



Universidad Nacional Autónoma de México  
Facultad de medicina  
División de posgrado e investigación



Instituto Mexicano del Seguro Social  
Hospital General Regional No. 1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez  
Navarro”  
División de Estudios de Posgrado e Investigación  
Servicio de Medicina Interna

**TITULO:**

“Mortalidad en los pacientes con manifestaciones gastrointestinales  
con COVID-19, versus pacientes con presencia únicamente de  
síntomas respiratorios del hospital “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez  
Navarro del 2020 al 2021”

**TESIS**

Para obtener el título de especialista en Medicina Interna

**Presenta:**

Dra. Portillo Piña Jennifer  
Adscripción hospital general regional no.1 “Carlos Mac Gregor  
Sánchez Navarro”

TUTOR: Dr. Lozano Patiño Fernando  
Médico Especialista en Medicina Interna Adscripción: Hospital General  
Regional No. 1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, 2024



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.

## Agradecimientos

Querida familia:

Quiero tomar un momento para expresar mi más profundo agradecimiento a cada uno de ustedes. Han sido mi apoyo incondicional a lo largo de los años y no puedo imaginar mi vida sin ustedes.

Agradezco a mis padres por darme la vida y por todo el amor y sacrificio que han puesto en criarme. Su dedicación y apoyo constante me han dado la fuerza y la confianza para enfrentar cualquier desafío que se presente en mi camino.

Gracias a mis hermanos, quienes han sido mis amigos y confidentes. Han estado a mi lado en los momentos buenos y malos, brindándome su amor y aliento cuando más lo necesitaba. Su presencia en mi vida ha sido un regalo invaluable.

En resumen, quiero agradecerles a todos ustedes por ser mi familia. Han estado ahí para celebrar mis éxitos, secar mis lágrimas y brindarme su amor incondicional. Su apoyo y aliento han sido fundamentales en mi vida y siempre estaré agradecida.

Con todo mi amor y gratitud.

Jenny



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud 3609.  
H GRAL ZONA 1 Carlos Mc Gregor

Registro COFEPRIS 13 CI 09 014 189

Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 016 2017061

FECHA Martes, 16 de enero de 2024

Licenciado (a) **FERNANDO LOZANO PATIÑO**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título "**Mortalidad en los pacientes con manifestaciones gastrointestinales con COVID-19, versus pacientes con presencia únicamente de síntomas respiratorios del hospital "Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro del 2020 al 2021"**" que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2024-3609-006

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

ATENTAMENTE

**Maestro (a) arturo hernandez paniagua**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3609

Imprimir

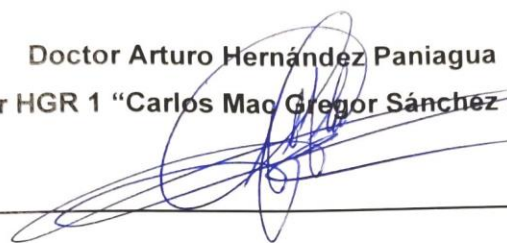
**IMSS**  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

"Mortalidad en los pacientes con manifestaciones gastrointestinales con COVID-19,  
versus pacientes con presencia únicamente de síntomas respiratorios del hospital  
"Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro del 2020 al 2021"

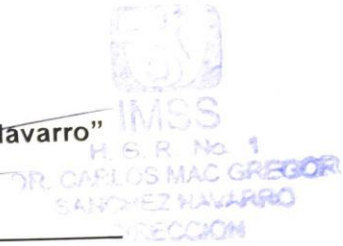
Número de Registro Institucional: R-2024-3609-006

### HOJA DE RECOLECCION DE FIRMAS


**Doctor Arturo Hernández Paniagua**  
Director HGR 1 "Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro"



---

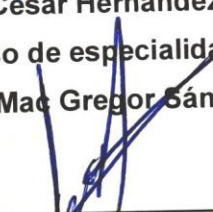


**Doctora María Magdalena Cavazos Quero**  
Coordinador clínico de investigación y educación en salud  
HGR 1 "Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro"



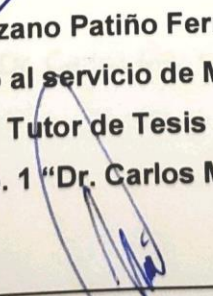
---

**Doctor César Hernández Pérez**  
Profesor titular del curso de especialidad en medicina interna  
HGR 1 "Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro"



---

**Dr. Lozano Patiño Fernando**  
Médico adscrito al servicio de Medicina Interna  
Tutor de Tesis  
Hospital General Regional No. 1 "Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro"



---

## 1. Datos de identificación de los investigadores

### **Investigador principal:**

Portillo Piña Jennifer

Médico Residente del Curso de Especialización en Medicina interna.

Matrícula: 97376103

### **Lugar de trabajo:**

Hospital General Regional No.1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”, servicio de medicina interna

### **Contacto:**

Teléfono: 5525719625.

Correo electrónico: [jeny\\_winy@hotmail.com](mailto:jeny_winy@hotmail.com)

### **Investigador responsable:**

Fernando Lozano Patiño

Médico No familiar, Medicina Interna

Matrícula: 99386445

### **Lugar de Trabajo:**

Hospital General Regional No.1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”, servicio de medicina interna

### **Contacto:**

Teléfono: 5521492735

Correo electrónico: [fernandolozano1@live.com.mx](mailto:fernandolozano1@live.com.mx)

## 2. Índice

1. Datos de identificación de los investigadores .....	5
2. Índice .....	6
3. Acrónimos y abreviaturas .....	8
4. Resumen .....	9
5. Marco teórico .....	11
5.1 Introducción .....	11
5.2 Taxonomía del SARS CoV-2 .....	11
5.3 Estructura del virus .....	12
5.4 Patogenia general de la infección por SARS CoV-2.....	12
5.5 Etapas de la infección por SARS-CoV-2.....	13
5.9 Implicaciones pronósticas de la diarrea en COVID-19.....	17
5.10 Antecedentes de estudios sobre mortalidad en los pacientes con COVID-19 con manifestaciones gastrointestinales .....	17
6. Justificación .....	23
7. Planteamiento del problema .....	25
7.1 Pregunta de investigación:.....	26
8. Objetivos.....	27
8.1 Objetivo general.....	27
8.2 Objetivos específicos .....	27
9. Hipótesis.....	28
9.1 Del objetivo general .....	28
9.2 De los objetivos específicos.....	28
10. Material y métodos .....	30

10.6	Criterios de selección.....	31
10.7	Tamaño de la muestra .....	33
10.8	Tabla de variables.....	34
11.	Análisis estadístico .....	39
11.1	Maniobras para evitar y controlar sesgos.....	39
12.	Consideraciones éticas. ....	41
13.	Declaración de no tener conflictos de interés .....	43
14.	Recursos, financiamiento y factibilidad.....	44
15.	Resultados.....	45
16.	Discusión.....	53
17.	Conclusiones.....	54
18.	Anexos .....	55
19.1	Carta de no inconveniente.....	57
19.2	Cronograma de actividades.....	58
20.	Referencias bibliográficas.....	61



### 3. Acrónimos y abreviaturas

Coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo	SARS-CoV-2
Organización Mundial de la Salud	OMS
COVID-19	Enfermedad por coronavirus 2019
Enzima Convertidora de Angiotensina	ACE2
Angiotensina-2	AT2

#### 4. Resumen

**“Mortalidad en los pacientes con manifestaciones gastrointestinales con COVID-19, versus pacientes con presencia únicamente de síntomas respiratorios del hospital “DR. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro del 2020 al 2021”**

Portillo Piña Jennifer<sup>1</sup>

Lozano Patiño Fernando <sup>2</sup>

1. Médico Residente de cuarto año de Medicina Interna

2. Medico de base del servicio de medicina interna

**Antecedentes:** El SARS-CoV-2 es un nuevo virus que cuyo origen data en el 2019 en Wuhan, China. Pertenece a la familia de los coronavirus y ha producido un brote de infección respiratoria aguda, cuya presentación clínica principal puede variar desde síntomas respiratorios leves hasta casos de neumonía grave y sepsis. El SARS-CoV otro coronavirus previamente conocido usa la enzima convertidora de angiotensina II (ECAII) como receptor para su entrada e infección en el organismo, cuyo mecanismo es el mismo propuesto para el SARS-CoV-2, lo cual produce la presencia de síntomas gastrointestinales. Un análisis de síntomas basado en la gravedad de COVID-19 mostró un mayor porcentaje de diarrea en pacientes con enfermedad grave en comparación con aquellos con enfermedad no grave (5,8 % frente a 3,5 %, respectivamente), lo que sugiere una asociación entre la presencia de síntomas y la gravedad de la enfermedad.

**Objetivo:** Evaluar si las manifestaciones gastrointestinales se asocian a mayor mortalidad versus las manifestaciones respiratorias en los pacientes con infección por SARS COV2.

**Material y métodos:** estudio observacional retrospectivo, de casos y controles, Con grupo control: se evaluará la mortalidad asociada a manifestaciones gastrointestinales en los pacientes versus pacientes con presencia únicamente de síntomas respiratorios. Ambos grupos con diagnóstico de COVID-19 confirmado.

**Resultados:** Se llevó a cabo un análisis estadístico de 294 pacientes, de los cuales se observó que el 38.8% presentó algún síntoma gastrointestinal, como anorexia, náuseas, vómito, diarrea o dolor abdominal. Se reportaron 101 defunciones, y de estas, 44 pacientes presentaron síntomas gastrointestinales, lo que representa un 43.6% en comparación con el 56.4% de defunciones en pacientes que solo presentaron síntomas respiratorios. Dentro del grupo de pacientes con síntomas gastrointestinales, el 38.6% falleció debido a la infección por COVID-19, mientras que el 61.4% fue dado de alta por mejoría. Sin embargo, al analizar los datos, no se encontró una asociación significativa entre la presencia de síntomas digestivos y la mortalidad causada por esta enfermedad ( $p=0.223$ ).

**Conclusiones:** No se encontró una asociación significativa entre la presencia de síntomas digestivos y la mortalidad por COVID-19. Es importante realizar más investigaciones para comprender mejor la relación entre los síntomas gastrointestinales y la gravedad de la enfermedad.

**Recursos:** Investigador principal y asesor, instalaciones y servicios del hospital, computadora, impresora y sistema electrónico de laboratorios.

**Experiencia del grupo:** El servicio de Medicina Interna del hospital general regional No. 1 Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro cuenta con experiencia suficiente en investigación clínica, diagnóstico y tratamiento de estos pacientes.

**Palabras clave:** SARS-CoV-2, manifestaciones gastrointestinales, infección respiratoria aguda, enfermedad grave, mortalidad.

**Tiempo a desarrollarse:** 10 meses, de enero a octubre de 2023.

## 5. Marco teórico

### 6.1 Introducción

A fines de diciembre de 2019, se detectaron varios casos de neumonía de etiología desconocida en Wuhan, provincia china de Hubei. Tras ello, en enero del 2020, las autoridades chinas dieron a conocer que el agente causal de aquellos casos había sido identificado como un nuevo virus, perteneciente a la familia de los coronavirus.

Una vez que se publicó la secuencia completa del genoma del virus, se identificaron las estructuras de varias proteínas que lo conformaban. Posteriormente, el Comité Internacional de Taxonomía de Virus designó al nuevo agente como “coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo”, SARS-CoV-2, por sus siglas en inglés. De este modo, en febrero del 2020 la OMS propuso el acrónimo de COVID-19 para designar a la enfermedad por coronavirus 2019.<sup>1</sup> El 11 de marzo de 2020 esta enfermedad fue declarada pandemia.<sup>2</sup>

Desde antes se sabía que todos los coronavirus humanos probablemente tienen un ancestro común, usan reservorios naturales o intermediarios en animales y tienen la capacidad de cruzar la barrera entre especie.<sup>3</sup>

### 6.2 Taxonomía del SARS CoV-2

El SARS CoV-2 ha sido clasificado dentro del siguiente linaje:<sup>4</sup>

Superreino: virus.	Suborden: <i>cornidovirinae</i> .
Clado: <i>riboviria</i> .	Familia: <i>coronaviridae</i>
Reino: <i>Orthonavirae</i>	Subfamilia: <i>Orthocoronavirinae</i> .
Philo: <i>pisuviricota</i> .	Género: <i>betacoronavirus</i>
Clase: <i>pisoniviricetes</i> .	Subgénero: <i>sarbecovirus</i> .
Orden: <i>nidovirales</i> .	Especie: Coronavirus relacionado con el síndrome respiratorio agudo severo.

Previamente, se conocían coronavirus humanos endémicos como los alfacoronavirus 229E y NL63 y lo betacoronavirus OC43 y HKU1 que pueden causar enfermedades de tipo influenza o neumonía en humanos. Sin embargo, solo se sabía de dos coronavirus zoonóticos emergentes que causaban enfermedades graves en humanos: el coronavirus del Síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV) en 2002---2003 y el coronavirus del Síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV). En 2020 se agregó el tercero: SARS CoV-2.

