



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO
CIUDAD INNOVADORA Y DE DERECHOS



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO

DIRECCIÓN DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN

MEDICINA INTERNA

**“ANÁLISIS DE LA UTILIDAD DE LA PROCALCITONINA SÉRICA COMO PREDICTOR DE
SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON COVID-19 EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. BELISARIO DOMÍNGUEZ”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PRESENTADO POR:

OSCAR ALBERTO VILLAGÓMEZ FIGUEROA

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN

MEDICINA INTERNA

DIRECTOR DE TESIS:

DR. MARÍA LUCÍA OLIVEROS RUÍZ

CIUDAD DE MÉXICO -2021-



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO
CIUDAD INNOVADORA Y DE DERECHOS

SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN GENERAL DE PRESTACIÓN DE
SERVICIOS MÉDICOS Y URGENCIAS
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE LA CIUDAD DE MÉXICO
"DR. BELISARIO DOMÍNGUEZ"



Ciudad de México

SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN Y INVESTIGACIÓN
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BELISARIO DOMÍNGUEZ"

"ANÁLISIS DE LA UTILIDAD DE LA PROCALCITONINA SÉRICA COMO PREDICTOR DE SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON COVID-19 EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BELISARIO DOMÍNGUEZ"

AUTOR: OSCAR ALBERTO VILLAGÓMEZ FIGUEROA

DRA. GABRIELA OLGUÍN CONTRERAS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BELISARIO DOMÍNGUEZ"

DRA. LILIA ELENA MONROY RAMÍREZ DE ARELLANO.
DIRECTORA DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN.
SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO



SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE FORMACIÓN,
ACTUALIZACIÓN MÉDICA E
INVESTIGACIÓN

**"ANÁLISIS DE LA UTILIDAD DE LA PROCALCITONINA SÉRICA COMO PREDICTOR DE
SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON COVID-19 EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. BELISARIO DOMÍNGUEZ"**

AUTOR: OSCAR ALBERTO VILLAGÓMEZ FIGUEROA



**DRA. MARÍA LUCÍA OLIVEROS RUIZ
JEFE DE ENSEÑANZA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. BELISARIO DOMÍNGUEZ"
DIRECTOR DE TESIS**



**DRA. CAROLINA ANGÉLICA BRUNNER MENDOZA
DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA Y PARASITOLOGÍA
FACULTAD DE MEDICINA, UNAM
ASESOR METODOLÓGICO**



**DR. CÉSAR GUERRERO GUERRA
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS AMBIENTALES
GRUPO DE GENOTOXICOLOGÍA AMBIENTAL
CENTRO DE CIENCIAS DE LA ATMÓSFERA, UNAM
ASESOR ESTADÍSTICO**

ÍNDICE:

RESUMEN

INTRODUCCIÓN 7

ANTECEDENTES 7

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA 15

JUSTIFICACIÓN 16

HIPOTESIS 16

OBJETIVOS 17

METODOLOGÍA 17

ASPECTOS ÉTICOS 19

RESULTADOS 20

DISCUSIÓN 47

CONCLUSIONES 48

BIBLIOGRAFÍA 49

ANEXOS 53

RESUMEN

A finales del año 2019, un brote infeccioso fue reportado en personas que habían estado expuestas en el mercado de mariscos en Wuhan, China. Posterior a este evento, hubo una rápida diseminación a nivel mundial de la enfermedad, lo que llevó a una pandemia. La enfermedad COVID-19, cuyo agente causal es el coronavirus SARS-CoV2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2), es una infección respiratoria aguda que ha causado miles de muertes a nivel mundial. Los miembros de la familia Coronaviridae usualmente causan síntomas de resfriado común leve, sin embargo dos virus pertenecientes a beta coronavirus - SARS CoV-1 y MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus)- pueden causar neumonía severa, falla respiratoria y muerte.

Actualmente los sistemas de salud de todas las naciones han sufrido colapso con un incremento exponencial en los casos de neumonía por SARS CoV-2. En un intento para mejorar la calidad y la supervivencia de los pacientes se han creado guías y modificaciones en las pautas de tratamientos, sin embargo, no se ha logrado el control de la pandemia. Como medida adicional, se ha implementado la utilización de estudios de laboratorio que permitan un enfoque objetivo para la atención del paciente. Derivado de esto, como una medida adicional se han hecho investigaciones acerca de la posible utilidad de estudios de laboratorio como herramientas para el abordaje diagnóstico y terapéutico.

En este estudio se realizó una evaluación de la relación de los valores de procalcitonina (PCT) en pacientes con diagnóstico molecular de COVID-19 positivo y su supervivencia en un periodo del 23 de marzo al 30 de junio del 2020. Se caracterizó demográficamente a la población estudiada, teniendo 129 pacientes con valores registrados de PCT.

Los análisis estadísticos demostraron que la medición de los niveles de PCT al ingreso pueden ser de utilidad para el manejo terapéutico inicial, pero no debe ser el único valor a considerar y debe valorarse conjuntamente con estudios radiológicos y otros estudios paraclínicos. Es necesario ahondar en los mecanismos por los cuales los valores de PCT se alteran ante la infección con SARS-CoV-2.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

El 31 de diciembre del 2019 la Comisión Municipal de Salud de Wuhan, China, reportó un grupo de casos de neumonía de etiología desconocida en personas que habían estado expuestas en el mercado de mariscos en Wuhan, China. A partir de ahí, hubo una rápida diseminación del virus, lo que llevó a una pandemia mundial (WHO, 2020a). Posteriormente, el agente etiológico de esta enfermedad (COVID-19) fue identificado como un miembro de la familia de los Coronaviridae, cuya clasificación actual reconoce 39 especies en 27 subgéneros, cinco géneros y dos subfamilias que pertenecen a la familia Coronaviridae, suborden Coronidovirineae, orden Nidovirales, dominio Riboviria (Gorbalenya et al. 2020), las cuales infectan a anfibios, aves y mamíferos. Las especies pertenecientes a la familia Coronaviridae son virus de ARN monocatenario, de sentido positivo y envueltos. Los virus tienen proyecciones en la superficie en forma de pétalo, que al visualizarse por micrografías electrónicas simulan una corona solar (Wang et al. 2019). El agente causal de la enfermedad COVID-19 se denominó SARS-CoV-2 (por sus siglas en inglés, *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) y tiene un 96% de identidad genómica con el coronavirus de murciélago tipo SARS (Zhou et al. 2020).

A nivel mundial al mes de agosto del 2020 se reportan 17,918,582 casos confirmados y 686,703 muertes (OMS, 2020). En México, se estiman 480,645 casos positivos y se han

reportado 49,880 defunciones (Gobierno de México, 2020, <https://coronavirus.gob.mx/datos/>).

Transmisión de SARS -CoV-2

SARS-CoV-2 es primariamente diseminado de persona a persona a través de gotas respiratorias, las cuales son típicamente liberadas cuando una persona infectada tose o estornuda. Debido a que las gotas usualmente caen dentro de pocos metros, la probabilidad de la transmisión disminuye si las personas se mantienen a una distancia de por lo menos 1 metros (WHO, 2020b). Existen controversias en cuanto a la disminución, dispersión y permanencia del virus en bioaerosoles en ambientes exteriores e interiores.

Además, el ARN de SARS-CoV-2 ha sido detectado en diferentes tipos de muestras clínicas, como sangre, heces, orina, en estas últimas dos a muy bajas concentraciones (Wang et al. 2020), sin embargo, la transmisión fecal-oral no ha sido documentada. Además, se ha reportado la estabilidad del SARS-CoV-2 en diferentes superficies hospitalarias (Ye et al. 2020) y diferentes condiciones ambientales (Chin et al. 2020). Reportes recientes sugieren que, del periodo de infección a la aparición de los síntomas puede ser de 2 a 14 días, con un promedio de 5 días (Khan et al. 2020). Esto último sugiere que los pacientes pueden ser infectivos de 1 a 3 días antes del inicio de los síntomas y hasta un 40 a 50% de los casos pueden ser atribuibles a la transmisión de una persona asintomática o presintomática (Siordia, 2020). Justo antes o inmediatamente después del inicio de los síntomas, los pacientes tienen altos niveles

virales en la región nasofaríngea, los cuales posteriormente descienden durante el curso de aproximadamente una semana. Los pacientes con enfermedad severa pueden continuar diseminando el virus durante un mayor periodo de tiempo, sin embargo la duración de la diseminación del virus infectivo no es clara.

Fisiopatología de SARS -CoV-2

Los Coronavirus infectan primariamente el tracto respiratorio superior y el tracto gastrointestinal de las aves y los mamíferos. La proteína de superficie, la glicoproteína espiga [Surface spike glycoprotein (S-protein)], es un factor clave en la virulencia de los coronavirus, la cual permite que este se ancle a las células del huésped. Se ha demostrado que el virus MERS-CoV se une a la Dipeptidil Dipeptidasa (DPP4), una proteína que se ha conservado en especies conocidas por albergar estas cepas de coronavirus. Mientras que la mayoría de virus infectan a las células ciliadas, DPP4 es expresado en células no ciliadas en las vías respiratorias de los humanos, lo cual se cree es un factor importante en su transmisión zoonótica y su alta mortalidad (Yuki et al. 2020). En SARS-CoV1, la Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ACE 2) es el receptor celular primario al cual el virus se adhiere, y se considera que juega un rol en la habilidad del SARS-CoV-1 para producir infecciones tanto de las vías respiratorias altas como de las bajas, contribuyendo a su infectividad y letalidad. Como se mostró en un estudio reciente publicado por Giwa et al. (2019), los análisis univariados mostraron las siguientes características de los pacientes y los marcadores de laboratorio fueron asociados con un incremento en la mortalidad: edad avanzada, linfopenia, leucocitosis, elevaciones en la Alanina Aminotransferasa (ALT), Lactato Deshidrogenasa (LDH), Troponina I (TNI), Creatinincinasa (CK), Dímero D, Ferritina sérica, Interleucina 6 (IL-6), Tiempo de Protrombina (TP), creatinina y procalcitonina (PCT).

Manifestaciones Clínicas de COVID-19

Los síntomas pueden incluir fiebre, tos, odinofagia, malestar general y mialgias. Algunos pacientes tienen síntomas gastrointestinales incluidos anorexia, náusea y diarrea. La anosmia y ageusia también han sido reportados en algunos pacientes. En pacientes hospitalizados la dificultad para respirar se ha reportado en una media de 5 a 8 días después del inicio de la sintomatología (Siordia, 2020).

Factores de riesgo

Los factores de riesgo para complicaciones por COVID-19 incluyen la edad (>65 años), enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar crónica, hipertensión, diabetes y obesidad (Tabla 1) (Rod et al. 2020). No está claro si algunas otras condiciones (enfermedad renal, inmunosupresión, cáncer, infección por virus de la inmunodeficiencia humana-VIH) confieren un riesgo incrementado para las complicaciones (Wiersinga et al. 2020), pero debido a que estas condiciones pueden estar asociadas con un peor resultado después de la infección con otros patógenos respiratorios, se debe garantizar una estrecha vigilancia a los pacientes infectados con COVID-19 quienes presenten estas comorbilidades.

