



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD IXTAPALUCA**

**LA INMUNOSENESCENCIA: UN FACILITADOR EN EL  
DESARROLLO DE COVID-19.  
ANÁLISIS DE MORTALIDAD EN PACIENTES COVID-19 MAYORES  
DE 60 AÑOS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA  
ESPECIALIDAD DE IXTAPALUCA**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**P R E S E N T A:**

**DRA. NADIA YOLANDA GARCIA VELAZQUEZ**

**Facultad de Medicina**



**DIRECTOR DE TESIS: DR. GUSTAVO ACOSTA  
ALTAMIRANO**

**IXTAPALUCA, ESTADO DE MÉXICO, 2020**



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.

## AUTORIZACIONES

---

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

---

Dr. Pedro Curi Curi  
Coordinador de Enseñanza

---

Dr. Eliseo Pérez Silva  
Profesor Titular de la Especialidad de Medicina Interna

## ÍNDICE

		<b>Página</b>
1	Resumen	4
2	Antecedentes	7
3	Planteamiento del problema	14
4	Justificación y uso de los resultados	15
5	Objetivos	16
6	Metodología	17
7	Resultados	21
8	Discusión de resultados	27
9	Conclusiones	34
10	Referencias bibliográficas	35

## 1. RESUMEN

A finales del 2019 surgió en la ciudad Wuhan, China un brote de casos con infección de vías respiratorias que evolucionó a neumonía atípica. Se identificó como agente causal a un tipo de coronavirus llamado originalmente el nuevo coronavirus 2019 (2019-nCoV). Este patógeno tiene una similitud genómica con coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) en un 79 % y con coronavirus del síndrome respiratorio de oriente medio (MERS-CoV) en un 51 %, por lo que la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo nombró oficialmente coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) <sup>(1)</sup>. En comparación con SARS-CoV, SARS-CoV-2 ha mostrado una mayor capacidad de transmisión, provocando la enfermedad por coronavirus 19, que por sus siglas en inglés se abrevia como COVID-19. Los principales signos y síntomas de esta enfermedad son fiebre, tos y fatiga. El 30 de enero de 2020, la OMS declaró el brote de SARS-CoV-2 una emergencia de salud pública de preocupación internacional y el 11 de marzo de 2020 se declaró como pandemia. El reconocimiento de susceptibilidad de infección por SARS-COV 2 en pacientes geriátricos y las probables causas por las que éste grupo de la población es más susceptible de presentar complicaciones puede ayudar a los médicos de primer contacto en la toma de medidas adecuadas, la identificación temprana de la sintomatología que los lleve a la toma de decisiones y acciones en la ruta preventiva, tomando en cuenta, así mismo, la presencia enfermedades crónicas degenerativas.

Debido a ser un patógeno de reciente conocimiento, existen pocos reportes de casos y estadísticas en personas de la tercera edad, con datos escasos de la prevalencia y desenlaces de los pacientes con SARS COV2 positivo. Se sabe que la inmuosenecencia tiene un papel importante en diversas enfermedades, dejando a este grupo de la población catalogado

como de riesgo, sin embargo, ante este evento epidemiológico y al no existir tratamientos efectivos, es indispensable identificar posibles causas que conlleven a desenlaces fatales. Esto da pie a muchas investigaciones en el terreno de los factores tanto protectores como de riesgo en la población, al no existir programas de vigilancia epidemiológica en nuestro país ni a nivel mundial aún bien establecidos. Por lo tanto, el siguiente trabajo es un estudio descriptivo que busca realizar un análisis de los factores de mortalidad en pacientes atendidos en el Hospital Regional de Alta Especialidad y se aborda la pregunta de investigación: ¿Es la inmunosenescencia un facilitador en el desarrollo de COVID-19 en pacientes mayores de 60 años?