### **6.3 Estructura del virus**

Bajo el microscopio electrónico los coronavirus se observan con una estructura parecida a una corona. Son virus envueltos, con un diámetro aproximado de 125 nm, genoma ARN de cadena simple, sentido positivo. Se considera el genoma más grande de los virus ARN con un tamaño de 26-32 kilobases, codifica cuatro proteínas estructurales y otras 16 proteínas no estructurales que participan en la transcripción y replicación viral como es la helicasa y la ARN polimerasa dependiente de ARN.<sup>3</sup>

Está compuesto por una secuencia de cola 5'-líder-UTRs-replicasa-S-E-M-N-3' UTR-poly-A y se caracteriza por la presencia de un número variable (6 a 12) de lectura abierta marcos (ORF) entre genes conservados (ORF1ab, S, E, M y N). Los genes S, M, E y N ubicados en los ORF 10 y 11 codifican las cuatro proteínas estructurales: una proteína de espiga (S), una proteína de membrana (M), una proteína de envoltura (E) y una proteína de nucleocápside (N), que son responsables de la replicación y propagación viral.<sup>5</sup>

### **6.4 Patogenia general de la infección por SARS CoV-2**

El SARS-CoV-2 utiliza el receptor Enzima Convertidora de Angiotensina (ACE2) como el SARS-CoV original para facilitar la entrada viral en las células diana, lo que conduce a la regulación a la baja de estos receptores y al aumento de la producción de angiotensina-2 (AT2). El aumento de la producción de AT2 aumenta potencialmente la permeabilidad vascular pulmonar y puede ocasionar lesión pulmonar. Aproximadamente el 83% de los receptores ACE2 se expresan en la superficie luminal de las células epiteliales alveolares de tipo II, lo que las convierte en los principales reservorios de la invasión viral. Además, la disfunción multiorgánica observada en los pacientes infectados puede atribuirse a la amplia

distribución de los receptores ACE2 en tejidos extrapulmonares, como el corazón, los riñones, el endotelio y el intestino.<sup>5, 6</sup>

### **6.5 Etapas de la infección por SARS-CoV-2**

Se han caracterizado dos fases en esta enfermedad, una temprana y la otra, tardía. La fase temprana o viral, poco después de la infección se caracteriza por una carga viral elevada y una actividad inflamatoria reducida, con muy pocos o nulos síntomas, que también puede asociarse a enfermedades gastrointestinales. Además, se ha reportado que los pacientes con COVID-19 que tenían los niveles más altos de carga viral al comienzo de la infección, luego disminuyeron con el tiempo, lo cual podría explicar la rápida propagación de la enfermedad.<sup>7</sup> Una persona es más contagiosa en la fase inicial cuando la sintomatología de la enfermedad no se manifiesta con síntomas respiratorios, sin embargo, la transmisión presintomática puede jugar un papel importante.

Durante la fase progresiva o tardía de la infección, las personas con COVID-19 positivo desarrollan los síntomas más graves, como problemas respiratorios y fiebre. Las células inmunitarias como los neutrófilos, los monocitos infiltrantes y los macrófagos producen citoquinas inflamatorias y especies reactivas de oxígeno. Además, las manifestaciones respiratorias como tos, producción de esputo y dificultad para respirar han sido los síntomas más comunes, después de la fiebre o la neumonía. En un estudio con 102 pacientes con COVID-19, los niveles séricos de citocinas como la interleucina (IL)-6 y la IL-10 fueron indicadores de la gravedad de la enfermedad, lo cual demostró que los altos niveles de citocinas proinflamatorias se asociaron con un desarrollo más grave de la enfermedad.<sup>8</sup> Algunos pacientes con COVID-19 tuvieron complicaciones graves, incluido el síndrome de dificultad respiratoria aguda, afecciones cardiovasculares, síndromes de disfunción de múltiples órganos o shock séptico. Estas complicaciones se han relacionado con la liberación de citoquinas y la hiperinflamación o “síndrome de tormenta de citoquinas”.<sup>9</sup>

### **6.6 Patogenia de la diarrea asociada al SARS-CoV**

Como se ha mencionado anteriormente, el SARS-CoV usa como receptor del organismo humano el ACE2 y, además se vale de la proteasa transmembrana de serina 2

(TMPRSS2) para entrar en las células AT del pulmón. Es importante destacar que ACE2 y TMPRSS2 no solo se expresan en el pulmón, sino también en el epitelio del intestino delgado. Asimismo, ACE2 se expresa en la parte superior del esófago, el hígado y el colon. Este receptor también es necesario para la expresión superficial de los transportadores de aminoácidos del intestino delgado. Los aminoácidos, como el triptófano, regulan la secreción de péptidos antimicrobianos por parte de las células de Paneth a través de la activación de la vía mTOR. Los péptidos antimicrobianos impactan en la composición y diversidad del microbiota. La alteración de esta vía podría provocar inflamación (enteritis) y, en última instancia, diarrea.<sup>10</sup>

## **6.7 Manifestaciones clínicas y de laboratorio del COVID-19**

A nivel mundial se han reportado diversas manifestaciones clínicas de la COVID-19. En Reino Unido se estudiaron a más de 20 000 pacientes hospitalizados, en los cuales se detectaron los siguientes síntomas más frecuentes: fiebre (71.6 %), tos (68.9 %) y dificultad para respirar (71.2 %). Solo el 4.5% se presentó sin síntomas al momento del ingreso.<sup>11</sup>

Hunt RH y colaboradores en su revisión bibliográfica sobre las implicaciones gastrointestinales de la COVID-19 mencionan otros grupos de síntomas que incluyen, en primer lugar, mialgias, dolor en articulaciones, dolor de cabeza y fatiga. En segundo lugar, dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea.<sup>12</sup>

En abril de 2020, en Wuhan, Chaoqun Han *et al* describieron a 206 pacientes con COVID-19 que se presentaron en un hospital, de los cuales 48 tenían síntomas digestivos únicamente, 69 con síntomas digestivos y respiratorios y 89 solo con síntomas respiratorios.<sup>13</sup>

## **6.8 Características clínicas de pacientes con COVID-19 con síntomas digestivos e inflamación intestinal.**

En una revisión sistemática y metaanálisis sobre la prevalencia de síntomas gastrointestinales y excreción viral fecal en pacientes con COVID-19, se analizaron 23 estudios publicados y 6 pre-impresos, que abarcaron un total de 4805 pacientes y hallaron lo siguiente: una edad media de 52.2 años (SD 14.8), y el 33.2% eran mujeres. El 7.4 % (95% IC 4.3–12.2 %) informó diarrea y el 4.6 % (95 % IC 2.6–8.0 %) náuseas o vómitos. El 20% (IC

95 % 15.3–25.6 %) tenía un aspartato aminotransferasa y el 14.6 % (IC 95 % 12.8–16.6 %) una alanina aminotransferasa fuera del rango normal. Se informó una prueba fecal positiva para SARS-CoV-2 en 8 estudios, y se detectó ARN viral en las heces en el 40.5 % (IC del 95 %: 27.4–55.1 %) de los pacientes con un alto nivel de heterogeneidad. El virus SARS-CoV-2 permaneció positivo en las heces incluso después de que las muestras del tracto respiratorio dieron negativo para el virus.<sup>14</sup>

En Hong Kong, Tao Zuo y colaboradores estudiaron la actividad viral fecal del SARS-CoV-2 en asociación con la composición de la microbiota intestinal en pacientes con COVID-19. Siete (46.7%) de 15 pacientes con COVID-19 tuvieron resultado positivo para SARS-CoV-2 en heces mediante secuenciación metagenómica de ARN viral. Además, hallaron que la actividad viral y la replicación en el intestino continuaron después de la eliminación del virus en las vías respiratorias.<sup>15</sup>

En una revisión sistemática y metaanálisis llevada a cabo por Cheung KS y cols., en Hong Kong, se estudiaron las manifestaciones gastrointestinales de la infección por SARS-CoV-2 y la carga viral en muestras fecales de una cohorte. Hallaron lo siguiente: de los 59 pacientes con COVID-19 que incluyeron, 15 (25.4 %) tenían síntomas gastrointestinales y 9 (15.3 %) tenían heces que dieron positivo para el ARN del virus. Además, se detectó ARN viral en heces en el 38.5 % y el 8.7 % entre los pacientes con y sin diarrea, respectivamente ( $p=0,02$ ). La mediana de la carga viral fecal fue de  $5.1 \log_{10}$  copias por mililitro en pacientes con diarrea frente a  $3.9 \log_{10}$  copias por mililitro en pacientes sin diarrea ( $p=0.06$ ).<sup>16</sup>

Chaogun Han y cols. Estudiaron a 206 pacientes de los cuales 67 presentaron diarrea de los cuales el 19.4% la tuvieron como primer síntoma antes que los síntomas respiratorios iniciaran; los demás cursaron con diarrea en los primeros 10 días tras el inicio de los síntomas respiratorios. Además, hallaron que las mujeres tenían más probabilidades de informar diarrea que los hombres (44/67, 65,7 % frente a 71/139, 51,1 %,  $p=0.048$ ). En lo que respecta a la duración, la diarrea tardó en los pacientes de 1 a 14 días, con un promedio de  $5.4 \pm 3.1$  días. El número de deposiciones en promedio fue de  $4.3 \pm 2.2$  por día (máximo de 18). La característica que más describieron los pacientes fue que era “acuosa” en el 52.2 % de los casos y el resto pastosa. Entre quienes cursaron con diarrea, 49 (73.1%) presentaron fiebre concurrente, de los cuales 10 (20.4%) tuvieron diarrea antes de la fiebre, 5 (10.2%) después



de la fiebre, y el resto ocurrió simultáneamente. Los pacientes con síntomas digestivos tanto superiores como inferiores tuvieron más probabilidades de tener fiebre en comparación con aquellos con síntomas superiores o inferiores de manera aislada cada uno (94.4 % frente a 57.1 % frente a 63.3 %;  $p = 0.024$ ). Los pacientes con síntomas digestivos tuvieron un período más largo entre el inicio de los síntomas y el ingreso hospitalario que los pacientes con síntomas respiratorios solamente ( $16.0 \pm 7.7$  frente a  $11.6 \pm 5.1$  días,  $P < 0.001$ ). El tiempo total entre el inicio de los síntomas y la eliminación del virus fue significativamente mayor en los grupos Digestivo solo y Digestivo + Respiratorio en comparación con el grupo Respiratorio solo (40.9 frente a 42.0 frente a 33.5 días,  $P < 0.001$ ). En todos los grupos, aquellos con diarrea tuvieron un retraso más prolongado entre el inicio de los síntomas y la eliminación viral que aquellos sin diarrea ( $41.0 \pm 8.5$  frente a  $36.6 \pm 8.5$  días,  $P < 0.001$ ).<sup>13</sup>

Un estudio sobre las características clínicas de pacientes con COVID-19 con síntomas digestivos en Hubei, China, Reportó que los pacientes con síntomas digestivos tuvieron un tiempo significativamente mayor desde el inicio hasta el ingreso hospitalario frente a los pacientes sin síntomas digestivos (9.0 días frente a 7.3 días,  $P = 0.013$ ). Encontraron que los pacientes con síntomas digestivos tenían una variedad de manifestaciones digestivas, incluyendo falta de apetito (81 [78.64%] casos), diarrea (35 [34.0%] casos), vómitos (4 [3.9%] casos) y dolor abdominal. dolor (2 [1.9%] casos). Si se excluye del análisis el síntoma inespecífico de falta de apetito, hubo 38 casos en total (18.6 % de la muestra completa) en los que los pacientes presentaron un síntoma gastrointestinal específico, como diarrea, vómitos o dolor abdominal. Centrándose solo en la diarrea, hubo 35 casos (17% de la muestra completa) que se presentaron con heces sueltas. Los casos de diarrea generalmente no fueron de gran volumen o clínicamente graves, pero se presentaron más comúnmente como heces blandas no deshidratantes, típicamente hasta tres veces al día. Encontramos que el 69.2% y el 100% de los pacientes moderados y graves, respectivamente, tenían falta de apetito al momento de la presentación. A medida que aumenta la gravedad de la enfermedad, los síntomas digestivos se vuelven más pronunciados.<sup>17</sup>

En México se ha reportado una frecuencia de síntomas gastrointestinales que varía del 3.0% hasta el 39,6% de los pacientes y la diarrea fue el síntoma más común.<sup>18</sup>

## **6.9 Implicaciones pronósticas de la diarrea en COVID-19**

Un análisis de síntomas basado en la gravedad de COVID-19 mostró un mayor porcentaje de diarrea en pacientes con enfermedad grave en comparación con aquellos con enfermedad no grave (5.8 % frente a 3.5 %, respectivamente), lo que sugiere una asociación entre la presencia de síntomas y la gravedad de la enfermedad.<sup>10</sup> Asimismo, los pacientes con COVID-19 con diarrea, náuseas y vómitos tenían más probabilidades de requerir ventilación mecánica y tenían síndrome de dificultad respiratoria aguda en comparación con pacientes sin síntomas gastrointestinales (6.76 % frente a 2.08 % [  $p= 0.034$ ] y 6.76 % frente a 2.08 % [  $p = 0.034$ ], respectivamente).<sup>19</sup> Sin embargo, una serie de casos de 138 pacientes encontró que la diarrea estaba presente en 14 pacientes (10.1%) al inicio de la enfermedad y no se asoció con una mayor necesidad de cuidados en la unidad de cuidados intensivos.<sup>20</sup> Otro estudio comparó las características de los pacientes con COVID-19 que se sometieron a un manejo hospitalario regular con pacientes que tenían una enfermedad más grave que requería ventilación mecánica o cuidados intensivos; el propósito de este análisis fue identificar factores asociados con mal pronóstico en COVID-19. Entre los 155 pacientes incluidos, la diarrea ocurrió en 5 pacientes con enfermedad grave y en 2 casos en el grupo de manejo estándar. Aunque este hallazgo sugirió un peor pronóstico en pacientes con diarrea, no se encontró correlación.<sup>21</sup> Se necesitan estudios adicionales para aclarar la correlación entre la diarrea y los resultados de los pacientes con COVID-19.