Tabla 1. Factores de riesgo asociados a COVID-19 severo.*

Edad >65 años
Enfermedad Pulmonar Crónica
Enfermedad Cardiovascular
Diabetes Mellitus
Obesidad
Inmunocompromiso†
Enfermedad Renal Crónica
Enfermedad Hepática

* Información adaptada de los CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Algunos de estos factores de riesgo están establecidos. Otros (ej. El inmunocompromiso por infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) con un conteo de CD4 <200 por microlitro o viremia no controlada) son condiciones que confieren un riesgo elevado para otras infecciones respiratorias, pero su efecto sobre COVID-19 aun no es conocido.

†Inmunocompromiso incluye pacientes infectados con VIH con un conteo de CD4 <200 CD4 por microlitro o viremia no controlada, uso prolongado de corticoesteroides u otros inmunomoduladores, antecedentes de transplante de médula ósea o transplante de órganos y antecedentes de tabaquismo.

Fuente: Tabla modificada de Gandhi et al. (2020).

Diagnóstico de COVID-19

El diagnóstico de COVID-19 se basa usualmente en la detección molecular de SARS-CoV-2, por una prueba de Reacción en Cadena de la Polimerasa en Tiempo Real [real time Polymerase Chain Reaction, (RT)-PCR]. Después del inicio de la sintomatología, la sensibilidad de la prueba de PCR tomada de la nasofaringe mediante hisopos parece ser

alta, pero pueden ocurrir falsos negativos, con una frecuencia incierta. Si la sospecha diagnóstica de COVID-19 en una persona tiene una prueba nasofaríngea negativa, la repetición de la prueba es prudente, especialmente si la persona vive en un área con una transmisión comunitaria activa. El tipo de muestra que se recolecta depende del tipo de muestra que ha sido validado para el uso de la prueba de PCR específicamente. La mayoría de pruebas para identificación por PCR utiliza hisopos nasofaríngeos. Las muestras de esputo (o aspiración endotraqueal de pacientes intubados) pueden ser más sencillas de obtener en algunas situaciones, y las pruebas en esputo pueden ser más sensibles que aquellas obtenidas mediante hisopos nasofaríngeos. La inducción de esputo está contraindicado debido a que esto produce aerolización. Hay información limitada con respecto al uso de hisopos orofaríngeos; en un estudio, las pruebas tomadas mediante estas herramientas fueron menos sensibles que aquellos tomados nasofaríngeos, particularmente después del curso de la enfermedad. Si un hisopo nasofaríngeo no puede ser obtenido (ej. porque no existan suministros suficientes), los “*Centers for Disease Control and Prevention*” (CDC) recomiendan el uso de un hisopoorofaríngeo. La “*Food and Drug Administration*” (FDA) recientemente reconoció como método de recolección-propia en un-sitio la toma de muestra de la nariz anterior como un método aceptable para la toma de muestra; esta opción puede facilitar la prueba en domicilio y reducir la exposición para el personal de la salud (Gandhi et al. 2020).

Evaluación de COVID-19

La evaluación y el manejo de COVID-19 están guiados por la severidad de la enfermedad. De acuerdo a la información inicial de China, 81% de la población con COVID-19 tuvo enfermedad leve a moderada (incluidas personas sin neumonía y personas con

neumonía leve), 14% tuvo enfermedad severa, y 5% enfermedad crítica. Los pacientes quienes tienen signos y síntomas leves generalmente no necesitan evaluaciones adicionales, y dependiendo en el perfil de riesgo, pueden incluso no someterse a la prueba de COVID-19, puesto que la infección usualmente se resolverá. Sin embargo, algunos pacientes quienes tienen sintomatología moderada pueden deteriorarse clínicamente de manera precipitada lo cual ocurre una semana después del inicio de la sintomatología. En pacientes quienes tienen factores de riesgo para la enfermedad severa (Tabla 1), la monitorización estrecha para la progresión debe ser garantizada, con un umbral bajo para la evaluación adicional. Si aparecen nuevos síntomas o estos empeoran (ej. disnea) en pacientes con enfermedad moderada al inicio, se deberá realizar una evaluación adicional. Un examen físico debe ser realizado para evaluar la presencia de taquipnea, hipoxemia y hallazgos anormales a nivel pulmonar. Adicionalmente, la búsqueda de otros patógenos debe ser realizada (ej. influenza virus, dependiendo la estación, y otros virus respiratorios) si se encuentra disponible, y se deberá considerar las pruebas imagenológicas de tórax (Peng et al. 2020).

Si los hallazgos en la evaluación inicial son sugestivos de enfermedad moderada o severa se deberá hospitalizar al paciente. Los pacientes con enfermedad moderada pueden presentar disnea pero la saturación de oxígeno usualmente se encuentra en 94% al aire ambiente. Los indicadores de enfermedad severa son taquipnea (frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones por minuto), hipoxemia (saturación de oxígeno $\leq 93\%$; relación de la presión parcial de oxígeno arterial y la fracción de oxígeno inspirada < 300), e infiltrados pulmonares ($> 50\%$ en el campo pulmonar involucrado dentro de 24 a 48 h) (Peng et al. 2020; Gandhi et al. 2020; Gobierno de México, 2020b). Las pruebas de laboratorio en pacientes hospitalizados deben incluir una biometría hemática completa y un panel metabólico completo. En la mayoría de los casos y especialmente si se

administra algún medicamento que afecte el intervalo del QT corregido (QTc) se deberá considerar un electrocardiograma al ingreso como basal. La radiografía de tórax es usualmente el método de imagen inicial. En algunos centros también se utiliza el ultrasonido pulmonar. El “*American College of Radiology*” no recomienda el uso de la tomografía computada (TC) como cribado o estudio de imagen inicial para diagnosticar COVID-19, instando a que debe ser usado con “moderación” y solo en pacientes hospitalizados cuando existen indicaciones específicas (Hope et al. 2020). Otras pruebas adicionales que se pueden llegar a realizar, incluyen estudios de coagulación (ej. Dímero D) y pruebas para marcadores inflamatorios (ej. Proteína C Reactiva y Ferritina), LDH, CK, y PCT. El valor pronóstico y la utilidad clínica de el resultado de estas y otras pruebas se mantiene incierto. Dentro de estas pruebas se encuentra la PCT, la cual ha sido utilizada como un biomarcador de la respuesta del huésped ante las infecciones microbianas, siendo empleada como un complemento de los estudios clínicos y diagnósticos para ayudar a dirigir la terapia antibiótica en la práctica médica (D.T. Huang et al 2018 y Phillip Shuetz et al 2018, Vijayan et al. 2017, Huang et al. 2018; Phillip Shuetz et al), más específicamente, en el diagnóstico por infección bacteriana o sepsis, así como para la diferenciación entre neumonía bacteriana, viral y Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) (Samsudin y Vasikaran, 2017).

En los últimos meses diversos estudios han evidenciado la relación de la alteración en los niveles de PCT como indicador de la severidad en pacientes infectados con SARS-CoV-2 (Hu et al. 2020, Lippi and Plebani, 2020) y ha sido propuesta como un complemento de los estudios clínicos y diagnósticos para ayudar a dirigir la terapia antibiótica efectiva y preventiva y así reducir la mortalidad en pacientes con COVID-19.

La PCT es un péptido de 116 aminoácidos peso molecular aproximado de 14.5 kDa y pertenece a la superfamilia de la calcitonina (CT) y es sintetizada en las células C neuroendócrinas medulares de la glándula tiroides a partir de un precursor polipeptídico. (Ming Jin 2009). La PCT está codificada por el gen CALC-1 localizado en el cromosoma 11. La escisión en el sitio 1 del transcripto primario del gen CALC-1 produce pre-PCT, la cual sufre una escisión proteolítica que produce PCT. (Ming jin 2009, Paudel et al. 2020). La PCT es un producto génico relacionado con la calcitonina, expresado por las células epiteliales humanas en respuesta a infecciones bacterianas y, por el contrario, se regula de manera negativa ante infecciones virales. Bajo condiciones fisiológicas normales los valores de PCT en sangre son indetectables o menores a 0.05 ng/mL, sin embargo, esta puede aumentar rápidamente en respuesta a la inflamación sistémica, con picos que se correlacionan con el nivel de intensidad de los estímulos, provocando un mecanismo de regulación a la alta debido a la liberación de las citocinas, interleucinas (IL-6, IL-1b), en respuesta a las infecciones bacterianas con una vida media de 25-30 horas y disminuyen sus niveles rápidamente con la resolución de la inflamación(RheeChanu 2016;Cleland y Eranki).

Planteamiento del problema:

Una nueva enfermedad infecciosa causada por un virus llamado SARS-CoV-2 ha provocado una emergencia sanitaria a nivel mundial. A pesar de la aparente baja mortalidad, debido al desconocimiento de la enfermedad, la falta de vacunas y medicamentos específicos para su tratamiento y la sobresaturación que este brote puede ocasionar en los servicios de salud, se han tomado diversas medidas preventivas como: el aislamiento, el lavado frecuente de manos, desinfección de espacios públicos, uso de Equipo de Protección Personal (EPP) en el manejo de pacientes, etc. Las guías

para el tratamiento y manejo de pacientes con un diagnóstico de COVID-19 se actualizan constantemente. La identificación y caracterización temprana de pacientes con COVID-19 que acuden a la atención médica requiere de una valoración rauda y eficaz para que, de acuerdo con los distintos espectros de gravedad en su curso hospitalario, se logre mayor éxito en el manejo.

Justificación

Recientemente, diversos estudios han reportado la asociación de valores de $PCT \geq 0.5$ ng/ml con la severidad del estado del paciente por COVID-19, y se han realizado hipótesis acerca de la progresión de los niveles de PCT y el agravamiento de la enfermedad. Si bien, muchos estudios han demostrado la utilidad de la PCT como un biomarcador para la identificación de la respuesta inflamatoria del huésped ante una infección bacteriana y/o otras causas no infecciosas, existen escasos reportes acerca de su utilidad como predictor de supervivencia en pacientes con COVID-19.

Hipótesis

Los valores <0.5 ng/ml o indetectables de PCT sérica tienen una correlación/asociación con la supervivencia de pacientes con diagnóstico de COVID-19.

Objetivos

a) General:

- a. Evaluar la relación entre los valores de PCT en pacientes con COVID-19 y su supervivencia.

b) Específico:

- a. Caracterizar la población de estudio.
- b. Determinar la concentración de PCT sérica en pacientes con diagnóstico de COVID-19.
- c. Estimar la posible asociación entre los niveles de PCT sérica y la supervivencia en pacientes con COVID-19.

Metodología

Tipo de estudio: Descriptivo, observacional, transversal, retrospectivo.

Lugar: El estudio se realizó en el Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez (Hospital de referencia COVID-19) perteneciente a la Red de Hospitales de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

Población: Personas hospitalizadas con diagnóstico molecular positivo para SARS-CoV-2.