**OBJETIVOS:** Determinar la prevalencia de casos de SARS COV2 positivo en la población mayor a 60 años atendida en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca de Marzo a Junio del 2020

**METODOS:** Tipo de estudio: observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo.

**Población:** Se utilizarán los pacientes registrados mediante el sistema Saludness con infección confirmada por SARS COV2, para lo cual se hará una búsqueda en el sistema, utilizando los datos otorgados por el departamento de investigación (laboratorio molecular), según la clasificación otorgada por CIE-10

**RESULTADOS:** Se realizó revisión retrospectiva del expediente clínico electrónico registrado mediante el sistema Saldness, se verificó la codificación mediante CIE-10 para diagnósticos relacionados con “Covid-19 virus confirmado”; en el periodo del Mes de Marzo a Junio del 2020, se evaluó tanto en los servicios de hospitalización, admisión continua (urgencias) y terapia intensiva a un total de 550 pacientes con codificación compatible con diagnóstico de infección por SARS COV 2, de los cuales 363 son menores de 60 años y fueron excluidos, 187 se documentaron con 60 años o más.

CONCLUSIONES: De los pacientes hospitalizados con diagnóstico de infección por SARS COV en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca en el periodo de Marzo a Junio del 2020, se observó una mortalidad del 58.55%. La mortalidad fue menor en las mujeres de menos de 60 años. No se asoció relación con mortalidad respecto al peso en sujetos de más de 60 años. No se asoció mayor riesgo de mortalidad asociado a antecedente de diabetes mellitus tipo 2. La hipertensión arterial sistémica se asoció con riesgo de aumento de mortalidad independientemente del grupo etáreo. La mortalidad en pacientes de más de 60 años que requirieron ventilación mecánica invasiva fue elevada.

## 2. ANTECEDENTES

A finales del 2019 surgió en la ciudad Wuhan, China un brote de casos con infección de vías respiratorias que evolucionó a neumonía atípica. Se identificó como agente causal a un tipo de coronavirus llamado originalmente el nuevo coronavirus 2019 (2019-nCoV). Este patógeno tiene una similitud genómica con coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) en un 79 % y con coronavirus del síndrome respiratorio de oriente medio (MERS-CoV) en un 51 %, por lo que la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo nombró oficialmente coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) <sup>(1)</sup>. En comparación con SARS-CoV, SARS-CoV-2 ha mostrado una mayor capacidad de transmisión, provocando la enfermedad por coronavirus 19, que por sus siglas en inglés se abrevia como COVID-19. Los principales signos y síntomas de esta enfermedad son fiebre, tos y fatiga. El 30 de enero de 2020, la OMS declaró el brote de SARS-CoV-2 una emergencia de salud pública de preocupación internacional y el 11 de marzo de 2020 se declaró como pandemia.

La evolución de esta pandemia nos ha permitido conocer el comportamiento y el mecanismo fisiopatológico del virus. Por este motivo, nos resulta interesante saber las vías por las cuales SARS-CoV-2 infecta a los humanos y los mecanismos implicados en la mayor susceptibilidad de infección a un grupo de pacientes en específico. Hasta este momento los pacientes más susceptibles a la infección son los que tienen 50 años o más de edad, con presencia de alguna comorbilidad como diabetes tipo 2, hipertensión arterial sistémica (HAS) controlada <sup>(1)</sup>, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y asma mal controlada. Además, predomina en el sexo masculino y en la población de origen asiático <sup>(2)</sup>.



<b>Estadio.</b>	<b>Signos y síntomas</b>	<b>Marcadores</b>
<b>Estadio 1</b>	Fiebre, tos seca, eritema faríngeo, diarrea, anosmia.	Linfopenia Dimero D y LDH ↑
<b>Estadio 2</b>	Disnea, imagen en vidrio esmerilado en la radiografía de tórax.	Desaturación e hipoxia. Dimero D, LDH y Transaminasas ↑
<b>Estadio 3</b>	SDRA, Sepsis, IRA, Insuficiencia Cardíaca Aguda.	PCR, Ferritina ↑ Dimero D, Troponina, Creatinina y Tiempos de Coagulación ↑

**Tabla 1.** Principales signos, síntomas y marcadores serológicos de acuerdo al estadio de la enfermedad. Proteína Lactato Deshidrogenasa (LDH), Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA), Insuficiencia Renal Aguda (IRA), C Reactiva (PCR).