## **6.10 Antecedentes de estudios sobre mortalidad en los pacientes con COVID-19 con manifestaciones gastrointestinales**

En el Mount Sinai Hospital de Nueva York, Alexandra E. Livanos y colaboradores realizaron un estudio de cohorte en el que se obtuvieron muestras de biopsias endoscópicas de 17 pacientes con COVID-19 y 10 individuos de control que se sometieron a procedimientos endoscópicos clínicamente indicados. Realizaron una comparación entre los casos de COVID-19 y los individuos de control en la cohorte de biopsia en cuanto a edad, sexo, tasas de hospitalización y condiciones comórbidas relevantes. El SARS-CoV-2 se detectó en células epiteliales del intestino delgado mediante tinción de inmunofluorescencia o microscopía electrónica en 15 de los 17 pacientes estudiados. Los análisis de alta dimensión de los tejidos gastrointestinales mostraron niveles bajos de inflamación, incluida la regulación negativa de genes inflamatorios clave, incluidos IFNG, CXCL8, CXCL2 e IL1B y frecuencias

reducidas de células dendríticas proinflamatorias en comparación con los individuos de control. De acuerdo con estos hallazgos, encontraron una reducción significativa en la gravedad de la enfermedad y la mortalidad en pacientes que presentaban síntomas gastrointestinales que era independiente del sexo, la edad y las enfermedades comórbidas y a pesar de cargas virales similares de SARS-CoV-2 en la nasofaringe. Además, hubo niveles reducidos de proteínas inflamatorias clave en circulación en pacientes con síntomas gastrointestinales. Concluyeron que la ausencia de una respuesta proinflamatoria en el tracto gastrointestinal a pesar de la detección de SARS-CoV-2 y se observaron una mortalidad reducida en pacientes con COVID-19 que presentaban síntomas gastrointestinales.<sup>22</sup>

En Estados Unidos también, Yael R. Nobel y colaboradores realizaron un estudio de casos y controles en el que describieron la sintomatología gastrointestinal en pacientes con COVID-19 y su asociación con la duración total de la enfermedad y los resultados clínicos tempranos. Incluyeron a 278 pacientes positivos para COVID-19, de los cuales 97 (35 %) tenían síntomas gastrointestinales y 181 (65 %) no. La edad, el sexo, la raza, el origen étnico, el índice de masa corporal, el entorno de atención de las pruebas y la ubicación regional de las pruebas no difirieron significativamente según la presencia o ausencia de síntomas. La mayoría de los pacientes tenían una duración de la enfermedad en el momento de la prueba de menos de 1 semana, pero los pacientes con síntomas gastrointestinales tenían más probabilidades de tener una duración de la enfermedad de  $\geq 1$  semana en comparación con los que no tenían síntomas (33 % frente a 22 %, respectivamente;  $p = 0.001$ ). Para los pacientes con diarrea o náuseas/vómitos como síntomas individuales, hubo tendencias similares, pero no significativas. Entre los pacientes con COVID-19, en pacientes con síntomas gastrointestinales en comparación con aquellos sin síntomas, hubo una tendencia no significativa hacia tasas más bajas de ingreso en la UCI y una tasa de muerte significativamente más baja (0.0 % con síntomas gastrointestinales frente a 5.0% sin síntomas;  $p = 0.03$ ) durante el seguimiento a corto plazo.<sup>23</sup>

En Milán, Italia, Aghemo A *et al.*, describieron la prevalencia de síntomas gastrointestinales, así como de anomalías en las pruebas gastrointestinales/hepáticas, y su asociación con los resultados clínicos en pacientes que ingresaron al Humanitas Research Hospital del 22 de febrero al 30 de marzo de 2020. Se incluyeron a 292 y encontraron lo siguiente: los pacientes eran predominantemente hombres (68.2 %) con una edad media de

65.0 ± 14.1 años. La diarrea (27.1%) fue el síntoma gastrointestinal más frecuente. Para el 30 de marzo, el 44.2% de los pacientes habían sido dados de alta y 107 (36.6%) seguían hospitalizados. El deterioro clínico ocurrió en 82 pacientes (28.1%), incluidos 27 (9.2%) pacientes que fueron trasladados a la UCI y 56 (19.2%) que fallecieron. Estos autores remarcan la importancia de que la presencia de síntomas gastrointestinales se asoció inversamente con el riesgo de deterioro clínico, mientras que los niveles más altos de fosfatasa alcalina y lipasa predijeron un mal pronóstico.<sup>24</sup>

También en Estados Unidos, Redd y colaboradores llevaron a cabo un estudio de cohortes multicéntrico en 9 hospitales en Massachusetts, en el que caracterizaron sistemáticamente la prevalencia y las características de las manifestaciones gastrointestinales asociadas con la infección por SARS-CoV-2. Incluyeron 318 pacientes con COVID-19 confirmado. Los datos demográficos iniciales no fueron diferentes entre los que presentaban síntomas gastrointestinales en comparación con los que no tenían. En general, el 61.3 % de los pacientes informaron al menos 1 síntoma gastrointestinal al momento de la presentación, más comúnmente pérdida de apetito (34.8 %), diarrea (33.7 %) y náuseas (26.4 %). Sin embargo, ellos no encontraron una correlación entre la presencia de síntomas gastrointestinales y los resultados de la hospitalización.<sup>25</sup>

Raseen Tariq *et al.*, realizaron una revisión sistemática y un metaanálisis que evaluó la prevalencia de síntomas gastrointestinales y la mortalidad en pacientes con diagnóstico de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Incluyeron un total de 78 estudios que abarcaron a 12 797 pacientes. Entre los síntomas gastrointestinales, la prevalencia agrupada ponderada de diarrea fue del 12.4 % (IC del 95 %, 8.2 % a 17.1 %) , I<sup>2</sup> = 94%; náuseas y/o vómitos, 9.0 % (IC del 95 %, 5.5 % a 12.9 %), I<sup>2</sup> = 93 %; pérdida de apetito, 22.3 % (IC 95 %, 11.2 % a 34.6 %, I<sup>2</sup> = 94 % y dolor abdominal, 6.2 % (IC 95 %, 2.6 % a 10.3 %), I<sup>2</sup> = 92 % La mortalidad entre los pacientes con síntomas gastrointestinales que hallaron, (0.4 %; IC del 95 %, 0 % a 1.1 %; I<sup>2</sup> = 74 %) fue similar a la mortalidad general (2.1 %; IC del 95 %, 0.2 % a 4.7 %; I<sup>2</sup> = 94 %), p= 0.15.<sup>26</sup> Sin embargo, a pesar de estas conclusiones, este artículo recibió diversas críticas porque sus hallazgos se basaron en tamaños de muestra limitados.

Yang Li y colaboradores realizaron otro metaanálisis en el que investigaron la relación entre los síntomas gastrointestinales y la mortalidad por COVID-19. Encontraron que no hubo

una asociación significativa entre los síntomas gastrointestinales y la mortalidad por COVID-19 sobre la base de 20 estudios con 58423 pacientes con COVID-19 que informaron estimaciones ajustadas del efecto (tamaño del efecto combinado, 0.93; IC del 95 %, 0.75 a 1.16; P = 0.535; modelo de efectos aleatorios).<sup>27</sup>

Cabe destacar que Raseen Tariq *et al.*, realizaron una publicación en respuesta a Yang Li y cols., en el que mencionan que, con base en la literatura disponible hasta abril de 2021, se puede proponer que los pacientes con COVID-19 y síntomas gastrointestinales no tienen un mayor riesgo de mortalidad.<sup>28</sup>

Ren Mao y colaboradores realizaron otra revisión sistemática y metaanálisis para cuantificar los efectos de COVID-19 en el sistema digestivo. Analizaron los hallazgos de 35 estudios, incluidos 6686 pacientes con COVID-19, que cumplieron con los criterios de inclusión. 29 estudios (n = 6064) informaron síntomas gastrointestinales en pacientes con COVID-19 en el momento del diagnóstico, y la prevalencia combinada de comorbilidades del sistema digestivo fue del 4 % (95 % IC 2-5; rango 0-15; I<sup>2</sup> = 74 %). La prevalencia combinada de síntomas digestivos fue del 15 % (10–21; rango: 2–57; I<sup>2</sup> = 96 %), siendo las náuseas o los vómitos, la diarrea y la pérdida del apetito los tres síntomas más comunes. La prevalencia combinada de funciones hepáticas anormales (12 estudios, n= 1267) fue del 19 % (9–32; rango 1–53; I<sup>2</sup> = 96 %). El análisis de subgrupos mostró que los pacientes con COVID-19 grave tenían tasas más altas de dolor abdominal (Odds ratio [OR] 7.10 [IC 95% 1.93–26.07]; p=0.003; I<sup>2</sup> = 0 %) y función hepática anormal que incluye aumento de ALT (1.89 [1.30–2.76]; p = 0.0009; I<sup>2</sup> = 10 %) y aumento de AST (3,08 [2,14 –4.42]; p<0.00001; I<sup>2</sup> =0%) en comparación con aquellos con enfermedad no grave. Los pacientes pediátricos con COVID-19 tenían una prevalencia de síntomas gastrointestinales similar a la de los pacientes adultos. 10% (IC 95% 4–19; rango 3–23; I<sup>2</sup>=97%) de los pacientes presentados con síntomas gastrointestinales solos sin características respiratorias. Los pacientes que presentaron afectación del sistema gastrointestinal tuvieron un diagnóstico tardío (diferencia de medias estandarizada 2,85 [IC 95% 0.22-5.48]; p=0.030; I<sup>2</sup> =73%). Los pacientes con afectación gastrointestinal tendieron a tener un peor curso de la enfermedad (p. ej., síndrome de dificultad respiratoria aguda OR 2,96 [IC 95% 1.17–7.48]; p=0.02; I<sup>2</sup> =0 %). Por lo anterior, concluyeron que, en comparación con los pacientes con enfermedad no grave, aquellos con

COVID-19 grave tenían un mayor riesgo de desarrollar síntomas gastrointestinales y lesión hepática.<sup>29</sup>

En el lugar donde la pandemia tuvo su origen se realizaron estudios acerca de los síntomas gastrointestinales de pacientes con COVID-19 y su pronóstico. Tal es el caso de un estudio de cohorte retrospectivo que incluyó dos cohortes de pacientes hospitalizados del Campus Este del Hospital Renmin de la Universidad de Wuhan, en el cual se compararon los resultados en pacientes con COVID-19 con o sin síntomas gastrointestinales. Entre 1113 pacientes elegibles, 359 pacientes tenían síntomas gastrointestinales y 718 no. Ambos grupos de pacientes se asociaron con un riesgo similar de muerte ya que no hubo diferencia significativa ( $p = 0.479$ ) en la mortalidad entre pacientes con COVID-19 con y sin síntomas gastrointestinales. Hallaron que los pacientes con dichos síntomas se asociaron significativamente con el desarrollo de síndrome de dificultad respiratoria aguda (HR 2.7, IC 95% 1.9–3.9,  $p < 0.001$ ), que requirieron ventilación mecánica no invasiva (HR 2.6, IC 95% 1.7–4.0,  $p < 0.001$ ) e intubación traqueal (HR 3.2, IC del 95 % 1.6–6.5,  $p < 0.001$ ) y CRRT (HR 7.1, IC del 95 % 1.5–34.4,  $P=0.015$ ).<sup>30</sup>

En Brooklyn, Nueva York, Ramachandran P y colaboradores analizaron retrospectivamente a los pacientes ingresados con COVID-19 en un centro médico terciario, para evaluar si los síntomas gastrointestinales podrían usarse para el pronóstico en pacientes hospitalizados con COVID-19. Para ello, revisaron los historiales médicos de los pacientes e identificaron la presencia de síntomas gastrointestinales al momento del ingreso, incluidos náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal. Se compararon pacientes con COVID-19 con síntomas gastrointestinales (casos) con pacientes con COVID-19 sin síntomas gastrointestinales (control). Incluyeron un total de 150 pacientes hospitalizados con COVID-19, de los cuales 31 (20.6%) pacientes tenían al menos 1 o más de los síntomas gastrointestinales (casos). Fueron comparados con los 119 pacientes con COVID-19 sin síntomas gastrointestinales (controles). La edad promedio entre los casos fue de 57,6 años (DE 17.2) y el control fue de 63.3 años (DE 14.6). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las comorbilidades y los hallazgos de laboratorio. El resultado primario fue la mortalidad, que no difirió entre casos y controles, de 41.9% vs 37.8%, respectivamente, con  $p=0.68$ . No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los resultados secundarios, incluida la duración de la estancia hospitalaria (días de

estancia hospitalaria de 7.8 frente a 7.9 días,  $p=0.87$ ) y la necesidad de ventilación mecánica (29 frente a 26.9%,  $p=0.82$ ).<sup>31</sup>

En México, de acuerdo con las cifras del Instituto Nacional de Estadística y Geografía, la tasa de mortalidad por COVID-19 durante 2020 fue de 157.6 defunciones por cada 100 mil habitantes. Las entidades con las tasas más elevadas fueron la CDMX (342.3 muertes por cada 100 mil habitantes), Baja California (217.4), Coahuila (206.3) y el Estado de México (201.9); es decir, todas con una mortalidad superior a las 200 muertes por cada 100 mil habitantes.<sup>32</sup>

## 6. Justificación

La vasta distribución tisular del SARS CoV-2 se debe a su mecanismo de entrada celular, que depende de la Enzima Convertidora de Angiotensina 2 proteína que está ampliamente distribuida en el sistema respiratorio, cardiovascular, gastrointestinal y sistema nervioso. Partiendo de ello, la presencia de síntomas digestivos como diarrea, vómitos, náuseas y dolor abdominal se deben considerar en el curso clínico de la enfermedad.<sup>29</sup>

Es sabido que ante cualquier patología a la cual se agregue diarrea, esta conllevará a empeorar las condiciones ya preexistentes, debido a una mala absorción potencial de nutrientes y desnutrición severa.<sup>10</sup> Si a ello se agregaran otros síntomas gastrointestinales, el pronóstico será aún más tórpido.