Muestra: Se incluyeron 129 pacientes diagnosticados con COVID-19 por análisis molecular del 23 de marzo al 30 de junio del 2020. La información (datos demográficos y datos de niveles de PCT al ingreso del paciente), fueron obtenidos de la base de datos Sistema de Administración Médica e Información Hospitalaria (SAMIH). Se determinó si los valores de PCT siguen una distribución normal y así evaluar la utilización de pruebas paramétricas o no paramétricas según fuera el caso. Para el cálculo del Odds-Ratio se construyó una tabla de datos cruzados con los datos de supervivencia, así como los datos de PCT, en este último caso se utilizó el supuesto de que valores mayores de 0.5 ng/mL (positivos) son indicadores de no-supervivencia, y por el contrario, valores menores de 0.5 ng/mL (negativos) son indicativos de supervivencia. Además se determinó la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN, razón de verosimilitud (likelihood ratio). Para realizar el cálculo de tamaño de muestra utilizando los valores de sensibilidad y especificidad calculados anteriormente se utilizó el programa libre EPIDAT 4.2 (programa para análisis epidemiológico y estadístico desarrollado por la Dirección Xeral de Saúde Pública de la Consellería de Sanidade (Xunta de Galicia) con el apoyo de la Organización Panamericana de la Salud (OPS-OMS) y la Universidad CES de Colombia) <https://www.sergas.es/Saude-publica/EPIDAT-4-2?idioma=es> Se analizó el

cálculo de precisión de los datos analizados. Los análisis se realizaron con el software SPSS 22, MINITAB 16 y EPIDAT 4.2

Criterios del estudio

Criterios de Inclusión: Mayor de 18 años, prueba molecular para COVID-19 positiva.

Criterios de exclusión: Prueba negativa o inválida para COVID-19.

Aspectos éticos:

Se trata de un estudio de riesgo mínimo, ya que los datos serán recabados a partir del expediente del paciente y se analizarán los resultados de las pruebas de laboratorio medidas a partir de muestras sanguíneas. Se solicitará al Director del Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez (Dr. José Refugio Alejo Navarro Robles), su autorización escrita, firmada y sellada para su uso, en donde se especificará el tipo de información que se recabará. Los responsables de la recolección de la información a partir de los expedientes deberán de firmar una carta de confidencialidad de la información. La autonomía del paciente se respetará mediante la realización del proceso de consentimiento informado de manera directa o al familiar. La confidencialidad de la información se garantizará, ya que el nombre del participante no aparecerá y en su lugar se usará un código. El protocolo cuenta con la aprobación del Comité de Ética en Investigación (CONBIOETICA-09-CEI-004-20180213).

Resultados

En este estudio 129 pacientes fueron incluidos (mayores de 18 años, con valores registrados de PCT y COVID19 positivo), de los cuales 89 eran de sexo masculino (69.0%) y 40 eran de sexo femenino (31.0%) (Tabla 2, Fig. 1). Las edades de los pacientes tuvieron un rango de edad de los 21 a los 88 años de edad, con una media de 50.81 y una desviación estándar de 13.07 (Tabla 3). La distribución de edad y sexo se muestra en la Fig. 2, Anexo 1. Del total de casos, 78 (60.5%) murieron y 51 (39.5%) fueron egresados por mejoría clínica (Tabla 4). El recuento de casos de supervivencia distribuido por sexo se muestra a en la Tabla 5, Fig. 3 y la supervivencia por edad en la Fig.4, Anexo 2.

Tabla 2. Estadísticos descriptivos por sexo de los pacientes con COVID-19

Estadísticos descriptivos por sexo de los pacientes con COVID-19

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	F	40	31.0	31.0	31.0
	M	89	69.0	69.0	100.0
	Total	129	100.0	100.0	

Fuente: Estudios de laboratorios recabados de los expedientes de pacientes del Hospital de especialidades "Dr. Belisario Domínguez"

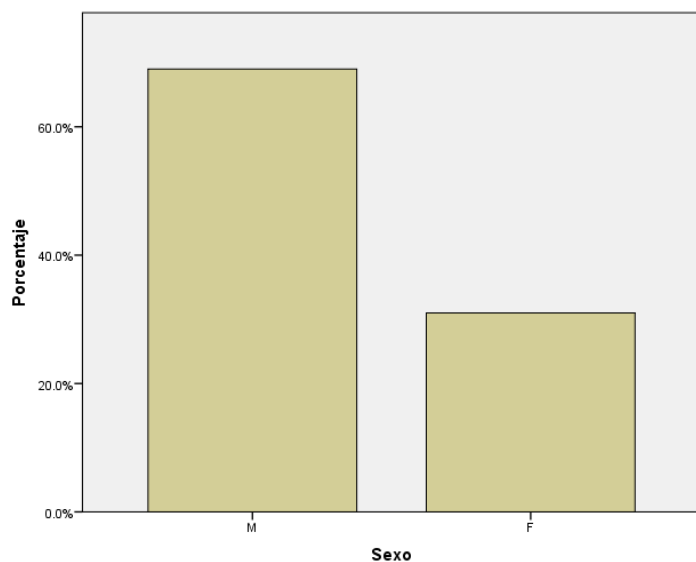


Fig. 1. Distribución por sexo de los pacientes con COVID-19

Fuente: Estudios de laboratorios recabados de los expedientes de pacientes del Hospital de especialidades “Dr. Belisario Domínguez”

Tabla 3. Estadísticos descriptivos por edad de los pacientes con COVID-19

Estadísticos descriptivos por edad de los pacientes con COVID-19

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Edad	129	21	88	50.81	13.074
N válido (por lista)	129				

Fuente: Estudios de laboratorios recabados de los expedientes de pacientes del Hospital de especialidades “Dr. Belisario Domínguez”

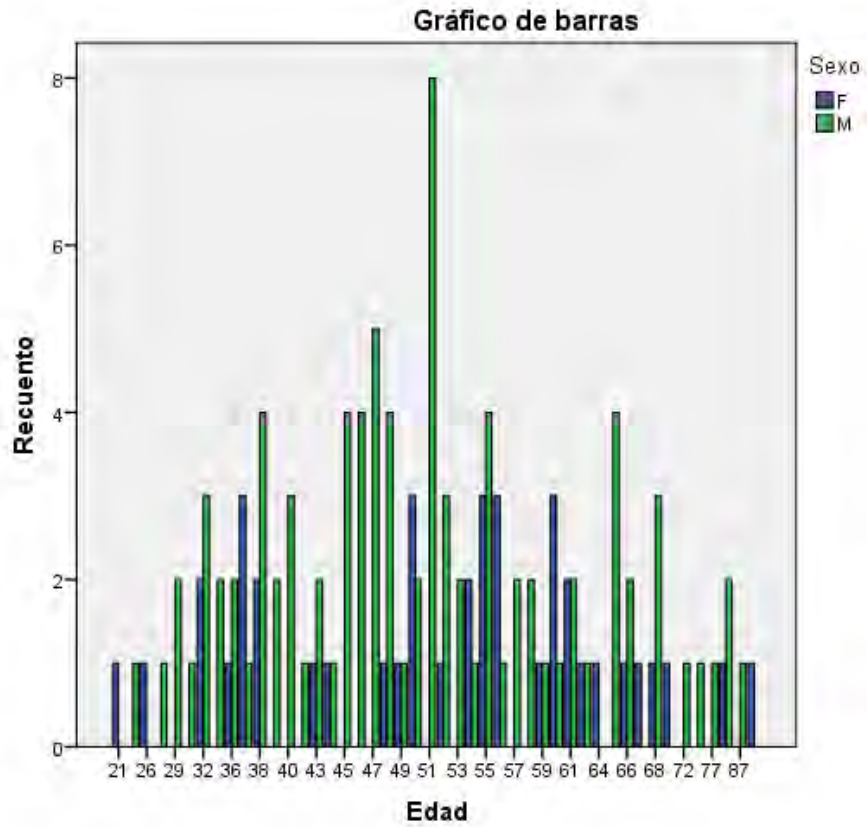


Fig. 2. Distribución por edad y sexo de los pacientes con COVID-19

Fuente: Estudios de laboratorios recabados de los expedientes de pacientes del Hospital de especialidades “Dr. Belisario Domínguez”

Tabla 4 Estadísticos descriptivos de supervivencia de pacientes con COVID-19

Supervivencia

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No	78	60.5	60.5	60.5
	Si	51	39.5	39.5	100.0
	Total	129	100.0	100.0	

Tabla 5 Tabulación cruzada de supervivencia por sexo de los pacientes con COVID-19

Fuente: Estudios de laboratorios recabados de los expedientes de pacientes del Hospital de especialidades “Dr. Belisario Domínguez”

Supervivencia*Sexo tabulación cruzada

Recuento

		Sexo		Total
		F	M	
Supervivencia	No	19	59	78
	Si	21	30	51
Total		40	89	129

Fuente: Estudios de laboratorios recabados de los expedientes de pacientes del Hospital de especialidades “Dr. Belisario Domínguez”

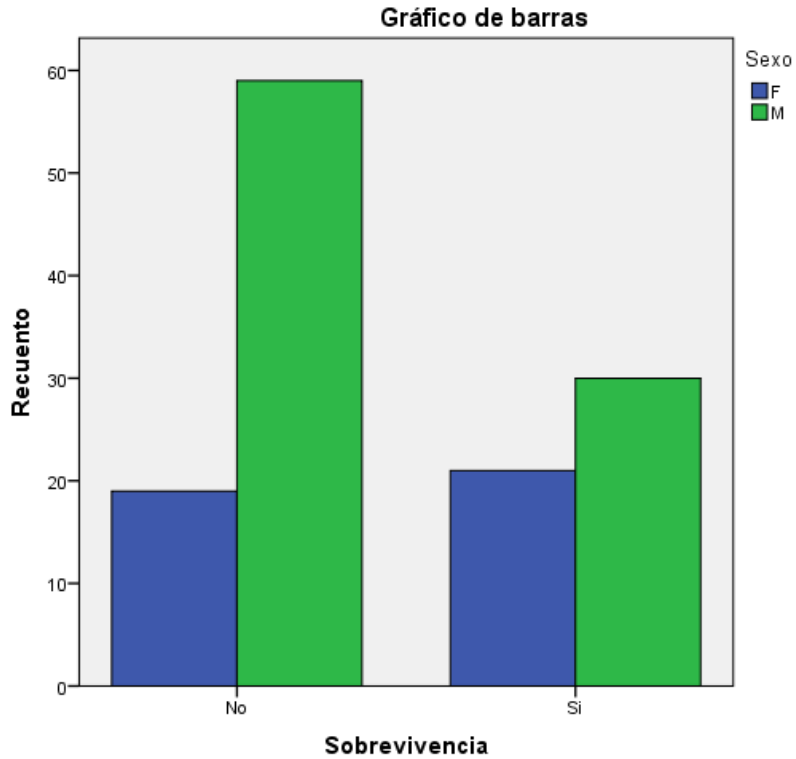


Fig. 3 Distribución de supervivencia de acuerdo al sexo de los pacientes con COVID-19

Fuente: Estudios de laboratorios recabados de los expedientes de pacientes del Hospital de especialidades “Dr. Belisario Domínguez”