## **Fisiopatología de COVID-19**

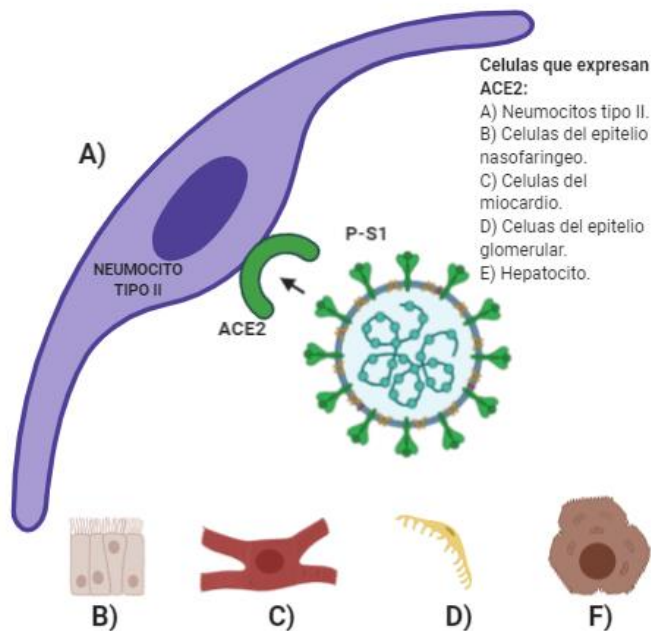
### ***Estructura general del virus***

Para poder entender los mecanismos patogénicos del virus, primero tenemos que abordar la estructura general del virus. El genoma de los coronavirus (CoV) es un ARN monocatenario de sentido positivo y codifica para cuatro proteínas estructurales principales: espiga (S), membrana (M), envoltura (E) y proteínas de la nucleocápside (N). Además, codifica proteínas accesorias especiales, como la hemaglutinina esterasa (HE), proteína 3a / b y proteína 4a. Los homotrímeros de las proteínas S forman los picos en la superficie viral y son responsables de la unión a los receptores del hospedero. La proteína M tiene tres dominios transmembranales y da forma a los viriones, promueve la curvatura de la membrana y se une a la nucleocápside. La proteína E tiene

un papel principal en el ensamblaje y liberación del virus. La proteína N tiene dos dominios, los cuales pueden unirse al genoma de ARN del virus a través de diferentes mecanismos. <sup>(3)</sup>

### ***Mecanismo de infección***

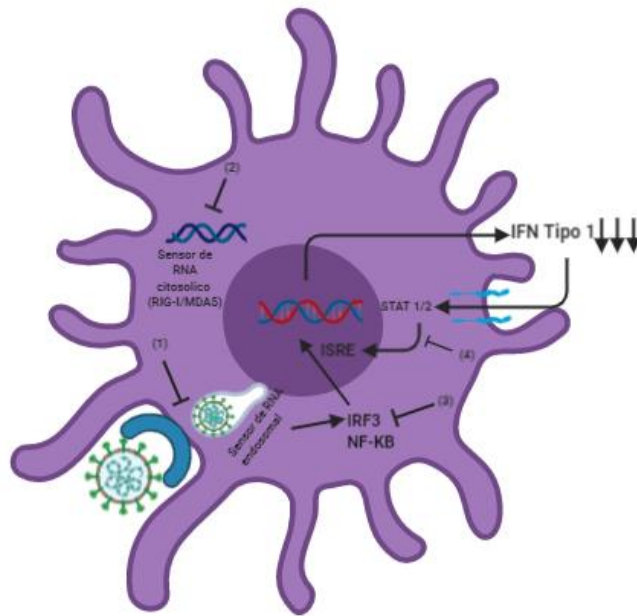
El mecanismo de infección de SARS-CoV-2 es muy similar al de SARS-CoV, ya que, tienen como receptor a la ACE2. La infección por SARS-CoV-2 se desencadena por la unión de la subunidad S1a ACE2 y DC-SIGNR que son sus receptores en el hospedero (fig. 1). Dichos receptores tienen una mayor expresión en el corazón, los pulmones y el hígado <sup>(4-5)</sup>. La ACE2, se expresa principalmente en un pequeño subconjunto de células en el pulmón llamadas neumocitos tipo II <sup>(4)</sup>. Algunos estudios han demostrado la presencia de ACE2 en las células epiteliales del tracto respiratorio superior, macrófagos y células dendríticas <sup>(2)</sup>. Esto podría ayudar a entender algunos de los mecanismos por los cuales este virus altera la respuesta inmunológica innata del paciente.