La Organización Mundial de la Salud define la diarrea como 3 o más deposiciones sueltas/líquidas por día o un aumento en el número de evacuaciones en comparación con lo habitual. Dada la naturaleza subjetiva, no sorprende que exista una marcada heterogeneidad en las estimaciones de pacientes con síntomas de diarrea.<sup>33</sup> En la actualidad existen pocos estudios sobre la afectación entérica de la infección por coronavirus y su asociación al síndrome de distrés respiratorio agudo severo, algunos estudios muestran los pacientes que tuvieron diarrea durante el curso de la enfermedad tuvieron un mayor porcentaje que requirió soporte ventilatorio (26.4% vs 8.2%;  $P = 0.004$ ) y una mayor tasa de ingreso a la UCI (49.0% vs 11.8%;  $P < 0.001$ ).<sup>34</sup>

Algunos estudios indican que el virus SARS-CoV-2 permaneció positivo en las heces incluso después de que las muestras del tracto respiratorio dieron negativo para el virus,<sup>14</sup> lo cual nos hace plantear la posibilidad de que la infección perpetúe su gravedad más allá de los síntomas respiratorios y el paciente se complique e incluso muera por una causa de muerte asignada, diferente de COVID-19, ya que su prueba en fluidos respiratorios fue negativa.

Además, existe la posibilidad de que los pacientes con síntomas extrapulmonares se presentaron a atención clínica más tardíamente que quienes tuvieron inicialmente síntomas respiratorios típicos y, al comenzar a recibir atención en una fase avanzada, el pronóstico fue desfavorable.



Por otro lado, se sabe que algunos pacientes tienen diarrea en ausencia de síntomas respiratorios, y esto puede conducir a la subestimación de los casos de COVID-19, muchos de los cuales fallecen sin conocerse la complicación o factor que los condujo a ello.

Debido a lo expuesto anteriormente, es crucial que nuestro hospital cuente con investigación en este tema, ya que conocer la tasa de mortalidad de los pacientes con síntomas gastrointestinales, permitirá brindar un mejor tratamiento. Asimismo, los resultados que arroje esta investigación serán convenientes al IMSS pues proporcionarán las bases a los tomadores de decisiones para encaminar sus estrategias hacia la detección y manejo oportuno de los pacientes con COVID-19, partiendo desde una perspectiva con conocimientos más amplios del cuadro clínico y los órganos que afecta esta enfermedad. Con ello se reducirán los gastos tanto en su detección tardía, como en los insumos que implica una hospitalización de un paciente con COVID-19 grave.

## 7. Planteamiento del problema

La pandemia que originó el SARS CoV-2 que detonó diversas investigaciones sobre los aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos, diagnósticos, terapéuticos y preventivos de la enfermedad. En sus inicios, las investigaciones sobre la COVID-19 se centraron en las manifestaciones respiratorias, sin embargo, con el transcurso del tiempo, se observó que el SARS-CoV-2 afecta a diversos tejidos, tales como el sistema respiratorio, cardiovascular, gastrointestinal y nervioso. En particular, la presencia de síntomas gastrointestinales ha cobrado mayor relevancia a medida que la pandemia ha evolucionado, llegando inclusive a ser un factor útil para determinar el pronóstico de la infección.

La evidencia científica hallada en esta investigación refleja disparidades entre diversos países acerca de la mortalidad de los pacientes con COVID-19 que cursan con síntomas gastrointestinales, respecto de aquellos que no los tienen. Se ha demostrado que la infección por SARS-CoV-2 modifica la microbiota intestinal en favor de los agentes oportunistas, resultando en una mayor respuesta inflamatoria,<sup>35</sup> sin embargo, no se ha podido llegar a ninguna conclusión global con respecto a su asociación con el pronóstico de la enfermedad, lo cual implica un vacío en el conocimiento.

A lo largo del curso de la pandemia en México, se identificaron evidentes olas las cuales de casos con diferentes comportamientos tanto clínicos como epidemiológico<sup>36</sup> y, consecuentemente, diversos grados de mortalidad en la población, lo cual ha sido la pauta que permite planear e implementar estrategias de respuesta inmediata por parte de todas las instituciones del sector salud, con el objetivo de hacerle frente a la demanda de atención clínica de los pacientes, así como limitar el número de contagios.

La definición operacional de caso de COVID-19, la cual no la contempla a los síntomas gastrointestinales: se considera como caso sospechoso a la persona de cualquier edad que en los últimos 7 días haya presentado al menos dos de los siguientes signos y síntomas: tos, disnea, fiebre o dolor de cabeza. Acompañados de al menos uno de los siguientes signos o síntomas: mialgias, artralgias, odinofagia, escalofríos, dolor torácico, rinorrea, polipnea, anosmia, disgeusia, conjuntivitis.<sup>37</sup> Partiendo de dicha definición, en la pandemia de SARS-CoV-2, la mayor parte de la atención se centró exclusivamente en los síntomas respiratorios de la enfermedad. Sin embargo, es importante enfatizar que la cantidad de pacientes con

COVID-19 que experimentaron diarrea se desconoce y por ende no se sabe cuál es su impacto en el pronóstico de la enfermedad.

Sin embargo, hay factores que no han sido estudiados, tal es el caso de la falta de información clara en nuestro país acerca de la mortalidad y su asociación con la presencia de síntomas gastrointestinales. Ante esto, resulta evidente que en tanto existan deficiencias en el conocimiento de las características epidemiológicas de la población, será difícil implementar medidas eficaces y eficientes para prevenir la mortalidad de los pacientes con COVID-19.

### **7.1 Pregunta de investigación:**

¿Cuál es la diferencia en la tasa de mortalidad entre los pacientes con manifestaciones gastrointestinales y los pacientes con presencia únicamente de síntomas respiratorios de COVID-19 en el hospital “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro del 2020 al 2021”?

## **8. Objetivos**

### **9.1 Objetivo general**

- Comparar la mortalidad en pacientes con COVID-19 que presentan manifestaciones gastrointestinales versus aquellos que presentan únicamente síntomas respiratorios del hospital “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro del 2020 al 2021”.

### **9.2 Objetivos específicos**

1. Determinar la frecuencia de los síntomas gastrointestinales en los pacientes con COVID -19.
2. Determinar cuáles fueron los factores sociodemográficos de los pacientes que murieron con COVID-19 y síntomas gastrointestinales.

## 9. Hipótesis

### 10.1 Del objetivo general\*

- **Nula:** la mortalidad en los pacientes con manifestaciones gastrointestinales con COVID-19 es igual a la de los pacientes con presencia únicamente de síntomas respiratorios del hospital “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro del 2020 al 2021” (41.9% de mortalidad en los pacientes con síntomas gastrointestinales, según lo hallado por Ramachandran P y colaboradores).<sup>31</sup>
- **Alternativa:** la mortalidad en los pacientes con manifestaciones gastrointestinales con COVID-19 es diferente a la de los pacientes con presencia únicamente de síntomas respiratorios del hospital “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro del 2020 al 2021” (41.9% de mortalidad en los pacientes con síntomas gastrointestinales, según lo hallado por Ramachandran P y colaboradores).<sup>31</sup>

### 10.2 De los objetivos específicos

#### Del primer objetivo específico:

**Nula:** la frecuencia de los síntomas gastrointestinales en los pacientes con COVID -19 es igual que la frecuencia reportada por Schmulson (del 3.0% hasta el 39.6%)<sup>18</sup>.

**Alternativa:** la frecuencia de los síntomas gastrointestinales en los pacientes con COVID -19 es diferente que la frecuencia reportada por Schmulson (del 3.0% hasta el 39.6%)<sup>18</sup>.

#### Del segundo objetivo específico:

**Nula:** los factores sociodemográficos de los pacientes que murieron con COVID-19 y síntomas gastrointestinales son iguales que los factores sociodemográficos de los pacientes que no murieron.

---

\* **Nota:** para la formulación de la hipótesis del objetivo general, se tomó en cuenta el estudio llevado a cabo por Ramachandran P y colaboradores en Brooklin, Nueva York, la cual pertenece a la cita bibliográfica número 31.

**Alternativa:** los factores sociodemográficos de los pacientes que murieron con COVID-19 y síntomas gastrointestinales son diferentes que los factores sociodemográficos de los pacientes que no murieron.

## **10. Material y métodos**

### **10.1 Tiempo**

Del 01 de mayo de 2020 al 30 de abril de 2021.

### **10.2 Lugar**

Hospital General Regional #1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”, ubicado en Calle Gabriel Mancera # 222 Colonia Del Valle Alcaldía Benito Juárez Ciudad de México, CP 03100.

### **10.3 Universo de trabajo**

Población derechohabiente del Instituto Mexicano del Seguro Social.

### **10.4 Población de estudio**

Hombres y mujeres derechohabientes que estuvieron hospitalizados en el servicio de medicina interna del Hospital General Regional #1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro” durante el periodo antes mencionado.

### **10.5 Diseño de estudio.**

**Tipo de estudio:** observacional, por el control de la maniobra experimental por el investigador; comparativo entre dos grupos; abierto por la aplicación y evaluación de las maniobras.

**Relación del tiempo con el observador:** longitudinal.

**Tiempo en que suceden los eventos:** retrolectivo.

## 10.6 Criterios de selección

### a. Criterios de inclusión.

#### i. Casos.

- Expedientes clínicos de pacientes mayores de edad de cualquier sexo.
- Que haya estado hospitalizado en el servicio de medicina interna del HGR #1, con diagnóstico de COVID-19 mediante prueba rápida, molecular, imagen o asociación epidemiológica.
- Con presencia de manifestaciones gastrointestinales.

#### ii. Controles.

- Expedientes clínicos de pacientes mayores de edad de cualquier sexo,
- Que durante el período del estudio haya estado hospitalizado en el servicio de medicina interna del HGR #1, con diagnóstico de COVID-19 mediante prueba rápida, molecular, imagen o asociación epidemiológica.
- Con ausencia de manifestaciones gastrointestinales.

### b. Criterios de exclusión.

#### i. Casos.

1. Pacientes que no tuvieron diagnóstico de infección por SARS COV-2.
2. Pacientes en los que se confirmó la infección por SARS COV2, pero no tuvieron síntomas gastrointestinales.
3. Pacientes cuya causa de defunción no haya sido síndrome de dificultad respiratoria aguda, secundario a infección por SARS COV-2.
4. Pacientes que desde su ingreso tuvieron diagnóstico de una patología de base gastrointestinal.



- ii. **Controles:** pacientes embarazadas, con cáncer o alguna enfermedad diferente a COVID-19 en etapa terminal, con mal pronóstico de dicha enfermedad.

**c. Criterios de eliminación.**

- i. Pacientes que durante su hospitalización en el servicio de medicina interna del HGR #1 presentaron síntomas gastrointestinales secundarios a otras patologías que no fueron infección aguda por SARS COV2.

**d. Definición de caso.**

Todo paciente mayor de edad, de cualquier sexo, que durante el período del estudio haya estado hospitalizado en el servicio de medicina interna del HGR #1, con diagnóstico de COVID-19 mediante prueba rápida, molecular, imagen o asociación epidemiológica, con presencia de manifestaciones gastrointestinales.

**e. Definición de control.**

Todo paciente mayor de edad, de cualquier sexo, que durante el período del estudio haya estado hospitalizado en el servicio de medicina interna del HGR #1, con diagnóstico de COVID-19 mediante prueba rápida, molecular, imagen o asociación epidemiológica, con ausencia de manifestaciones gastrointestinales. Se seleccionará un control por cada caso.