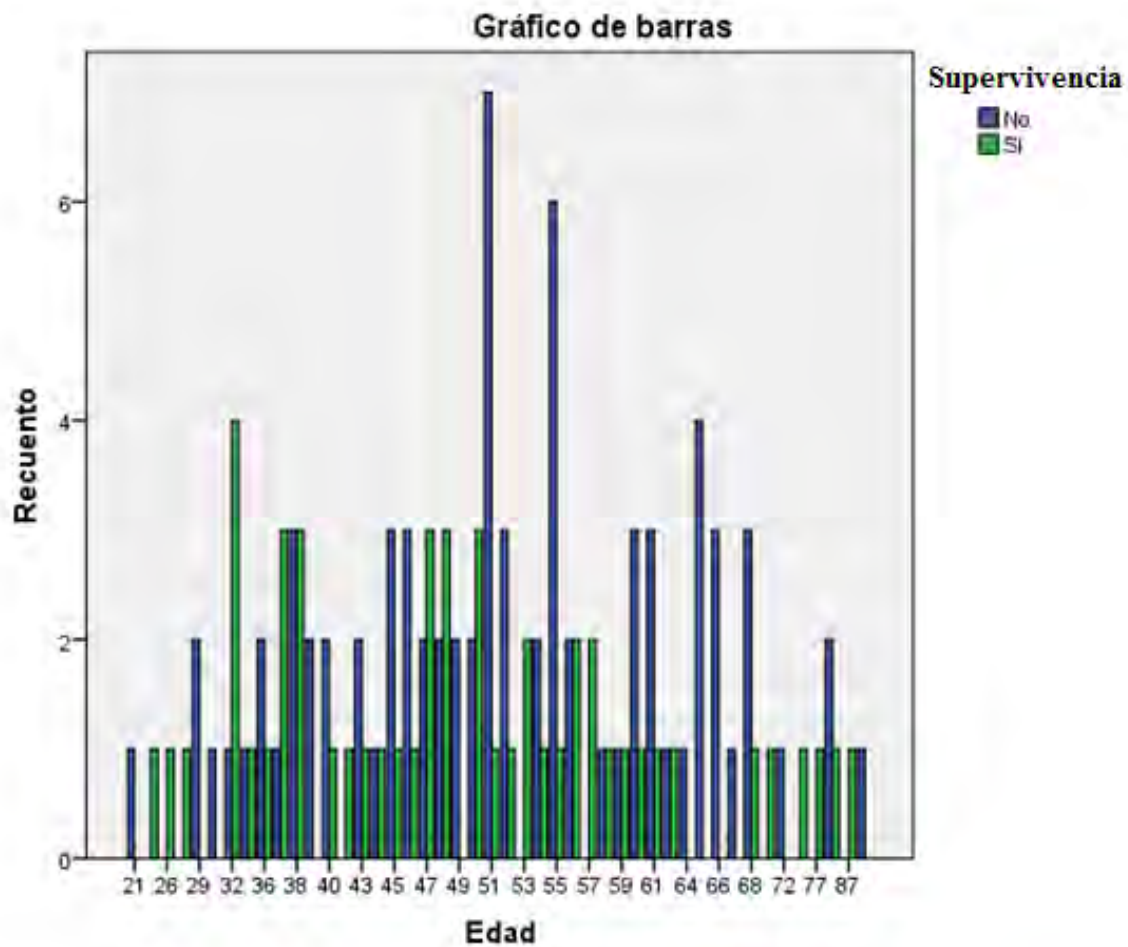


Fig. 4 Distribución de supervivencia en función de la edad y el sexo de los pacientes con COVID-19

Fuente: Estudios de laboratorios recabados de los expedientes de pacientes del Hospital de especialidades “Dr. Belisario Domínguez”

En cuanto a los valores de PCT, el intervalo fue de 0 a 10ng/ml, con una media de 1.44 y una desviación estándar de 2.9 (Tabla 6) y con una mayor frecuencia en la población estudiada con valores de PCT indetectables = 0ng/ml (Fig. 5). La distribución de los valores de PCT de acuerdo al sexo se muestran en la Tabla 7, Fig. 6, y la distribución de los valores de PCT de acuerdo a la edad se muestran en la Fig. 7, Anexo 3.

Tabla 6 Estadísticos descriptivos del intervalo de los valores de PCT

Intervalo de valores de PCT

		Estadístico	Error estándar
PCT	Media	1.4448	.26086
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior Límite superior	.9286 1.9610
	Media recortada al 5%	1.0498	
	Mediana	.4000	
	Varianza	8.778	
	Desviación estándar	2.96283	
	Mínimo	.00	
	Máximo	10.00	
	Rango	10.00	
	Rango intercuartil	.50	
	Asimetría	2.355	.213
	Curtosis	4.049	.423

Fuente: Estudios de laboratorios recabados de los expedientes de pacientes del Hospital de especialidades “Dr. Belisario Domínguez”

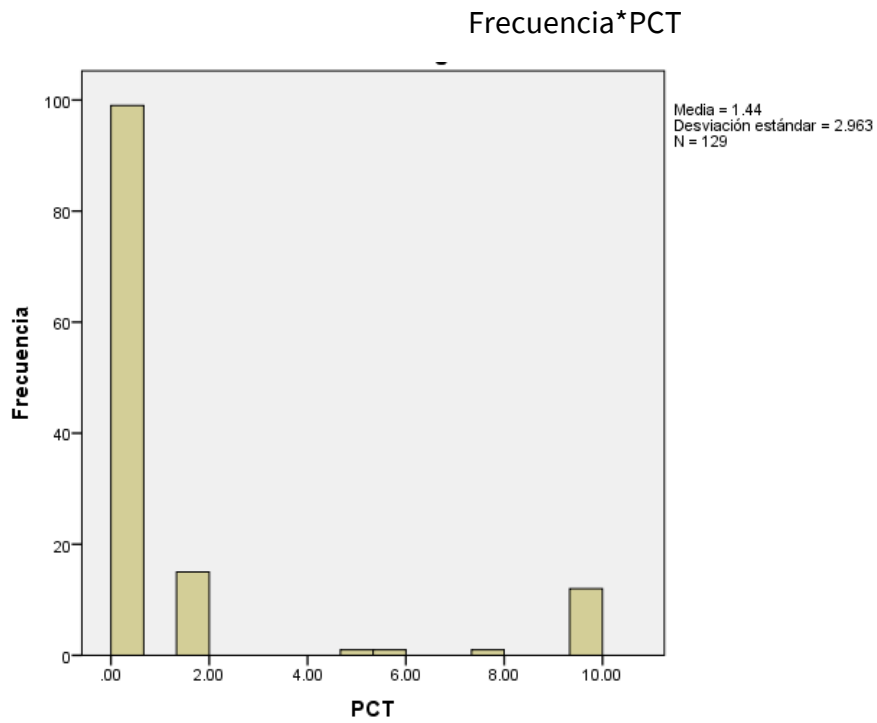


Fig. 5 Intervalo de valores de PCT y su frecuencia en los pacientes con COVID-19

Fuente: Estudios de laboratorios recabados de los expedientes de pacientes del Hospital de especialidades “Dr. Belisario Domínguez”

Tabla 7 Tabulación cruzada de valores de PCT por sexo de los pacientes con COVID-19

PCT*Sexo tabulación cruzada

Recuento

		Sexo		Total
		F	M	
PCT	.00	22	31	53
	.04	3	4	7
	.05	2	0	2
	.40	7	8	15
	.50	2	20	22
	2.00	3	12	15
	5.00	0	1	1
	6.00	0	1	1
	8.00	0	1	1
	10.00	1	11	12
Total		40	89	129

Fuente: Estudios de laboratorios recabados de los expedientes de pacientes del Hospital de especialidades “Dr. Belisario Domínguez”

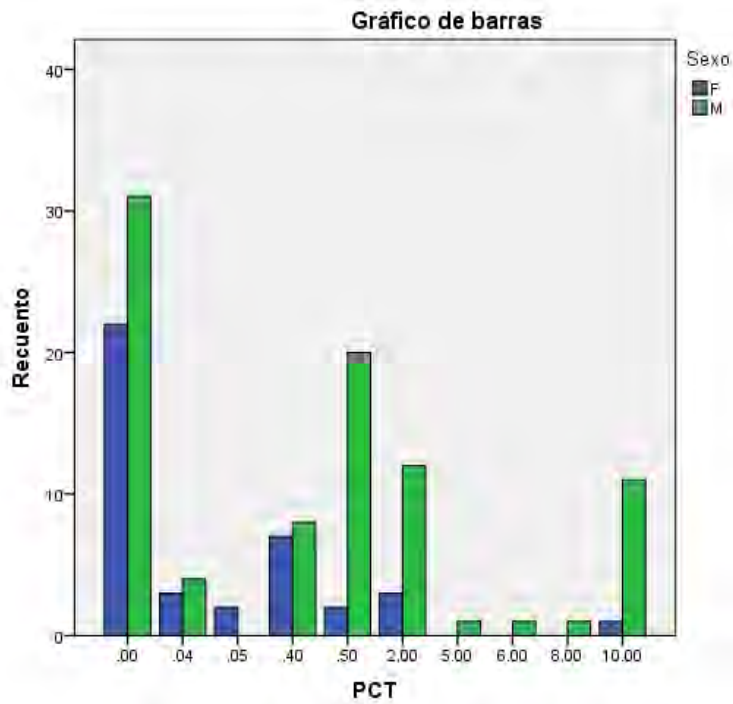


Fig. 6 Distribución de los valores de PCT de acuerdo al sexo en los pacientes con COVID-19

Fuente: Estudios de laboratorios recabados de los expedientes de pacientes del Hospital de especialidades “Dr. Belisario Domínguez”

