) Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
30. National Cancer Institute at the National Institutes of Health. RT-PCR, in Dictionary of Cancer Terms. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/rt-pcr>
31. National Cancer Institute at the National Institutes of Health. Lymphopenia, in Dictionary of Cancer Terms. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/lymphopenia>
32. National Cancer Institute at the National Institutes of Health. Mortality, in Dictionary of Cancer Terms. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/mortality>