## 10.7 Tamaño de la muestra

Se calculó la muestra, utilizando la fórmula para una proporción, partiendo de que la frecuencia estimada con que se presenta el evento es de 35.3% (con base en la prevalencia encontrada por Angeles-Garay y colaboradores en su estudio en el "CMN La Raza" <sup>Error!</sup> Bookmark not defined.) con margen de error de: 0.05, con nivel de potencia de la prueba de 95%.

Se calculó la muestra, considerando la fórmula de tamaño muestral para casos y controles no pareados, de acuerdo a:

$$n = [ (Z\alpha + Z\beta)^2 * p * q / B^2 ] / [ (p1 - p2)^2 ]$$

Donde:

**n** = tamaño de muestra para casos y controles.

**Z $\alpha$**  = valor crítico de la distribución normal estándar para el nivel de confianza  $\alpha$ .

**Z $\beta$**  = valor crítico de la distribución normal estándar para el nivel de potencia 1 -  $\beta$ .

**p** = proporción estimada en la población.

**q** = complemento de p.

**B** = margen de error. (p1 - p2) = diferencia esperada entre las proporciones de casos y controles.

En este caso, no se realizará pareamiento y se tratará como un estudio de casos y controles sin parear.

Dado que la proporción del fenómeno planteado en la hipótesis es de 41.9% (p = 0.419), q = 1 - p = 0.581, el margen de error (B) es de 0.05 y el nivel de potencia de la prueba es de 95% (Z $\beta$  = 1.96), se puede proceder a calcular el tamaño de muestra.

Aplicando los valores en la fórmula:

$$n = [ (Z\alpha + Z\beta)^2 * p * q / B^2 ] / [ (p1 - p2)^2 ] \\ n = [ (1.96 + 1.96)^2 * 0.419 * 0.581 / 0.05^2 ] / [ (p1 - p2)^2 ] \\ n = [ 3.8416 * 0.419 * 0.581 / 0.0025 ] / [ (p1 - p2)^2 ] \\ n = [ 0.73692166144 / 0.0025 ] / [ (p1 - p2)^2 ] \\ n = 294.768664576 / [ (p1 - p2)^2 ]$$

Por lo tanto, el tamaño de muestra para casos y controles será de **n= 294** participantes

**Tipo de muestreo:** aleatorio sistemático.

## 10.8 Tabla de variables

Variable dependiente				
Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Indicador
Defunción por SARS-CoV-2	Muerte de una persona con registro de infección por SARS COV-2 (COVID-19) como causa básica.	Se medirá esta variable por medio de la revisión en expediente en el cual haya registro de fallecimiento en el cual alguna de las causas sea COVID-19 confirmado mediante una prueba rápida y/o PCR positiva a SARS-CoV2, ya sea tomada dentro del IMSS o fuera.	Cualitativa, (dicotómica)	1. Sí. 2. No
Variables independientes				
Edad	Número de años transcurridos desde la fecha de nacimiento del paciente hasta el	En el expediente se buscará la edad registrada del paciente al momento de su	Cuantitativa (continua).	Número de años.

	momento de ingresar al hospital.	ingreso al hospital.		
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas.	Sexo registrado en el expediente clínico.	Cualitativa (dicotómica)	1. Masculino Femenino
Comorbilidades	Estado producido en un ser vivo por la alteración de la función de uno de sus órganos o de todo el organismo, aunada a otras enfermedades.	Enfermedades crónico-degenerativas registradas en el expediente clínico.	Cualitativa (nominal).	1. Diabetes tipo 2 2. Hipertensión Arterial sistémica 3. Obesidad 4. Enfermedad renal crónica 5. EPOC 6. Leucemia/Linfoma 7. Hepatopatías 8. Cardiopatía 9. Dislipidemias Hipo/hipertiroidismo.
Manifestaciones gastrointestinales en COVID-19	Entre los síntomas gastrointestinales más frecuentemente asociados a la	COVID-19 confirmado con presencia de	Cualitativa (dicotómica)	1. Sí. 2. No.

	infección por SARS-COV2, es la anorexia, náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal, que puede presentarse al inicio de la enfermedad, o incluso en ausencia de síntomas respiratorios	manifestaciones gastrointestinales		
Anorexia	Se define como falta de apetito, es un rechazo sistémico a los alimentos, observado en pacientes COVID-19 en un 26.8%, siendo el síntoma gastrointestinal más frecuente	Anorexia en pacientes COVID-19 registrada en el expediente.	Cualitativa (dicotómica)	1. Sí. 2. No.
Náuseas /vómitos	Se define náuseas como la sensación subjetiva de vomitar, y vómitos como la expulsión del contenido gástrico por la boca, se ha reportado en un 10.2% en	Nauseas/vómitos en pacientes COVID-19 registrada en el expediente.	Cualitativa (dicotómica)	1. Sí. 2. No.

	pacientes con COVID-19.			
Diarrea	Según la OMS define como diarrea la deposición, tres o más veces al día (o con una frecuencia mayor que la normal para la persona) de heces sueltas o líquidas, se presenta aproximadamente en un 12.5% en pacientes con COVID-19.	Diarrea en pacientes COVID-19 registrada en el expediente.	Cualitativa (dicotómica)	1. Sí. 2. No.
Dolor abdominal	Es una manifestación clínica que puede estar localizado en el epigastrio o bien generalizado al resto del abdomen.	Registro en expediente clínico la presencia de dolor abdominal.	Cualitativa (dicotómica)	1. Sí. 2. No.

## DESCRIPCIÓN DE PROCEDIMIENTOS

1. Obtención del permiso: se solicitará permiso a las autoridades hospitalarias correspondientes del HGR #1 para el uso de expedientes clínicos de 01 de mayo de 2020 al 30 abril de 2021, así como de los censos de pacientes hospitalizados por COVID-19 en dicho periodo.

2. Recolección de la muestra y registro de los datos: mediante la revisión del censo se seleccionarán a los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y se recabará la información de cada variable a través de un instrumento de recolección de datos para cada paciente (adjunto en anexos). La información se obtendrá de las plataformas electrónicas del IMSS: "PHEDS".
3. Registro de los datos: la información recabada en los instrumentos de recolección se registrará en una base de datos en Excel.
4. Realizar el análisis estadístico de la información.
5. Redacción de discusión y conclusiones.
6. Divulgación de los resultados mediante la publicación de tesis y de un artículo científico.

## 11. Análisis estadístico

1. Se utilizará estadística descriptiva: medidas de tendencia central y dispersión: de acuerdo con la distribución de datos:
  - En caso de distribución simétrica se utilizarán media y desviación estándar.
  - En caso de curva no simétrica se utilizarán medianas y rangos (mínimo y máximo).
2. Para análisis inferencial de variables cualitativas se utilizará chi cuadrada.
3. Para análisis inferencial intergrupos de variables cuantitativas se utilizará de acuerdo con distribución de datos lo siguiente:
  - En caso de curva simétrica se utilizará t de Student.
  - En caso de curva no simétrica se utilizará U de Mann Whitney.
4. Para análisis inferencial intragrupos de variables cuantitativas se utilizará de acuerdo con la distribución de datos lo siguiente:
  - En caso de curva simétrica se utilizará t pareada.
  - En caso de curva no simétrica se utilizará Wilcoxon.
5. Las características de distribución de las variables cuantitativas se realizará a través de la prueba de Kolmogorov Smirnov, considerándose distribución no simétrica  $p < 0.05$  (utilización de pruebas no paramétricas) y simétrica  $p > 0.05$ .

### 11.1 Maniobras para evitar y controlar sesgos

#### Control de sesgos de información:

- Se limitarán las características de los pacientes incluidos en el estudio.
- Se corroborará la recopilación de datos por una segunda persona.



**Control de sesgos de selección:**

- Se calculó el tamaño de la muestra para un estudio descriptivo con un grupo control, abierto e intervalo de confianza de 95%.
- Se elegirán los pacientes con base en los criterios de inclusión, exclusión y eliminación.

**Control de sesgos de análisis:**

- No se manipularán de ninguna manera los datos ni los resultados del protocolo a fin de corroborar la hipótesis.
- Serán verificados los datos recolectados para tener un margen de error mínimo.

**Control de sesgo por confusión:**

- Se seleccionarán de manera aleatoria a los sujetos que serán asignados a cada grupo de estudio, maximizando la probabilidad de alcanzar dos poblaciones comparables.

## 12. Consideraciones éticas.

Este protocolo considera los aspectos éticos de la declaración de Helsinki en su última modificación por la 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013, apegándose a lo señalado en los principios generales, los riesgos, costos y beneficios; los requisitos científicos y protocolos de investigación; los comités de investigación; la privacidad y confidencialidad; así como en el consentimiento informado.

De la misma manera, se consideran los Principios Básicos Éticos señalados en el informe Belmont (1979) que sustentan toda la investigación con sujetos humanos: respeto por las personas, beneficencia y justicia.

Todos los procedimientos se llevarán a cabo de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud (7 de febrero de 1984, última reforma DOF- 22-11-2021), en su título quinto, Investigación para la Salud, Capítulo único, artículos 96, 100 y 101.

Con base en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (6 de enero de 1987, última reforma publicada DOF 02-04-2014), en su Título Segundo, “De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos”, Capítulo I “Disposiciones Comunes”, Artículo 17, esta investigación se clasifica en la **categoría I. Investigación sin riesgo, ya que es un estudio que empleará técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y no se realizará ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participen en el estudio. Únicamente se realizará revisión de expedientes clínicos y plataformas de estudios de laboratorio en las que no se identifica al paciente, ni se tratan aspectos sensitivos de su conducta.**

Respecto a la confidencialidad de los participantes, en todo momento se conservará la privacidad de los datos de identificación del paciente. Para el proyecto de investigación no se utilizarán nombres ni apellidos de los participantes; los datos de cada participante se registrarán por medio de folios consecutivos para evitar el uso de nombres. En ningún momento se registrará la identidad de los pacientes en las publicaciones o presentaciones que deriven del estudio.

Una vez reunida la información en los instrumentos de recolección de datos, se resguardará en la Coordinación de Educación e Investigación del Hospital General Regional No. 1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”.

### **13. Declaración de no tener conflictos de interés**

Yo, Portillo Piña Jennifer, investigadora del protocolo: “Mortalidad en los pacientes con manifestaciones gastrointestinales con COVID-19, versus pacientes con presencia únicamente de síntomas respiratorios del hospital “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro del 2020 al 2021”, declaro que no me encuentro en una situación de conflicto de intereses de índole económica, política, familiar, sentimental o de otra naturaleza que puedan afectar la ejecución del presente protocolo de investigación.

## **14. Recursos, financiamiento y factibilidad**

### **Recursos humanos.**

Se contará con la participación de un investigador responsable y uno principal, ambos con experiencia en la realización de protocolos, tesis y así como en la recolección de información.

### **Recursos materiales.**

Se accederá a las instalaciones del HGR #1 Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro del IMSS, en donde se cuenta con equipo de cómputo desde el cual se puede acceder a las plataformas de expedientes electrónicos; asimismo, se utilizará equipo de cómputo personal con programas estadísticos para el análisis de información dispositivos universal serial bus (USB), impresoras, copias de hojas de recolección, lapiceros, lápices, hojas tamaño carta, borradores.

### **Financiamiento**

Los gastos derivados de la presente investigación no generarán un costo extra al IMSS y los insumos que pudieran llegar a requerirse, como por ejemplo en hojas e impresiones correrá a cargo de los investigadores principal.

### **Factibilidad.**

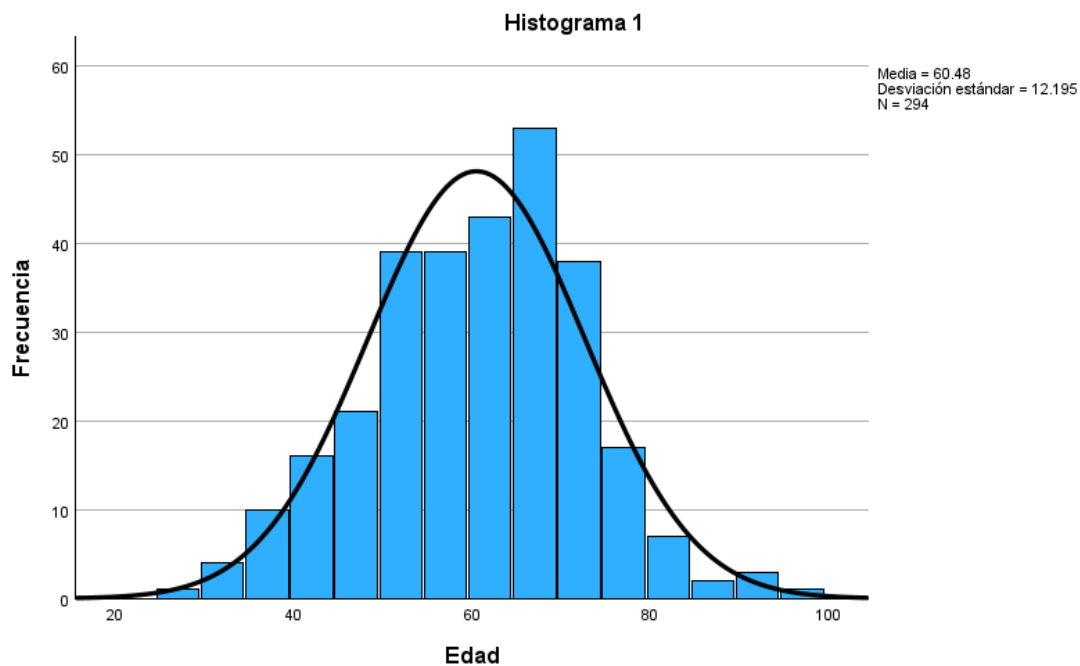
El presente proyecto es altamente factible, debido a que el servicio de medicina interna del HGR #1 recibió un gran número de pacientes con la patología de estudio.