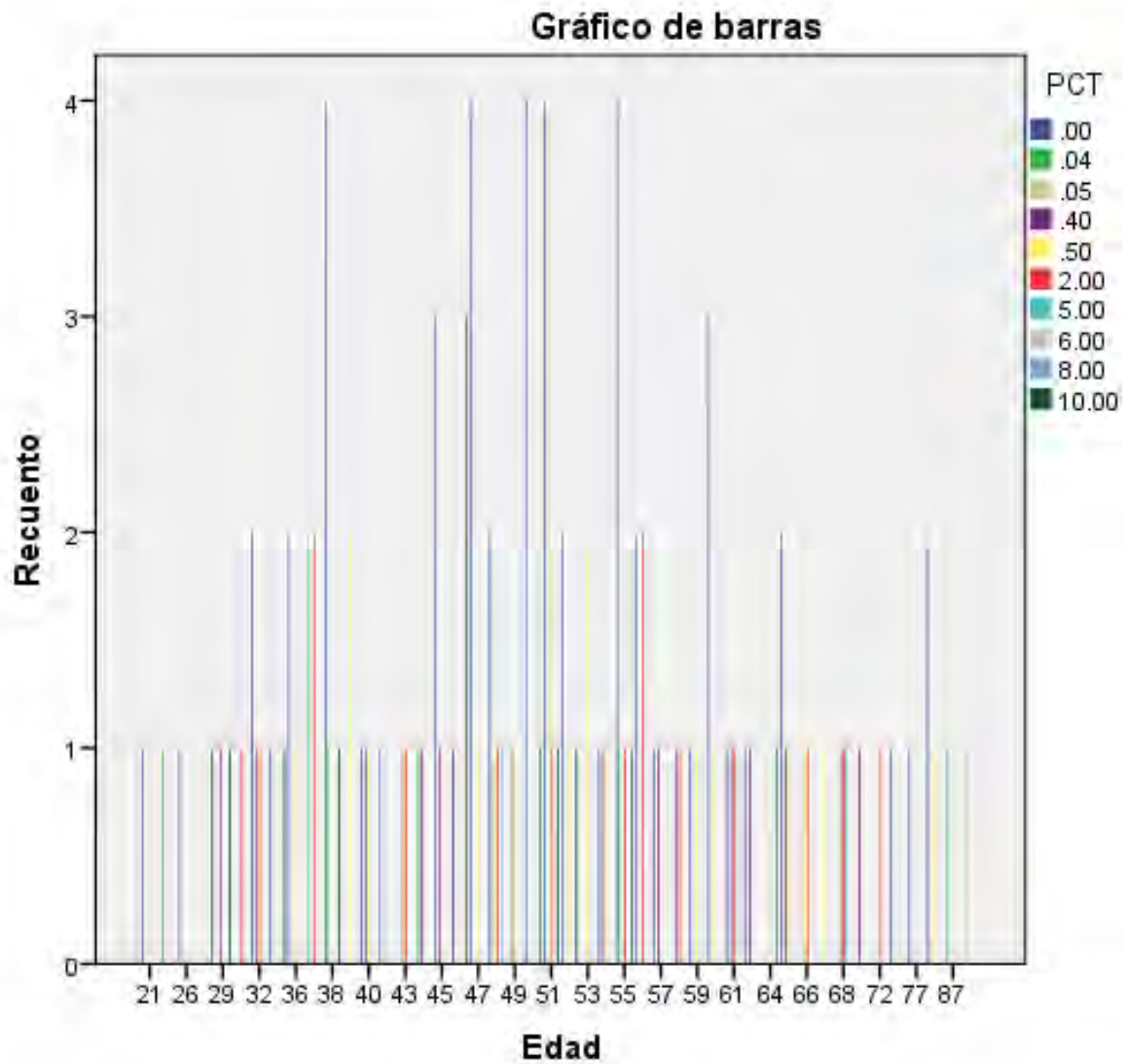


Fig. 7 Distribución de los valores de PCT de acuerdo a la edad de los pacientes con COVID-19

Fuente: Estudios de laboratorios recabados de los expedientes de pacientes del Hospital de especialidades “Dr. Belisario Domínguez”

En cuanto al análisis demográfico considerando la infección por SARS -CoV-2 y valores positivos de PCT. De los 129 pacientes, únicamente el 23.3% (n=30) presentaron valores de PCT positivos o ≥ 0.5 ng/ml (Tabla 8, Fig 8).

Tabla 8 Estadísticos descriptivos de los niveles de PCT en los pacientes con COVID-19

PCT \leq 0.5 / >0.5

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
PCT \leq 0.5	99	76.7	76.7	76.7
Válido PCT>0.5	30	23.3	23.3	100.0
Total	129	100.0	100.0	

Fuente: Estudios de laboratorios recabados de los expedientes de pacientes del Hospital de especialidades “Dr. Belisario Domínguez”

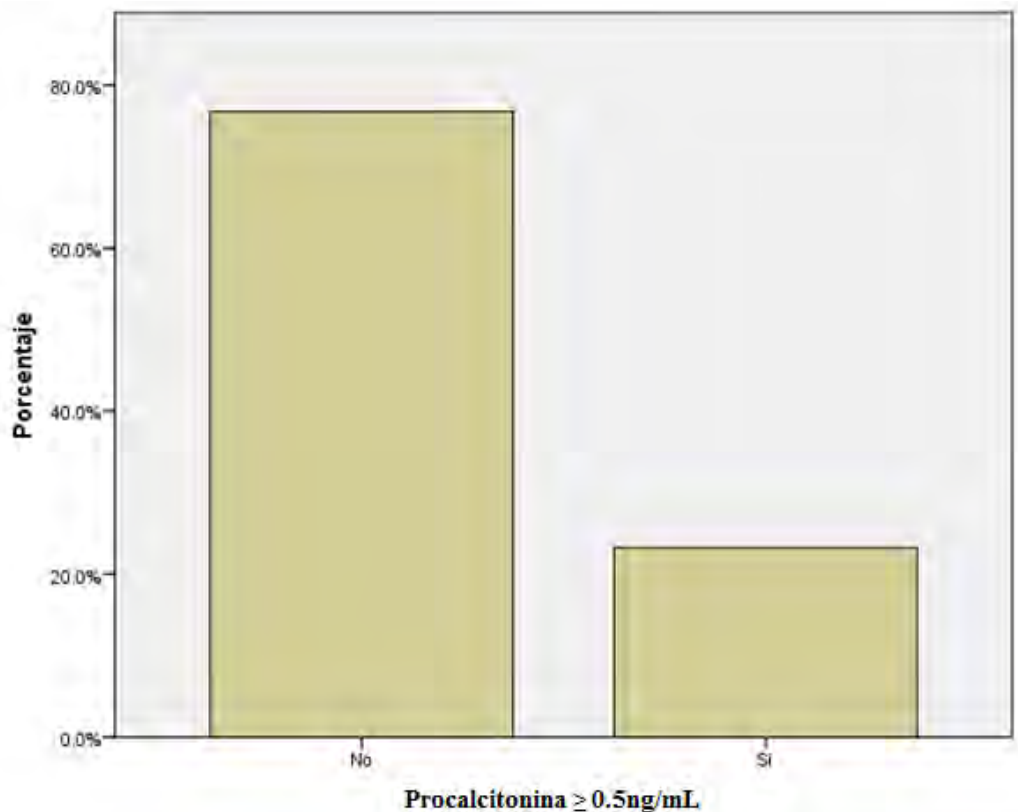


Fig. 8 Distribución de PCT positiva o negativa en los pacientes con COVID-19

Fuente: Estudios de laboratorios recabados de los expedientes de pacientes del Hospital de especialidades “Dr. Belisario Domínguez”

El análisis de la distribución de paciente con PCT positivo por sexo muestra que fue mayor en el sexo masculino (20%) (Tabla 9, Fig. 9), mientras que el análisis por distribución de edad con valores PCT positivos fue mayor a los 46 años (2.3%) (Fig. 10, Anexo 4).

Tabla 9 Tabulación cruzada de sexo y PCT positiva en los pacientes con COVID-19

Sexo*PCT ≥ 0.5 ng/ml tabulación cruzada

Recuento

		PCT positiva		Total
		No	Si	
Sexo	F	36	4	40
	M	63	26	89
Total		99	30	129
Fuente: Estudios de laboratorios recabados de los expedientes de pacientes del Hospital de especialidades “Dr. Belisario Domínguez”				

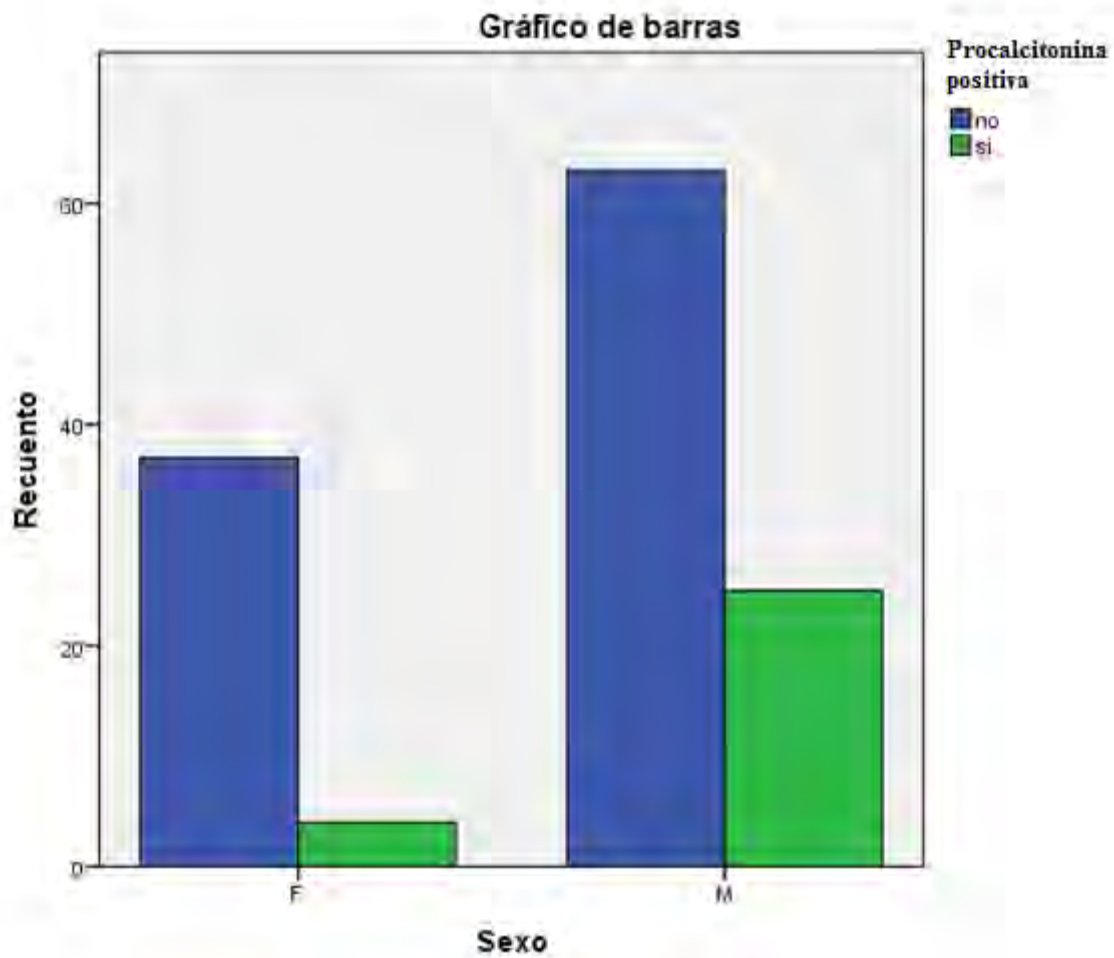


Fig. 9 Distribución por sexo de los pacientes con PCT positiva

Fuente: Estudios de laboratorios recabados de los expedientes de pacientes del Hospital de especialidades “Dr. Belisario Domínguez”