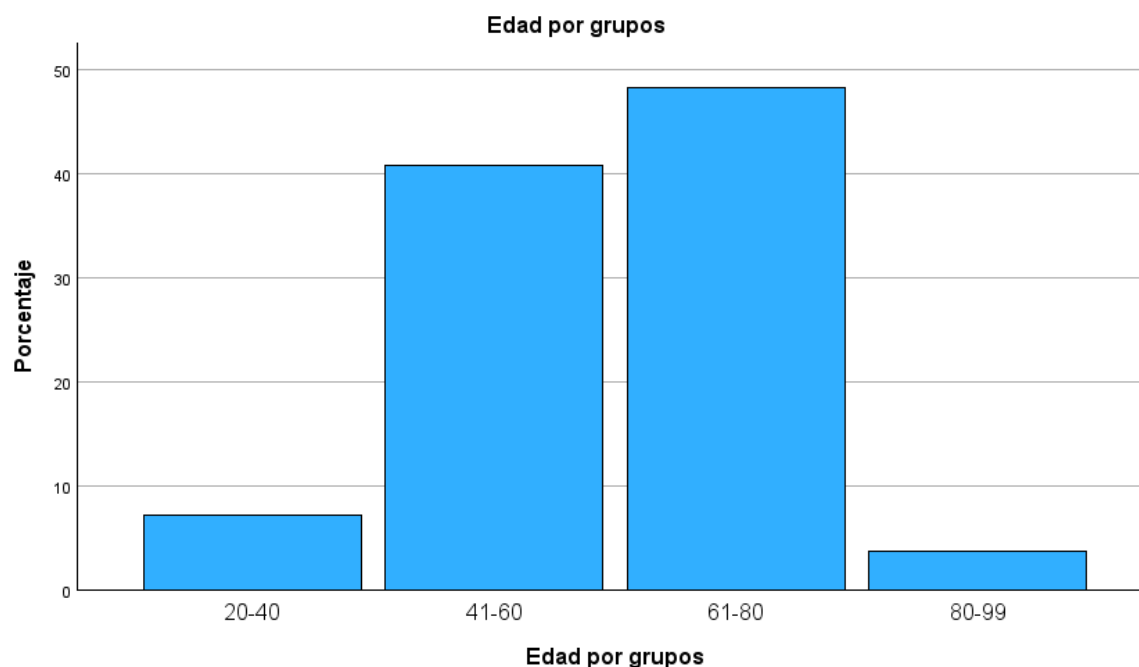
## 15. Resultados.

Se realizó un análisis estadístico de 294 expedientes clínicos de pacientes hospitalizados en el servicio de medicina Interna en el periodo del 01 de mayo de 2020 al 30 de abril de 2021. La edad media de la población de estudio fue de 60.48 años, encontrando una edad mínima de 27 años y una máxima de 98 años (Tabla 1) distribuidos como se muestra en el Histograma 1. Presentando una mayor incidencia en el grupo de 61 a 80 años (Grafico 1). De los cuales 138 fueron mujeres y 156 hombres.

Edad		
N	Válido	294
	Perdidos	0
Media		60.48
Desv. estándar		12.195
Mínimo		27
Máximo		98

(Tabla 1: Media de edad, Edad máxima y mínima)





(Grafico 1: Incidencia de infección por SARS COV por grupos de edad)

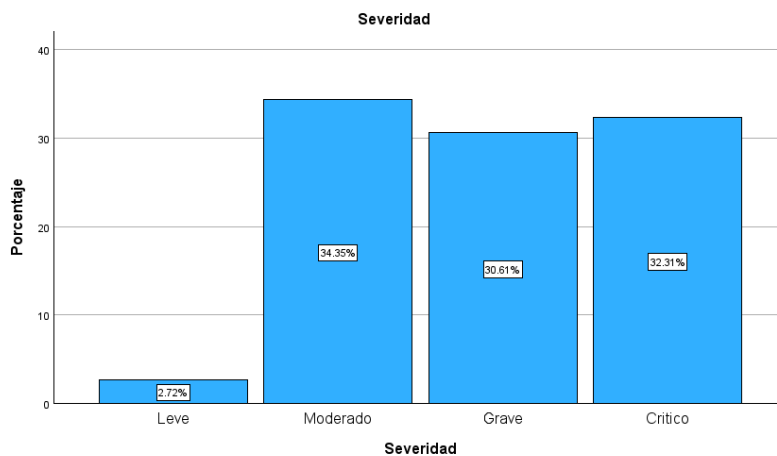
De los 294 expedientes analizados se encontró que 257 paciente contaban con prueba de PCR positiva, 28 con prueba de antígeno positiva y 9 con diagnostico por estudios de imagen (Tomografía simple de Tórax). Se obtuvo que 114 de los pacientes a analizados presentaron síntomas gastrointestinales que representa el 38.8%, por lo que no se rechaza la hipótesis nula: la frecuencia de los síntomas gastrointestinales en los pacientes con COVID -19 es igual que la frecuencia reportada por Schmulson. Y se rechaza la hipótesis alterna: la frecuencia de los síntomas gastrointestinales en los pacientes con COVID -19 es diferente que la frecuencia reportada por Schmulson (del 3.0% hasta el 39.6%).

De acuerdo a lo antes mencionado podemos calcular la frecuencia y porcentaje de cada síntoma:

- Anorexia: 49 pacientes (16.7%)
- Náuseas: 34 pacientes (11.6%)
- Vómito: 46 pacientes (15.6%)
- Diarrea: 56 pacientes (19.0%)
- Dolor abdominal: 42 pacientes (14.3%)

Se realizó el cálculo del porcentaje de pacientes en cada nivel de severidad:

- Leve:  $(8 / 294) * 100 = 2.72\%$
- Moderado:  $(101 / 294) * 100 = 34.35\%$
- Grave:  $(90 / 294) * 100 = 30.61\%$
- Crítico:  $(95 / 294) * 100 = 32.31\%$



(Grafico 2: Porcentaje de acuerdo con severidad clínica en paciente con COVID-19)

También se calculó la cantidad y el porcentaje de pacientes con y sin síntomas digestivos para cada categoría de severidad del cuadro clínico obteniendo los siguientes resultados:

- Enfermedad leve: Con síntomas digestivos: 3 pacientes (37.5%). Sin síntomas digestivos: 5 pacientes (62.5%).
- Enfermedad moderada: Con síntomas digestivos: 35 pacientes (34.7%). Sin síntomas digestivos: 66 pacientes (65.3%)
- Enfermedad grave: Con síntomas digestivos: 36 pacientes (40%). Sin síntomas digestivos: 54 pacientes (60%)
- Enfermedad crítica: Con síntomas digestivos: 40 pacientes (42.1%). Sin síntomas digestivos: 55 pacientes (57.9%)

Se realiza el test de Chi-cuadrado, para determinar si la presencia de síntomas digestivos está relacionada de manera significativa con la severidad del cuadro obteniendo los resultados el 13.6% de los pacientes presentaron enfermedad crítica y síntomas



gastrointestinales asociados vs el 18.7% que presentaron enfermedad crítica con presencia únicamente de síntomas respiratorios.

**Tabla cruzada 1: Severidad\*Manifestaciones GI**

		Manifestaciones GI		Total
		Si	No	
Severidad Leve	Recuento	3	5	8
	% del total	1.0%	1.7%	2.7%
Moderado	Recuento	35	66	101
	% del total	11.9%	22.4%	34.4%
Grave	Recuento	36	54	90
	% del total	12.2%	18.4%	30.6%
Crítico	Recuento	40	55	95
	% del total	13.6%	18.7%	32.3%
Total	Recuento	114	180	294
	% del total	38.8%	61.2%	100.0%

**Tabla 2: Pruebas de chi-cuadrado**

		Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado Pearson	de	1.229 <sup>a</sup>	3	.746
Razón de verosimilitud		1.235	3	.745
Asociación lineal lineal	por	1.052	1	.305
N de casos válidos		294		

a. 2 casillas (25.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 3.10.

De acuerdo con la tabla 2 de Pruebas de chi-cuadrado, se observa que significación asintótica (bilateral) es de 0.746 que es  $>0.05$  con lo cual no se encuentra asociación estadísticamente significativa entre la severidad del cuadro clínico y los síntomas gastrointestinales.

Durante el estudio, se llevó a cabo una comparación entre los egresos hospitalarios debidos a defunción y la presencia de síntomas digestivos. Se encontraron 101 casos de egresos secundarios a defunción, de los cuales 44 presentaron síntomas gastrointestinales, lo que

representó un 43.6% del total. Por otro lado, el 56.4% de las defunciones correspondieron a pacientes que únicamente presentaron síntomas respiratorios.

Al analizar los resultados, se observó que de aquellos pacientes que presentaron síntomas gastrointestinales, el 38.6% falleció debido a la infección por COVID-19, en comparación con el 61.4% de los casos que fueron egresados por mejoría.

**Tabla cruzada 2: Manifestaciones GI\*Defunción**

		Defunción		Total	
		Si	No		
Manifestaciones GI	Si	Recuento	44	70	114
		Recuento esperado	39.2	74.8	114.0
		% dentro de Manifestaciones GI	38.6%	61.4%	100.0%
		% dentro de Defunción	43.6%	36.3%	38.8%
		% del total	15.0%	23.8%	38.8%
	No	Recuento	57	123	180
		Recuento esperado	61.8	118.2	180.0
		% dentro de Manifestaciones GI	31.7%	68.3%	100.0%
		% dentro de Defunción	56.4%	63.7%	61.2%
		% del total	19.4%	41.8%	61.2%
Total	Recuento	101	193	294	
	Recuento esperado	101.0	193.0	294.0	
	% dentro de Manifestaciones GI	34.4%	65.6%	100.0%	
	% dentro de Defunción	100.0%	100.0%	100.0%	
	% del total	34.4%	65.6%	100.0%	

**Tabla 3: Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado Pearson de	1.486 <sup>a</sup>	1	.223		

Corrección de continuidad <sup>b</sup>	1.195	1	.274		
Razón de verosimilitud	1.478	1	.224		
Prueba exacta de Fisher				.257	.137
N de casos válidos	294				

a. 0 casillas (0.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 39.16.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

De acuerdo con la tabla 3 de Pruebas de chi-cuadrado, se observa que significación asintótica (bilateral) es de 0.223 que es  $>0.05$  con lo cual se rechaza la hipótesis nula: la mortalidad en los pacientes con manifestaciones gastrointestinales con COVID-19 es igual a la de los pacientes con presencia únicamente de síntomas respiratorios del hospital “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro del 2020 al 2021” y se rechaza la hipótesis alterna: la mortalidad en los pacientes con manifestaciones gastrointestinales con COVID-19 es diferente a la de los pacientes con presencia únicamente de síntomas respiratorios del hospital “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro del 2020 al 2021”.

Dentro de los factores demográficos estudiados en los pacientes se tomó el sexo, se obtuvo que el 46.9% de los pacientes fueron mujeres en comparación con 53.1% de hombres, con una mortalidad del 19.0% y el 15.3% respectivamente.

**Tabla cruzada 3: Defunción\*Sexo**

		Sexo		Total
		Femenino	Masculino	
Defunción Si	Recuento	45	56	101
	% del total	15.3%	19.0%	34.4%
No	Recuento	93	100	193
	% del total	31.6%	34.0%	65.6%
Total	Recuento	138	156	294
	% del total	46.9%	53.1%	100.0%

**Tabla 4: Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	.351 <sup>a</sup>	1	.553		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	.220	1	.639		
Razón de verosimilitud	.352	1	.553		
Prueba exacta de Fisher				.623	.320
N de casos válidos	294				

a. 0 casillas (0.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 47.41.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

De acuerdo con la tabla 4 de Pruebas de chi-cuadrado, se observa que significación asintótica (bilateral) es de 0.553 que es  $>0.05$  con lo cual no se puede realizar una asociación entre el sexo del paciente y la mortalidad.

Con fines de facilitar el análisis estadístico se agruparon a los pacientes dentro de rango de edad que iban de 20-40 años, 41-60 años, 61-80 años y 81-99 años, y se hizo un análisis comparativo de grupos de edad y defunción.

**Tabla cruzada 4: Edad por grupos\*Defunción**

Edad por grupos	Defunción	Defunción		Total
		Si	No	
20-40	Recuento	5	16	21
	Recuento esperado	7.2	13.8	21.0
	% dentro de Edad por grupos	23.8%	76.2%	100.0%
	% dentro de Defunción	5.0%	8.3%	7.1%
	% del total	1.7%	5.4%	7.1%
41-60	Recuento	40	80	120
	Recuento esperado	41.2	78.8	120.0

	% dentro de Edad por grupos	33.3%	66.7%	100.0%
	% dentro de Defunción	39.6%	41.5%	40.8%
	% del total	13.6%	27.2%	40.8%
61-80	Recuento	54	88	142
	Recuento esperado	48.8	93.2	142.0
	% dentro de Edad por grupos	38.0%	62.0%	100.0%
	% dentro de Defunción	53.5%	45.6%	48.3%
	% del total	18.4%	29.9%	48.3%
80-99	Recuento	2	9	11
	Recuento esperado	3.8	7.2	11.0
	% dentro de Edad por grupos	18.2%	81.8%	100.0%
	% dentro de Defunción	2.0%	4.7%	3.7%
	% del total	0.7%	3.1%	3.7%
Total	Recuento	101	193	294
	Recuento esperado	101.0	193.0	294.0
	% dentro de Edad por grupos	34.4%	65.6%	100.0%
	% dentro de Defunción	100.0%	100.0%	100.0%
	% del total	34.4%	65.6%	100.0%

**Tabla 5: Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3.216 <sup>a</sup>	3	.359	.363
Razón de verosimilitud	3.412	3	.332	.340
Prueba exacta de Fisher-Freeman-Halton	2.936			.400
N de casos válidos	294			

a. 1 casillas (12.5%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 3.78.

De acuerdo con la tabla 5 de Pruebas de chi-cuadrado, se observa que significación asintótica (bilateral) es de 0.359 que es  $>0.05$  que nos permite afirmar que no existe una asociación entre el grupo etario del paciente y la mortalidad.

Otras variables tomadas en cuenta fueron las comorbilidades que presentaban de manera previa a su hospitalización se encontró: Diabetes tipo 2 en un 45.6%, Hipertensión arterial sistémica en 37.8%, obesidad en 39.1%, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica en un 10.2%, enfermedad renal crónica en 15.6%, Enfermedad Hepática crónica en 3.4%, Cardiopatía isquémica en 12.7%, dislipidemia en 10.2%, hipotiroidismo en 6.5%, hipertiroidismo en 1.0% y enfermedad hematológica (Leucemia o linfoma) en 1.4%.

## **16. Discusión.**

En la discusión de esta tesis se analizan los resultados obtenidos a partir de la prueba de chi-cuadrado, específicamente en relación a la mortalidad de los pacientes con manifestaciones gastrointestinales y respiratorias de COVID-19 en un hospital específico durante un período de tiempo determinado.

De acuerdo con la tabla 3, se observa que el valor de significación asintótica (bilateral) obtenido es de 0.223, el cual es mayor a un nivel de significancia de 0.05. Esto indica que la diferencia encontrada entre la mortalidad de los pacientes con manifestaciones gastrointestinales y respiratorias no es estadísticamente significativa.

Por lo tanto, se rechaza la hipótesis nula planteada en esta investigación, la cual afirmaba que la mortalidad en los pacientes con manifestaciones gastrointestinales era igual a la de los pacientes con síntomas respiratorios únicamente. Esto significa que existe una diferencia en términos de mortalidad entre ambos grupos de pacientes.

Sin embargo, también se rechaza la hipótesis alterna que plantea que la mortalidad en los pacientes con manifestaciones gastrointestinales es diferente a la de los pacientes con síntomas respiratorios únicamente. Esto indica que, aunque existe una diferencia en la mortalidad entre ambos grupos, esta diferencia no es lo suficientemente significativa para afirmar que los pacientes con manifestaciones gastrointestinales presentan un mayor riesgo de mortalidad que aquellos con síntomas respiratorios únicamente.

Estos resultados son importantes ya que contribuyen al conocimiento sobre las manifestaciones clínicas y la evolución de la enfermedad en pacientes con COVID-19. Sin embargo, es importante tener en cuenta que esta investigación se realizó en un hospital

específico durante un período de tiempo determinado, por lo que los resultados pueden no ser generalizables a otros contextos.

### **17. Conclusiones.**

En conclusión, los resultados obtenidos en esta tesis a través del análisis estadístico indican que hay una diferencia en términos de mortalidad entre los pacientes con manifestaciones gastrointestinales y aquellos con síntomas respiratorios únicamente. Sin embargo, esta diferencia no es lo suficientemente significativa para afirmar que los pacientes con manifestaciones gastrointestinales presentan un mayor riesgo de mortalidad que aquellos con síntomas respiratorios únicamente. Estos hallazgos contribuyen al conocimiento sobre las manifestaciones clínicas del COVID-19, pero se debe tener en cuenta que los resultados no son generalizables a otros contextos. Se sugiere que futuras investigaciones amplíen la muestra de pacientes y consideren otros factores importantes para obtener una visión más completa sobre la relación entre las manifestaciones gastrointestinales y la mortalidad en pacientes con COVID-19, condiciones médicas previas, procesos infecciosos sobreagregados y tiempo de hospitalización.

## 18. Anexos

Instituto Mexicano del Seguro Social  
Departamento de Educación e Investigación en Salud  
HGR No. 1 Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro

**“Mortalidad en los pacientes con manifestaciones gastrointestinales con COVID-19, versus pacientes con presencia únicamente de síntomas respiratorios del hospital “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro del 2020 al 2021”**

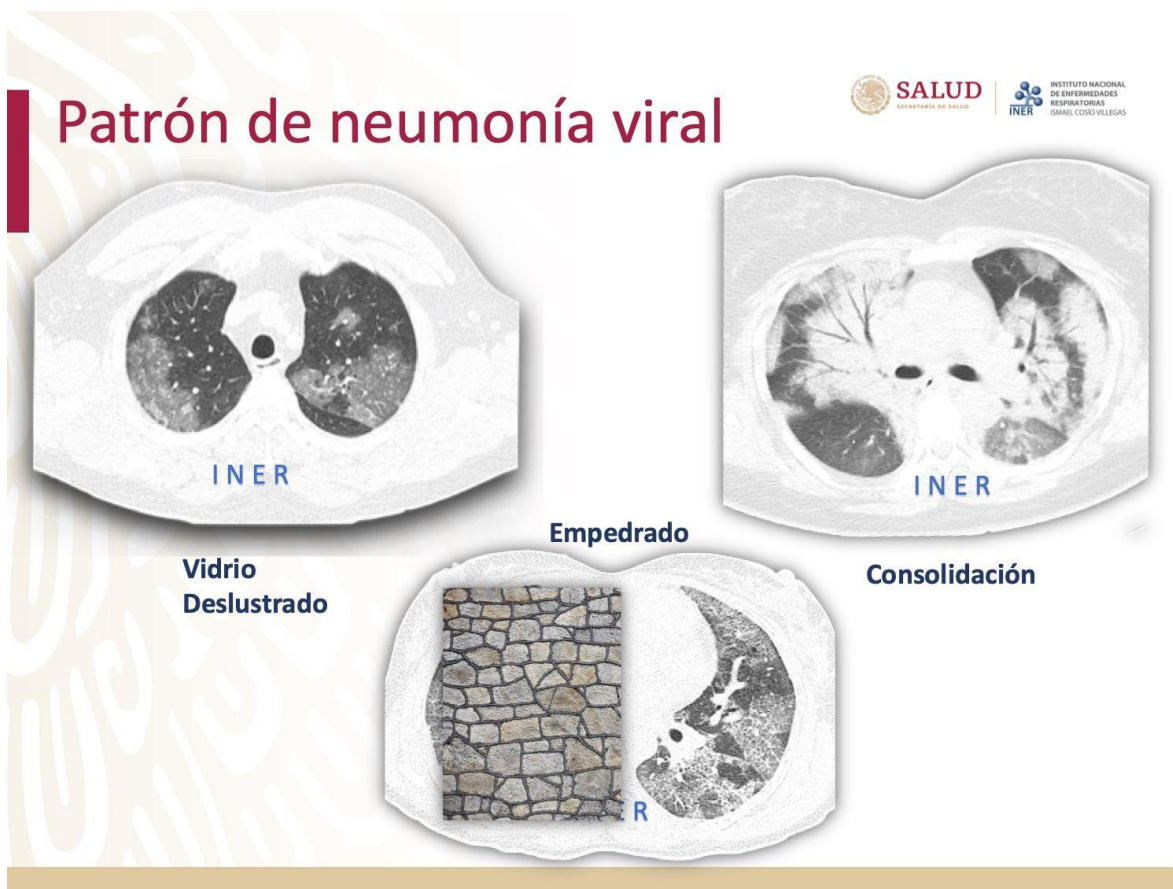
Investigador responsable: Lozano Patiño Fernando. Médico Especialista en medicina interna.

Adscripción HGR No. 1 Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro. Investigador principal: Portillo Piña

Jennifer. Médico Residente de medicina interna. Adscripción: HGR No. 1 Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro.

### ANEXO 1

Clasificaciones Patrones tomográficos de afección pulmonar por SARS CoV-2 sugeridos por el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. (INER)

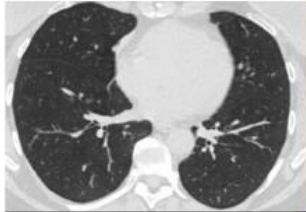




## ANEXO 2

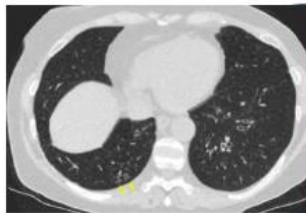
Clasificación de CO-RADS sugerida por el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER)

### Clasificación covid-19 en tomografía tórax



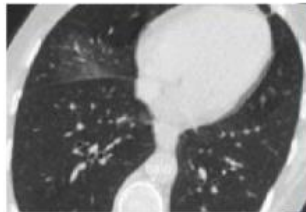
#### **CoRADS1 - Normal**

no hay datos de covid-19 ó existen otros hallazgos

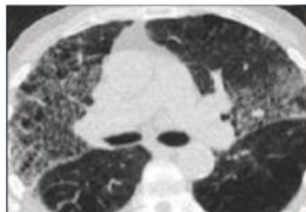


#### **CoRADS2 - anomalía consistente a otra infección**

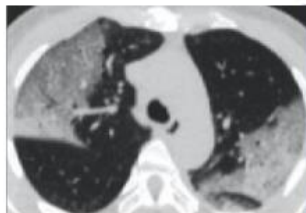
No hay signos típicos de covid-19, el nivel de sospecha de infección es muy bajo.



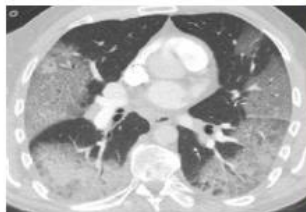
**CoRADS3 - Se considera indeterminado, anomalías indican infección pero no es determinante para covid-19**



**CoRADS4 - El nivel de sospecha es alto** Consolidaciones multifocales, vidrio esmerilado unilateral.



**CoRADS5 - infección de covid-19** vidrio esmerilado, multifocales, distribución basal y periférica, adelgazamiento vascular, padrón de empedrado. Pcr +



#### **CoRADS6 - TC tórax positivo PCR vinculante positivo**

Es la prueba más eficaz en tiempo, rapidez, costo y oportunidad para la atención eficaz del paciente.

## 19.1 Carta de no inconveniente.



GOBIERNO DE  
MÉXICO



HOSPITAL GENERAL REGIONAL No.1  
DR. CARLOS MACGREGOR SÁNCHEZ NAVARRO  
DIRECCIÓN  
SUBDIRECCIÓN MÉDICA

Asunto: CARTA DE NO INCOVENIENTE.

Ciudad de México, a 20 de junio de 2023

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACION EN SALUD

Órgano de Operación Administrativa Desconcentrada Sur de la Ciudad de México

Presente

Por medio del presente, manifiesto que no existe inconveniente en que se lleve a cabo el proyecto **"MORTALIDAD EN LOS PACIENTES CON MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES CON COVID-19, VERSUS PACIENTES CON PRESENCIA ÚNICAMENTE DE SÍNTOMAS RESPIRATORIOS DEL HOSPITAL "DR. CARLOS MAC GREGOR SÁNCHEZ NAVARRO DEL 2020 AL 2021"**, en la unidad a mi cargo bajo la responsabilidad del investigador Dr. Fernando Lozano Patiño, adscrito al servicio de Medicina interna de esta unidad con matrícula 99386445 y Dra. Jennifer Portillo Piña, residente de medicina interna de cuarto año de esta unidad con matrícula 97376103.