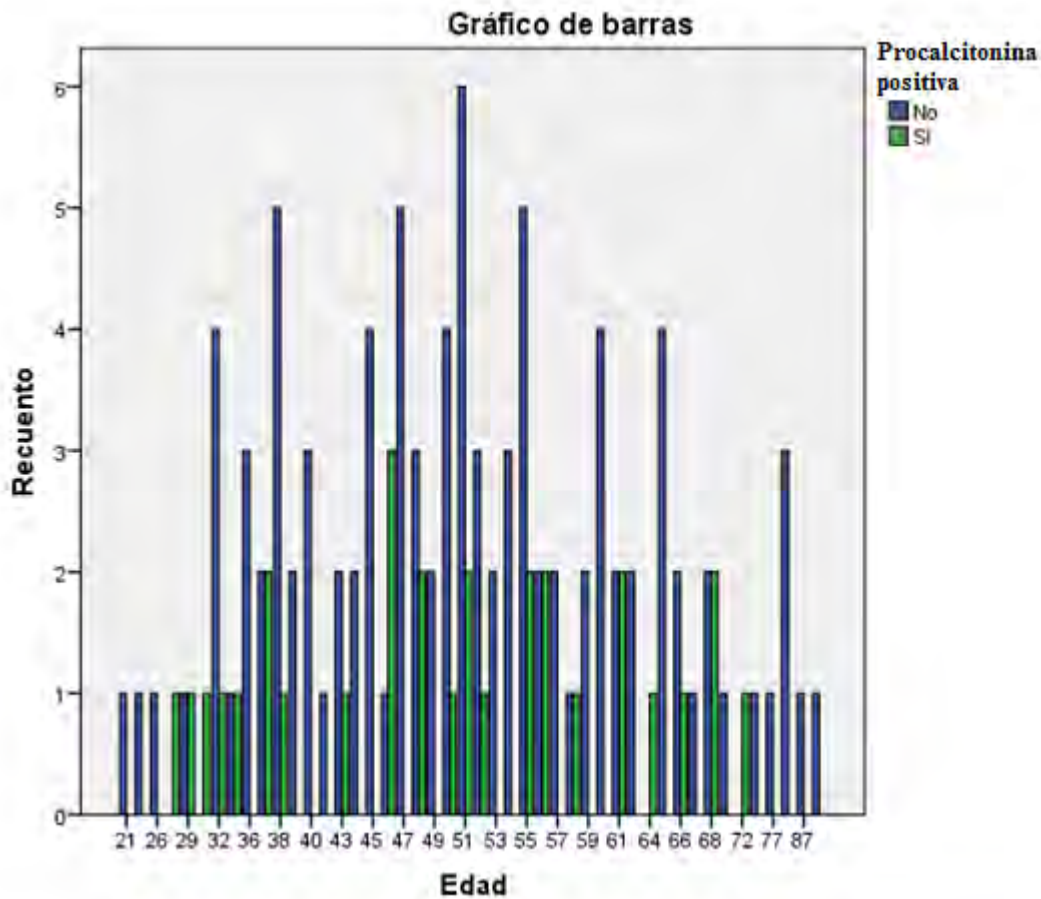


Fig 10 Distribución de la edad y sexo de los pacientes con PCT positiva

Fuente: Estudios de laboratorios recabados de los expedientes de pacientes del Hospital de especialidades “Dr. Belisario Domínguez”

La mortalidad en pacientes con valores negativos de PCT tuvo el mayor porcentaje (41.1%). Sin embargo, el porcentaje de supervivencia en pacientes con PCT positivo fue de únicamente del 3.9% (Tabla 10). La mortalidad aumentó de acuerdo a valores más elevados de PCT (Tabla 10).

Tabla 10 Tabulación cruzada de supervivencia y PCT positiva en los pacientes con COVID-19

PCT positiva*Supervivencia tabulación cruzada

			Supervivencia		Total
			No	Si	
PCT positiva	no	Recuento	53	46	99
		% del total	41.1%	35.7%	76.7%
	si	Recuento	25	5	30
		% del total	19.4%	3.9%	23.3%
Total	Recuento	78	51	129	
	% del total	60.5%	39.5%	100.0%	

Fuente: Estudios de laboratorios recabados de los expedientes de pacientes del Hospital de especialidades “Dr. Belisario Domínguez”

Los análisis estadísticos mostraron que los niveles de PCT son 4.5 veces mayores en los pacientes que no sobreviven, respecto a los que si lo hacen, sin embargo, esta diferencia podría deberse al azar, por lo que se realizó un análisis estadístico (Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk) para determinar si los niveles de PCT siguen una distribución normal y por consiguiente poder hacer uso de pruebas paramétricas. Los análisis realizados muestran que la distribución de datos de los valores de PCT no sigue una distribución normal (significancia menor a 0.0001) (Tabla 11), por lo que se deben utilizar pruebas no-paramétricas para determinar si hay diferencia significativa entre ambos grupos.

Tabla 11 Estadísticos descriptivos del análisis de la distribución de los valores de PCT

Pruebas de normalidad

		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
Supervivencia		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
PCT	No	.355	78	.000	.601	78	.000
	Si	.391	51	.000	.321	51	.000

a. Corrección de significación de Lilliefors

Fuente: Estudios de laboratorios recabados de los expedientes de pacientes del Hospital de especialidades “Dr. Belisario Domínguez”

Se realizaron tres pruebas no-paramétricas (Prueba de U de Mann-Whitney, Prueba de Moses y Prueba de Kolmogorov-Smirnov de dos muestras) para determinar si hay diferencias entre los niveles de PCT en los grupos . En los tres casos se demuestra que los niveles de PCT son significativamente diferentes en ambos grupos ya que el nivel de significancia es menor a 0.0001 (Tablas 12 A,B,C).

Tabla 12 Pruebas no paramétricas de los valores de PCT

A) Prueba de Mann-Whitney

Rangos

		Supervivencia	N	Rango promedio	Suma de rangos
PCT	No		78	75.40	5881.50
	Si		51	49.09	2503.50
	Total		129		

Estadísticos de prueba^a

	PCT
U de Mann-Whitney	1177.500
W de Wilcoxon	2503.500
Z	-4.072
Sig. asintótica (bilateral)	.000

a. Variable de agrupación: Supervivencia

B) Prueba de Moses

Frecuencias

	Supervivencia	N
PCT	No (Control)	78
	Si (Experimental)	51
	Total	129

Fuente: Estudios de laboratorios recabados de los expedientes de pacientes del Hospital de especialidades "Dr. Belisario Domínguez"

Estadísticos de prueba^{a,b}

	PCT
Amplitud de grupo de control observado	98
Sig. (unilateral)	.000
Amplitud de grupo de control recortado	98
Sig. (unilateral)	.000
Valores atípicos recortados de cada extremo	3

a. Prueba de Moses

b. Variable de agrupación: Supervivencia

Fuente: Estudios de laboratorios recabados de los expedientes de pacientes del Hospital de especialidades “Dr. Belisario Domínguez”

C) Prueba de Kolmogorov-Smirnov de dos muestras

Frecuencias

	Supervivencia	N
PCT	No	78
	Si	51
	Total	129

Fuente: Estudios de laboratorios recabados de los expedientes de pacientes del Hospital de especialidades “Dr. Belisario Domínguez”

Estadísticos de prueba^a

		PCT
Máximas diferencias extremas	Absoluta	.375
	Positivo	.000
	Negativo	-.375
Z de Kolmogorov-Smirnov		2.081
Sig. asintótica (bilateral)		.000

a. Variable de agrupación: Supervivencia

Fuente: Estudios de laboratorios recabados de los expedientes de pacientes del Hospital de especialidades “Dr. Belisario Domínguez”

Además se realizó un análisis formando cuatro subgrupos de acuerdo a los niveles de PCT y la supervivencia: grupo **a**= PCT \leq 0.5 y no sobreviven; **b**= PCT $>$ 0.5 y no sobreviven; **c**= PCT \leq 0.5 y si sobreviven; **d**= PCT $>$ 0.5 y si sobreviven, para esto se utilizó una prueba Kruskal-Wallis la cual es adecuada para más de 2 grupos independientes. El análisis mostró que la prueba es significativa $p < 0.0001$ por lo que al menos uno de los subgrupos es diferente al resto (Anexo 5). Para determinar las diferencias entre subgrupos se realizó un prueba de U de Mann-Whitney (Anexo 6). Los resultados muestran que todos los subgrupos son diferentes entre ellos, excepto “b” y “d”. Estos subgrupos corresponden a los pacientes con PCT $>$ 0.5, por lo que para este tamaño de muestra no se puede probar que exista diferencia entre ellos.

Como parámetro para evaluar la prueba se utilizó la curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*); el valor de Área Bajo la Curva obtenido es de 0.704 (Tabla 13, 14, Fig 11), considerando que esta prueba tiene una baja capacidad discriminante sin embargo

podría ser válido la utilización de la PCT al ingreso de los pacientes al servir como un posible indicador. No se descarta que se debería continuar este estudio con una mayor población para eliminar el probable sesgo.

Tabla 13. Estadísticos descriptivos del área bajo la curva

Área bajo la curva

Variable(s) de resultado de prueba: PCT

Área	Error estándar ^a	Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
.704	.046	.000	.614	.794

La(s) variable(s) de resultado de prueba: PCT tiene, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Las estadísticas podrían estar sesgadas.

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Fuente: Estudios de laboratorios recabados de los expedientes de pacientes del Hospital de especialidades “Dr. Belisario Domínguez”

Tabla 14. Estadísticos descriptivos de las coordenadas de la curva

Coordenadas de la curva

Variable(s) de resultado de prueba: PCT

Positivo si es menor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad
-1.00	.000	.000
.02	.588	.295
.05	.667	.333
.23	.667	.359
.45	.824	.449
1.25	.902	.679
3.50	.980	.821
5.50	.980	.833
7.00	.980	.846
9.00	.980	.859
11.00	1.000	1.000

La(s) variable(s) de resultado de prueba: PCT tiene, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo.

a. El valor de corte más pequeño es el valor mínimo de prueba observado menos 1 y el valor de corte más grande es el valor máximo de prueba observado más 1. Todos los demás valores de corte son los promedios de los dos valores de prueba observados solicitados consecutivos.

Fuente: Estudios de laboratorios recabados de los expedientes de pacientes del Hospital de especialidades “Dr. Belisario Domínguez”

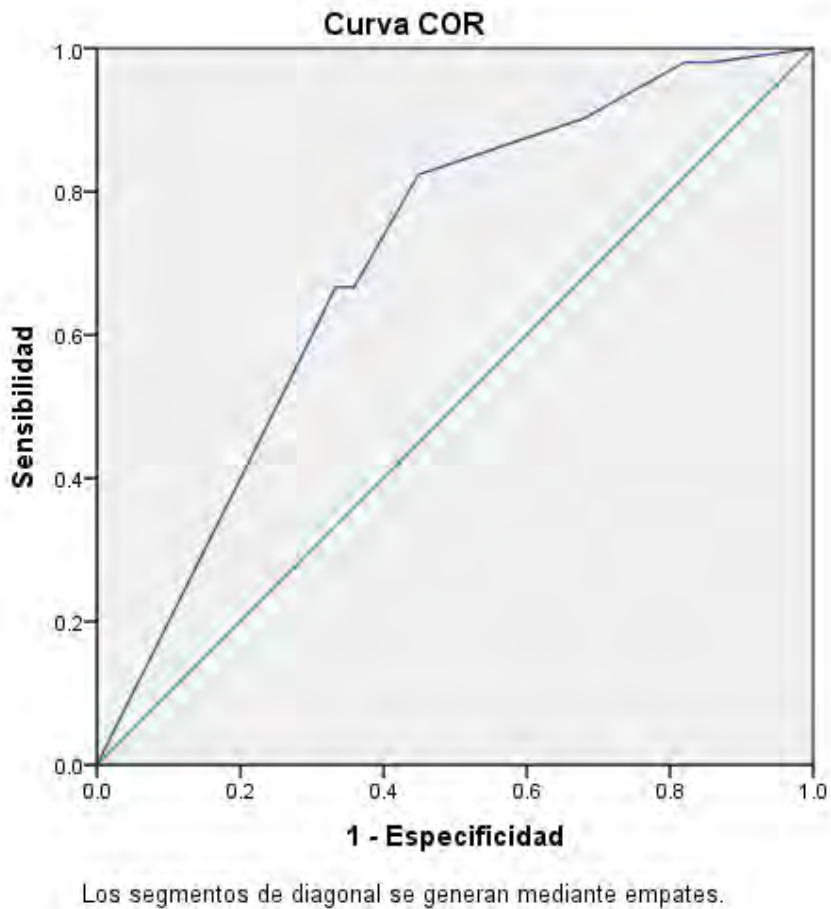


Fig. 11. Curva COR para valores de PCT

Fuente: Estudios de laboratorios recabados de los expedientes de pacientes del Hospital de especialidades “Dr. Belisario Domínguez”

Para el cálculo del ODDS-RATIO se construyó una tabla de datos cruzados con los datos de supervivencia, así como los datos de PCT, en este último caso se utilizó el supuesto de que valores mayores de 0.5 ng/mL son indicadores de no-supervivencia, y por el contrario, valores menores o iguales de 0.5 ng/mL son indicativos de supervivencia. (Tabla 15).

Tabla 15 Estadísticos descriptivos de la estimación de riesgo de los valores de PCT

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
Odds ratio para supervivencia estimada PCT (PCT ≤ 0.5 / PCT > 0.5)	.230	.082	.651
Para cohorte Supervivencia = No	.642	.504	.820
Para cohorte Supervivencia = Si	2.788	1.219	6.378
N de casos válidos	129		

Fuente: Estudios de laboratorios recabados de los expedientes de pacientes del Hospital de especialidades “Dr. Belisario Domínguez”

Dentro de las pruebas diagnósticas realizadas se obtuvo una Sensibilidad de 0.320 y una Especificidad de 0.901, con un Valor Predictivo Negativo= 0.464 y Valor Predictivo Positivo 0.833, de igual forma se calculó la razón de verosimilitud (Likelihood Ratio) (Tabla 16) con un resultado de 9.357.

Tabla 16. Análisis de Razón de verosimilitud (Likelihood Ratio) para los valores de PCT

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	8.552 ^a	1	.003		
Corrección de continuidad ^b	7.351	1	.007		
Razón de verosimilitud	9.357	1	.002		
Prueba exacta de Fisher				.005	.003
N de casos válidos	129				

a. 0 casillas (0.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 11.86.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Fuente: Estudios de laboratorios recabados de los expedientes de pacientes del Hospital de especialidades “Dr. Belisario Domínguez”

A continuación se muestran los tamaños de muestra necesarios para que los resultados sean aceptados metodológicamente (en base al nivel de precisión deseado) (Tabla 17).

Tabla 17. Datos estadísticos del análisis de estimación de tamaño de muestra del estudio

Precisión (%)	Tamaño de la muestra		
	No-Supervivencia	Supervivencia	Total
0,500	491	1.372	1.863
1,000	123	343	466
1,500	55	153	208
2,000	31	86	117
2,500	20	55	75
3,000	14	39	53
3,500	11	28	39
4,000	8	22	30
4,500	7	17	24
5,000	5	14	19
5,500	5	12	17
6,000	4	10	14
6,500	3	9	12
7,000	3	7	10
7,500	3	7	10
8,000	2	6	8
8,500	2	5	7
9,000	2	5	7
9,500	2	4	6
10,000	2	4	6

Fuente: Estudios de laboratorios recabados de los expedientes de pacientes del Hospital de especialidades “Dr. Belisario Domínguez”

Discusión

La supervivencia de pacientes hospitalizados por COVID-19 ha aumentado desde el comienzo de la pandemia, debido a una mejor atención hospitalaria derivada de la actualización constante de guías y lineamientos publicados para el manejo de pacientes.

La PCT ha sido un marcador ampliamente utilizado en el diagnóstico de sepsis y como una guía y monitor en la terapia antibiótica (Samsudin y Vasikaran, 2017). Sin embargo, en la infección por SARS-CoV-2 estudios observacionales han reportado niveles más elevados de PCT en pacientes con una presentación más severa de COVID-19 (Hu et al. 2020; Lippi y Plabani, 2020), aunque se desconoce su relación con infección bacteriana, vírica o coinfección. Existe evidencia que los marcadores inflamatorios serológicos que están comúnmente asociados con infecciones bacterianas, como niveles elevados de PCT o de proteína C reactiva, pueden aparecer en pacientes con COVID-19 sin que esto corresponda a una coinfección bacteriana. (LouiseLansbury 2020). Se ha sugerido que, la elevación de los niveles de PCT pueden deberse a que el SARS-CoV-2 activa la cascada inflamatoria y la producción de citocinas proinflamatorias como IL-1B e IL-6, dos de las citocinas conocidas como desencadenantes de la respuesta de la PCT. (Conti et al. 2020)

Hu et al. 2020, sugieren que la PCT puede ser un indicador de la severidad de la enfermedad en pacientes con COVID-19 y que las mediciones seriales de PCT pueden ser útiles en el pronóstico de la enfermedad. En el presente estudio, la mortalidad en pacientes con valores negativos de PCT al ingreso tuvo el mayor porcentaje (41.1%). Con respecto a esto, Han et al. (2020) mencionan que la falta de una elevación de la PCT en infecciones virales puede ser debido a que el virus estimula la producción de IFN- γ por los macrófagos, lo cual inhibe TNF- α en la respuesta inmune. Asimismo, otro estudio

demonstró que los valores promedios de PCT en infecciones virales fueron mucho menores que las comparadas con las bacterianas (IramYumus, 2018). Hasta ahora, poco se sabe de la utilidad de la PCT en la infección por SARS CoV-2, diversos estudios han sugerido la utilidad de la PCT para guiar la terapia antibiótica ante una probable coinfección, así como para brindar un panorama acerca de la severidad de la enfermedad, aun que el tamaño de muestra brinde poca significancia estadística. Sin embargo, la PCT no puede evaluarse como una única prueba diagnóstica, sino que debe valorarse en conjunto con estudios radiológicos (radiografía, Tomografía Computada), estudios paraclínicos (biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática, electrolitos séricos, tiempos de coagulación, entre otros), y además de contemplar las interleucinas, en específico la IL-6 que ha demostrado tener un papel relevante sobre esta patología.

Conclusiones:

La medición de PCT al ingreso puede ser un biomarcador útil para brindar un panorama de la probable evolución de la enfermedad, así como para pautar el manejo terapéutico inicial, sin embargo, es necesario profundizar en la investigación acerca de los mecanismos por los cuales los valores de PCT se alteran en pacientes con COVID-19.

Referencias

- 1 Chin AWH, Chu JTS, Perera MRA. Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions. *The Lancet Microbe*. 2020;1(1):e10. doi:10.1016/S2666-5247(20)30003-3
- 2 Conti P, Ronconi G, Caraffa, A. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *JBiolRegHomeos Ag*. 2020;doi: 10.23812
- 3 Gandhi RT, Lynch JB, del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2020:1-9. doi:10.1056/nejmcp2009249
- 4 Giwa AL, Desai A, Duca A. Novel 2019 coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19): An updated overview for emergency clinicians *Emergency Medicine Practice*. 2020 May;22(5):1-28.) (<https://europepmc.org/article/med/32207910>
- 5 Gobierno de México, 2020a, consultado en <https://coronavirus.gob.mx/datos/>
- 6 Gobierno de México, 2020b, consultado en <https://coronavirus.gob.mx/datos/>
- 7 Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 2020;5, 536–544 .<https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>
- 8 Han J, Gatheral T, Williams C. Procalcitonin for patient stratification and identification of bacterial co-infection in COVID-19. *Clin Med J R Coll Physicians London*. 2020; 20(3) E47
- 9 Hope MD, Raptis CA, Henry TS. Chest Computed Tomography for Detection of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Don't Rush the Science. *Ann Intern Med*. 2020;173(2):147-148. doi:10.7326/M20-1382

- 10 Hu R, Han C, Pei S, Yin M, Chen X. Procalcitonin levels in COVID-19 patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;106051. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106051
- 11 Khan S, Liu J, Xue M. Transmission of SARS-CoV-2, Required Developments in Research and Associated Public Health Concerns. *Front. Med.* 2020 7:310. doi: 10.3389/fmed.2020.00310
- 12 Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020;505(January):190-191. doi:10.1016/j.cca.2020.03.004
- 13 OMS, Organización Mundial de la Salud, 2020 consultado en <https://covid19.who.int/>
- 14 Paudel R, Dogra P, Montgomery-Yates AA, Yataco AC. Procalcitonin: A promising tool or just another overhyped test? *Int J Med Sci*. 2020;17(3):332-337. doi:10.7150/ijms.39367
- 15 Peng F, Tu L, Yang Y. Management and Treatment of COVID-19: The Chinese Experience. *Can J Cardiol*. 2020;36(6):915-930. doi:10.1016/j.cjca.2020.04.010
- 16 Rod JE, Oviedo-Trespalacios O, Cortes-Ramirez J. A brief-review of the risk factors for covid-19 severity. *Revista de Saúde Pública*. 2020; 54, 60. Epub June 01, 2020. <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2020054002481>
- 17 Samsudin I, Vasikaran SD. Clinical utility and measurement of procalcitonin. *Clin Biochem Rev*. 2017;38(2):59-68.
- 18 Siordia JA. Epidemiology and clinical features of COVID-19: A review of current literature. *J Clin Virol*. 2020;127(April):104357. doi:10.1016/j.jcv.2020.104357
- 19 Siordia JA. Epidemiology and clinical features of COVID-19: A review of current literature. *J Clin Virol*. 2020;127(April):104357. doi:10.1016/j.jcv.2020.104357

- 20 Vijayan AL, Ravindran S, Saikant R, Lakshmi S, Kartik R, Manoj G. Procalcitonin: A promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. *J Intensive Care*. 2017;5(1):1-7. doi:10.1186/s40560-017-0246-8
- 21 Wang L, Wang Y, Ye D, Liu Q. Review of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) based on current evidence. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(6):105948. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105948
- 22 Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. 2020;323(18):1843–1844. doi:10.1001/jama.2020.3786
- 23 WHO, World Health Organization, 2020a. Coronavirus disease (COVID-19). Situation Report. Disponible en <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports> (Consultado el 16 de abril del 2020).
- 24 WHO, World Health Organization, 2020b. Coronavirus disease (COVID-19) advice for the public. Disponible en <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>
- 25 Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020 Published online July 10, 2020. doi:10.1001/jama.2020.12839
- 26 Ye G, Lin H, Chen L. Environmental contamination of the SARS-CoV-2 in healthcare premises: an urgent call for protection for healthcare workers. *medRxiv* 2020; published online March 16. DOI:10.1101/2020.03.11.20034546 (preprint)
- 27 Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol*. 2020;215:108427. doi:10.1016/j.clim.2020.108427
- 28 Yunus I, Fasih A, Wang Y. The use of procalcitonin in the determination of severity of sepsis, patient outcomes and infection characteristics. *PLoS One*. 2018;13(11):1-11. doi:10.1371/journal.pone.0206527

29 Zhang W, Du RH, Li B, Zheng XS, Yang XL, Hu B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):386–9

30 Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020: 579. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>

Anexos.