Dicho estudio pretende evaluar los síntomas gastrointestinales como predictores de mortalidad en el curso de neumonía por SARS-CoV2, para lo cual, se realizará un estudio observacional, de casos y controles, retrospectivo, comparando aquellos pacientes adultos hospitalizados previamente por COVID-19 en esta unidad (durante su periodo como "hospital 100% COVID-19", entre el 2020 y 2021) y que, presentaron síntomas gastrointestinales en el transcurso de su hospitalización. El resultado determinará si la presencia de manifestaciones gastrointestinales es un factor que contribuye a la mortalidad en pacientes con neumonía por SARS CoV-2, lo cual contribuirá a nuestra unidad a brindar un manejo más certero, eficiente y eficaz.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

Atentamente

Dr. Arturo Hernández Paniagua  
Director Médico del HGR No. 1 "Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro"



## 19.2 Cronograma de actividades

<p>“Mortalidad en los pacientes con manifestaciones gastrointestinales con COVID-19, versus pacientes con presencia únicamente de síntomas respiratorios del hospital “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro del 2020 al 2021”</p> <p><b>Investigador responsable:</b> Lozano Patiño Fernando. Médico Especialista en medicina interna. Adscripción HGR No. 1 Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro.</p>					<p><b>Investigador principal:</b> Portillo Piña Jennifer. Médico Residente de medicina interna. Adscripción: HGR No. 1 Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro.</p>					
Mes →	Enero 2023	Febrero 2023	Marzo 2023	Abril 2023	Mayo 2023	Junio 2023	Julio 2023	Agosto 2023	Septiembre 2023	Octubre 2023
Actividad ↓										
Realización de protocolo de investigación por investigador principal y revisión de protocolo por asesor	R	R	R	R	R					
Evaluación y autorización por parte de los comités de ética y de investigación.						P	P	P	P	
Recolección de información										P
Vaciado de información en base de datos										P
Análisis estadístico y procesamiento de información										P
Discusión de resultados y conclusiones con asesores y redacción del manuscrito de tesis										P
Difusión: presentación de proyecto en tesis y cartel										P

**R:** Realizado

**P:** Pendiente

**20.3 HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Instituto Mexicano del Seguro Social

Departamento de Educación e Investigación en Salud

HGR No. 1 Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro

“Mortalidad en los pacientes con manifestaciones gastrointestinales con COVID-19, versus pacientes con presencia únicamente de síntomas respiratorios del hospital “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro del 2020 al 2021”

<b>Investigador responsable:</b> Lozano Patiño Fernando.  Médico Especialista en medicina interna.  Adscripción HGR No. 1 Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro.		<b>Investigador principal:</b> Portillo Piña Jennifer.  Médico Residente de medicina interna.  Adscripción: HGR No. 1 Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro.	
<b>Folio:</b>		<b>Edad</b> <input type="checkbox"/>	<b>Sexo</b> 1. Masculino 2. Femenino
<b>Comorbilidades</b> <input type="checkbox"/>  Puede seleccionar más de una Diabetes tipo 2 Hipertensión Arterial sistémica Obesidad Enfermedad renal crónica EPOC Leucemia/Linfoma Hepatopatías Cardiopatía Dislipidemias Hipo/ hipertiroidismo.	<b>Manifestaciones gastrointestinales</b> <input type="checkbox"/>  Sí No	<b>Anorexia</b> <input type="checkbox"/>  Sí No	
<b>Náusea/vómito</b> <input type="checkbox"/>  Sí No	<b>Diarrea</b> <input type="checkbox"/>  Sí No	<b>Dolor abdominal</b> <input type="checkbox"/>  Sí No	

### **Solicitud de excepción de la carta de consentimiento informado**

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación del Hospital General Regional Número 1 "Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro" que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación "MORTALIDAD EN LOS PACIENTES CON MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES CON COVID-19, VERSUS PACIENTES CON PRESENCIA ÚNICAMENTE DE SÍNTOMAS RESPIRATORIOS DEL HOSPITAL "DR. CARLOS MAC GREGOR SÁNCHEZ NAVARRO DEL 2020 AL 2021", es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

Número de seguridad social, edad, sexo, comorbilidades, manifestaciones gastrointestinales, anorexia, náusea/vómito, diarrea, dolor abdominal.


#### **MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCION DE DATOS**

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo "MORTALIDAD EN LOS PACIENTES CON MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES CON COVID-19, VERSUS PACIENTES CON PRESENCIA ÚNICAMENTE DE SÍNTOMAS RESPIRATORIOS DEL HOSPITAL "DR. CARLOS MAC GREGOR SÁNCHEZ NAVARRO DEL 2020 AL 2021", cuyo propósito es producto comprometido de tesis.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

**ATENTAMENTE**

  
\_\_\_\_\_  
**Fernando Lozano Patiño**

Médico Especialista en Medicina Interna

Investigador Responsable

## 20. Referencias bibliográficas

---

- <sup>1</sup> Los nombres de la enfermedad por coronavirus (COVID-19) y del virus que la causa [Internet]. Who.int. [citado el 14 de junio de 2023]. Disponible en: [https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)
- <sup>2</sup> World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report, 51. 2020 [citado el 13 de junio de 2023]; Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331475>
- <sup>3</sup> Miranda-Novales MG, Vargas-Almanza I, Aragón-Nogales R. COVID-19 por SARS-CoV-2: la nueva emergencia de salud. *Rev Mex Pediatr* [Internet]. 2019;86(6):213–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.35366/91871>
- <sup>4</sup> Taxonomy browser (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) [Internet]. Nih.gov. [citado el 15 de junio de 2023]. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi?mode=Info&id=2697049&lvl=3&keep=1&srchmode=1&unlock&lin=f&log\\_op=lineage\\_toggle](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi?mode=Info&id=2697049&lvl=3&keep=1&srchmode=1&unlock&lin=f&log_op=lineage_toggle)
- <sup>5</sup> Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Vol. 17, *Nature Reviews Microbiology*. Nature Publishing Group; 2019. p. 181–92.
- <sup>6</sup> Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med*. 2020 Apr 1;46(4):586–90
- <sup>7</sup> He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*. 2020 May 1;26(5):672–5.
- <sup>8</sup> Han H, Ma Q, Li C, Liu R, Zhao L, Wang W, et al. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors. *Emerg Microbes Infect*. 2020 Jan 1;9(1):1123–30.
- <sup>9</sup> Catanzaro M, Fagiani F, Racchi M, Corsini E, Govoni S, Lanni C. Immune response in COVID-19: addressing a pharmacological challenge by targeting pathways triggered by SARS-CoV-2. Vol. 5, *Signal Transduction and Targeted Therapy*. Springer Nature; 2020.
- <sup>10</sup> D'Amico F, Baumgart DC, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Diarrhea During COVID-19 Infection: Pathogenesis, Epidemiology, Prevention, and Management. Vol. 18, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. W.B. Saunders; 2020. p. 1663–72.

- 
- <sup>11</sup> Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: Prospective observational cohort study. *The BMJ*. 2020 May 22;369.
- <sup>12</sup> Hunt RH, East JE, Lanas A, Malfertheiner P, Satsangi J, Scarpignato C, et al. COVID-19 and Gastrointestinal Disease: Implications for the Gastroenterologist. *Vol. 39, Digestive Diseases*. S. Karger AG; 2021. p. 119–39.
- <sup>13</sup> Han C, Duan C, Zhang S, Spiegel B, Shi H, Wang W, et al. Digestive symptoms in COVID-19 patients with mild disease severity: Clinical presentation, stool viral RNA testing, and outcomes: Clinical presentation, stool viral RNA testing, and outcomes. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2020;115(6):916–23. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.14309/ajg.0000000000000664>
- <sup>14</sup> Parasa S, Desai M, Thoguluva Chandrasekar V, Patel HK, Kennedy KF, Roesch T, et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms and fecal viral shedding in patients with Coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2020;3(6):e2011335. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.11335>
- <sup>15</sup> Zuo T, Liu Q, Zhang F, Lui GCY, Tso EYK, Yeoh YK, et al. Depicting SARS-CoV-2 faecal viral activity in association with gut microbiota composition in patients with COVID-19. *Gut*. 2021 Feb 1;70(2):276–84.
- <sup>16</sup> Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E, Liu R, et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong cohort: Systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* [Internet]. 2020;159(1):81–95. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.065>
- <sup>17</sup> Pan L, Mu M, Yang P, Sun Y, Wang R, Yan J, et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: A descriptive, cross-sectional, multicenter study. *American Journal of Gastroenterology*. 2020 May 1;115(5):766–73.
- <sup>18</sup> Schmulson M, Dávalos MF, Berumen J. Alerta: los síntomas gastrointestinales podrían ser una manifestación de la COVID-19. *Rev Gastroenterol Méx (Engl Ed)* [Internet]. 2020;85(3):282–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2020.04.001>
- <sup>19</sup> Pan L, Mu M, Yang P, Sun Y, Wang R, Yan J, et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: A descriptive, cross-sectional, multicenter study. *American Journal of Gastroenterology*. 2020 May 1;115(5):766–73.

- 
- <sup>20</sup> Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2020 Mar 17;323(11):1061–9.
- <sup>21</sup> Mo P, Xing Y, Xiao Y, Deng L, Zhao Q, Wang H, et al. Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China.
- <sup>22</sup> Livanos AE, Jha D, Cossarini F, Gonzalez-Reiche AS, Tokuyama M, Aydiillo T, et al. Intestinal host response to SARS-CoV-2 infection and COVID-19 outcomes in patients with gastrointestinal symptoms. *Gastroenterology* [Internet]. 2021;160(7):2435-2450.e34. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2021.02.056>
- <sup>23</sup> Nobel YR, Phipps M, Zucker J, Lebwohl B, Wang TC, Sobieszczyk ME, et al. Gastrointestinal symptoms and Coronavirus disease 2019: A case-control study from the United States. *Gastroenterology* [Internet]. 2020;159(1):373-375.e2. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.017>
- <sup>24</sup> Aghemo A, Piovani D, Parigi TL, Brunetta E, Pugliese N, Vespa E, et al. COVID-19 digestive system involvement and clinical outcomes in a large academic hospital in Milan, Italy. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020;18(10):2366-2368.e3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2020.05.011>
- <sup>25</sup> Redd WD, Zhou JC, Hathorn KE, McCarty TR, Bazarbashi AN, Thompson CC, et al. Prevalence and characteristics of gastrointestinal symptoms in patients with severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 infection in the United States: A multicenter cohort study. *Gastroenterology* [Internet]. 2020;159(2):765-767.e2. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.045>
- <sup>26</sup> Tariq R, Saha S, Furqan F, Hassett L, Pardi D, Khanna S. Prevalence and mortality of COVID-19 patients with gastrointestinal symptoms: A systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2020;95(8):1632–48. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.06.003>
- <sup>27</sup> Li Y, Hou H, Yang H. Lack of marked association between gastrointestinal symptoms and COVID-19 mortality: An updated meta-analysis based on adjusted effect estimates. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2021;96(6):1672–80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.04.011>
- <sup>28</sup> Tariq R, Saha S, Furqan F, Pardi D, Khanna S. In reply-lack of marked association between gastrointestinal symptoms and COVID-19 mortality: An updated meta-analysis based on



---

adjusted effect estimates. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2021;96(6):1680–1. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.04.010>

<sup>29</sup> Mao R, Qiu Y, He J-S, Tan J-Y, Li X-H, Liang J, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020;5(7):667–78. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30126-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30126-6)

<sup>30</sup> Chen R, Yu Y-L, Li W, Liu Y, Lu J-X, Chen F, et al. Gastrointestinal symptoms associated with unfavorable prognosis of COVID-19 patients: A retrospective study. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2020;7:608259. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2020.608259>

<sup>31</sup> Ramachandran P, Onukogu I, Ghanta S, Gajendran M, Perisetti A, Goyal H, et al. Gastrointestinal symptoms and outcomes in hospitalized Coronavirus disease 2019 patients. *Dig Dis* [Internet]. 2020;38(5):373–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000509774>

<sup>32</sup> Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Características de las defunciones registradas en México durante 2020, Preliminar 2021 29 de julio. Disponible en: <https://t.co/dK3j9ml7o4?amp=1>.

<sup>33</sup> Liang W, Feng Z, Rao S, Xiao C, Xue X, Lin Z, et al. Diarrhoea may be underestimated: A missing link in 2019 novel coronavirus. Vol. 69, *Gut*. BMJ Publishing Group; 2020. p. 1141–3.

<sup>34</sup> Leung WK, To KF, Chan PKS, Chan HLY, Wu AKL, Lee N, et al. Enteric Involvement of Severe Acute Respiratory Syndrome-Associated Coronavirus Infection. 2003.

<sup>35</sup> González MDM, Moreira VDA, Ramírez JEL, Pinargote CJT, Tito AMV, Albuja JDR, et al. Covid-19 gastrointestinal: otra cara del problema [Internet]. Zenodo; 2021. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5281/ZENODO.5557672>

<sup>36</sup> Coronavirus – gob.mx. Recuperado el 26 de junio de 2023, sitio web de Gob.mx: <http://coronavirus.gob.mx>

<sup>37</sup> Gob.mx. [citado el 15 de junio de 2023]. Disponible en: [https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2021/02/Lineamiento\\_VE\\_y\\_Lab\\_Enf\\_Viral\\_Ene-2021\\_290121.pdf](https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2021/02/Lineamiento_VE_y_Lab_Enf_Viral_Ene-2021_290121.pdf)