Anexo 1

Tabulación cruzada de sexo y edad de los pacientes con COVID-19

Tabulación cruzada de sexo y edad de los pacientes con COVID-19

Recuento

	Sexo		Total					
	F	M						
Edad	21	1	0	1	50	3	2	5
					51	0	8	8
	25	0	1	1	52	1	3	4
	26	1	0	1	53	0	2	2
	28	0	1	1	54	2	1	3
	29	0	2	2	55	3	4	7
	30	0	1	1	56	3	1	4
	32	2	3	5	57	0	2	2
	33	0	2	2	58	0	2	2
	36	1	2	3	59	1	1	2
	37	3	1	4	60	3	1	4
	38	2	4	6	61	2	2	4
	39	0	2	2	63	1	1	2
	40	0	3	3	64	1	0	1
	42	0	1	1	65	0	4	4
	43	1	2	3	66	1	2	3
	44	1	1	2	67	1	0	1
	45	0	4	4	68	1	3	4
	46	0	4	4	70	1	0	1
	47	0	5	5	72	0	1	1
	48	1	4	5	73	0	1	1
	49	1	1	2	77	0	1	1
					78	1	2	3
					87	0	1	1
					88	1	0	1
					Total	40	89	129

Fuente: Estudios de laboratorios recabados de los expedientes de pacientes del Hospital de especialidades “Dr. Belisario Domínguez”

Anexo 2

Tabulación cruzada de supervivencia por edad de los pacientes con COVID-19

Edad*Supervivencia tabulación cruzada				49				
Recuento parte 1/2				50	2	0	2	
	Edad	Supervivencia		Total	51	7	1	8
		No	Si		52	3	1	4
	21	1	0	1	53	0	2	2
	25	0	1	1	54	2	1	3
	26	0	1	1	55	6	1	7
	28	0	1	1	56	2	2	4
	29	2	0	2	57	0	2	2
	30	1	0	1	58	1	1	2
	32	1	4	5	59	1	1	2
	33	1	1	2	60	3	1	4
	36	2	1	3	61	3	1	4
	37	1	3	4	63	1	1	2
	38	3	3	6	64	1	0	1
	39	2	0	2	65	4	0	4
	40	2	1	3	66	3	0	3
	42	0	1	1	67	1	0	1
	43	2	1	3	68	3	1	4
	44	1	1	2	70	0	1	1
	45	3	1	4	72	1	0	1
	46	3	1	4	73	0	1	1
	47	2	3	5	77	0	1	1
	48	2	3	5	78	2	1	3
					87	0	1	1
					88	1	0	1
					Total	78	51	129

Fuente: Estudios de laboratorios recabados de los expedientes de pacientes del Hospital de especialidades “Dr. Belisario Domínguez”

Anexo 3

Tabulación cruzada de la edad y los valores de PCT de los pacientes con COVID-19

Edad*PCT tabulación cruzada

Recuento . Parte 1/2												Recuento . Parte 2/2														
		PCT										Total			PCT										Total	
		0	0.04	0.05	0.4	0.5	2	5	6	8	10				0	0.04	0.05	0.4	0.5	2	5	6	8	10		
Edad	21	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	Edad	52	2	0	0	0	1	0	0	0	0	1	4	
	25	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1		53	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2	
	26	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1		54	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	3
	28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1		55	4	1	0	0	0	1	0	0	0	1	7	
	29	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1		56	2	0	0	0	0	2	0	0	0	0	4	
	30	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1		57	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2
	32	2	0	0	1	1	1	0	0	0	0	5		58	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	2
	33	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1		59	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2
	36	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	3		60	3	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	4
	37	0	2	0	0	0	2	0	0	0	0	4		61	1	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	4
	38	4	1	0	0	0	0	0	0	0	1	6		63	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2
	39	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2		64	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	40	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	3		65	2	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	4
	42	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1		66	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	3
	43	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	3		67	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
	44	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	2		68	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	4
	45	3	0	0	1	0	0	0	0	0	0	4		70	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	46	1	0	0	0	0	0	0	0	0	3	4		72	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
	47	4	0	0	0	1	0	0	0	0	0	5		73	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	48	2	0	0	0	1	1	0	0	1	0	5		77	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	49	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	2		78	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	3
	50	4	0	0	0	0	0	0	0	0	1	5		87	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	51	4	0	0	0	2	1	0	0	0	1	8		88	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Total		53	7	2	15	22	15	1	1	1	12	129	Total		53	7	2	15	22	15	1	1	1	12	129	

Fuente: Estudios de laboratorios recabados de los expedientes de pacientes del Hospital de especialidades “Dr. Belisario Domínguez”

Anexo 4

Tabulación cruzada de edad y PCT positiva en los pacientes con COVID-19

Edad*PCT $\geq 0.5\text{ng/mL}$ tabulación cruzada

Recuento

		PCT $\geq 0.5\text{ng/mL}$		Total
		No	Si	
Edad	21	1	0	1
	25	1	0	1
	26	1	0	1
	28	0	1	1
	29	1	1	2
	30	0	1	1
	32	4	1	5
	33	1	1	2
	36	3	0	3
	37	2	2	4
	38	5	1	6
	39	2	0	2
	40	3	0	3
	42	1	0	1
	43	2	1	3
	44	2	0	2
	45	4	0	4
	46	1	3	4
	47	5	0	5
	48	3	2	5
49	2	0	2	
50	4	1	5	
	51	6	2	8
	52	3	1	4
	53	2	0	2
	54	3	0	3
	55	5	2	7
	56	2	2	4
	57	2	0	2
	58	1	1	2
	59	2	0	2
	60	4	0	4
	61	2	2	4
	63	2	0	2
	64	0	1	1
	65	4	0	4
	66	2	1	3
	67	1	0	1
	68	2	2	4
	70	1	0	1
	72	0	1	1
	73	1	0	1
	77	1	0	1
	78	3	0	3
	87	1	0	1
	88	1	0	1
	Total	99	30	129

Fuente: Estudios de laboratorios recabados de los expedientes de pacientes del Hospital de especialidades “Dr. Belisario Domínguez”

ANEXO 5

Descriptive Statistics: PCTsubgrupo

Variable	factorsubgrupo	N	Mean	SE Mean	StDev	CoefVar	Minimum
PCTsubgrupo	a	53	0.2268	0.0325	0.2363	104.20	0.0000
	b	25	6.040	0.771	3.857	63.85	2.000
	c	46	0.1165	0.0283	0.1922	164.92	0.0000
	d	5	3.60	1.60	3.58	99.38	2.00

Variable	factorsubgrupo	Q1	Median	Q3	Maximum
PCTsubgrupo	a	0.0000	0.0500	0.5000	0.5000
	b	2.000	6.000	10.000	10.000
	c	0.0000	0.0000	0.4000	0.5000
	d	2.00	2.00	6.00	10.00

Kruskal-Wallis Test: PCTsubgrupo versus factorsubgrupo

Kruskal-Wallis Test on PCTsubgrupo

factorsubgrupo	N	Median	Ave Rank	Z
a	53	0.050000000	56.6	-2.14
b	25	6.000000000	115.3	7.50
c	46	0.000000000	42.4	-5.10
d	5	2.000000000	110.3	2.76
Overall	129	65.0		

H = 72.13 DF = 3 P = 0.000

H = 78.27 DF = 3 P = 0.000 (adjusted for ties)

ANEXO 6

Mann-Whitney Test and CI: a, b

N Median

a 53 0.050

b 25 6.000

Point estimate for ETA1-ETA2 is -5.950

95.1 Percent CI for ETA1-ETA2 is (-9.500,-1.999)

W = 1431.0

Test of ETA1 = ETA2 vs ETA1 not = ETA2 is significant at 0.0000

The test is significant at 0.0000 (adjusted for ties)

Mann-Whitney Test and CI: a, c

N Median

a 53 0.0500

c 46 0.0000

Point estimate for ETA1-ETA2 is 0.0000

95.0 Percent CI for ETA1-ETA2 is (-0.0001,0.1000)

W = 2998.0

Test of ETA1 = ETA2 vs ETA1 not = ETA2 is significant at 0.0148

The test is significant at 0.0075 (adjusted for ties)

Fuente: Estudios de laboratorios recabados de los expedientes de pacientes del Hospital de especialidades "Dr. Belisario Domínguez"

Mann-Whitney Test and CI: a, d

N Median

a 53 0.050

d 5 2.000

Point estimate for ETA1-ETA2 is -2.000

95.1 Percent CI for ETA1-ETA2 is (-2.000,-1.502)

W = 1431.0

Test of ETA1 = ETA2 vs ETA1 not = ETA2 is significant at 0.0003

The test is significant at 0.0001 (adjusted for ties)

Fuente: Estudios de laboratorios recabados de los expedientes de pacientes del Hospital de especialidades “Dr. Belisario Domínguez”

Mann-Whitney Test and CI: b, c

N Median

b 25 6.000

c 46 0.000

Point estimate for ETA1-ETA2 is 6.000

95.1 Percent CI for ETA1-ETA2 is (1.999,9.600)

W = 1475.0

Test of ETA1 = ETA2 vs ETA1 not = ETA2 is significant at 0.0000

The test is significant at 0.0000 (adjusted for ties)

Fuente: Estudios de laboratorios recabados de los expedientes de pacientes del Hospital de especialidades “Dr. Belisario Domínguez”

Mann-Whitney Test and CI: b, d

N Median

b 25 6.000

d 5 2.000

Point estimate for ETA1-ETA2 is 0.000

95.5 Percent CI for ETA1-ETA2 is (0.002,7.998)

W = 408.5

Test of ETA1 = ETA2 vs ETA1 not = ETA2 is significant at 0.2540

The test is significant at 0.2055 (adjusted for ties)

Fuente: Estudios de laboratorios recabados de los expedientes de pacientes del Hospital de especialidades “Dr. Belisario Domínguez”

Mann-Whitney Test and CI: c, d

N Median

c 46 0.000

d 5 2.000

Point estimate for ETA1-ETA2 is -2.000

95.2 Percent CI for ETA1-ETA2 is (-2.001,-1.959)

W = 1081.0

Test of ETA1 = ETA2 vs ETA1 not = ETA2 is significant at 0.0003

The test is significant at 0.0000 (adjusted for ties)

Fuente: Estudios de laboratorios recabados de los expedientes de pacientes del Hospital de especialidades “Dr. Belisario Domínguez”