**Figura 1. Unión de SARS-CoV 2 a los neumocitos tipo II y en las diferentes extirpes celulares, a través de la interacción entre AC2 y S1.**

Para iniciar una respuesta antiviral, las células de la respuesta inmune innata necesitan reconocer la invasión del virus, a través de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP). Para un virus de ARN como el coronavirus, el ARN genómico es reconocido por los receptores de ARN endosómico, TLR3 y TLR7 y el sensor de ARN citosólico, RIG- I / MDA5. Este conduce a la activación de una cascada de señalización intracelular de tipo NF- $\kappa$ B e IRF3r. En el núcleo, estos factores de transcripción inducen la expresión de interferón tipo 1 (IFN I), iniciando de esta manera la primera línea de defensa contra la infección viral en el sitio de entrada, por lo tanto, esta respuesta de tipo IFN I debería ser capaz de suprimir la replicación viral y la diseminación en una etapa temprana.

Se sabe que SARS-CoV tiene la capacidad de interferir en la producción de IFN I y este mecanismo está estrechamente relacionado con la gravedad de la enfermedad. SARS-CoV interfiere con la señalización a través de los sensores de ARN directa o indirectamente mediante la ubiquitinación y degradación de las moléculas adaptadoras del sensor de ARN MAVS y TRAF 3 / 6 e inhibe la translocación nuclear IRF3 (fig. 2). En este punto es donde cobra importancia la estructura del virus, ya que, las proteínas virales involucradas en la modulación de la respuesta IFN I del hospedero, son proteínas estructurales (como M, N) y proteínas no estructurales (proteínas ORF)<sup>(6)</sup>.



**Figura 2. Posibles mecanismos de evasión inmune compartidos por SARS-CoV, MERS CoV y SARS-CoV-2.** Los coronavirus interfieren con múltiples pasos durante la respuesta inmune innata, incluida la detección de ARN (1 y 2), la vía de señalización de la producción de IFN tipo I (3), la activación de STAT1 / 2 y de IFN / IFNAR (4) como lo indican las marcas supresoras. Estas respuestas de IFN tipo I retardadas o amortiguadoras inciden en la activación inmune adaptativa. La persistencia viral prolongada exagera las respuestas inflamatorias que pueden conducir al agotamiento inmune y la supresión inmune como mecanismo regulador de retroalimentación. (4)

Se especula que en la infección por SARS-CoV retrasa la producción de IFN I y por lo tanto, compromete el control viral temprano, lo que lleva a la afluencia de neutrófilos, monocitos y macrófagos provocando un estado proinflamatorio local <sup>(7)</sup>. Lo anterior desencadena los signos y síntomas de las vías respiratorias bajas.

Sin duda, la respuesta innata del paciente es crucial para su recuperación, pero también la respuesta inmune adaptativa juega un papel muy importante al momento de explicar la vulnerabilidad de reinfección en cierto grupo de pacientes, así como la capacidad del organismo para combatir los microorganismos intracelulares.

Las evidencias actuales indican fuertemente que la respuesta de tipo Th1 es clave para el control exitoso de SARS-CoV y MERS-CoV, y probablemente también lo sea para SARS-CoV-2 <sup>(4)</sup>. Esta

respuesta es eficiente frente a infecciones por agentes patógenos intracelulares (virus y bacterias intracelulares). La orientación hacia una respuesta Th1 es favorecida por células dendríticas y células fagocíticas productoras de interleucina 12 (IL-12) <sup>(8)</sup>.

Se ha reportado que los pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos (UCI) tuvieron concentraciones elevadas de factor estimulantes de colonias de granulocitos (GCSF), proteína inducible 10 (IP10), proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP1), proteína inflamatoria de macrófagos 1-alfa (MIP1 $\alpha$ ) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), que se denomina tormenta de citocinas. Esta tormenta de citocinas es proporcional a la gravedad de la enfermedad. Sin embargo, la infección por SARS-CoV-2 también provoca una respuesta inmunológica de tipo Th2 que favorece la secreción de IL-4 e IL-10, citocinas que suprimen la inflamación <sup>(1)</sup>, pero favorecerían la producción de anticuerpos.

Actualmente se investigan otros factores que alteran la respuesta inmunológica innata, que facilita la infección y replicación del virus. Algunos de estos factores son la temperatura ambiental y la deficiencia de vitamina D3, debido al efecto que tienen sobre los receptores nucleares de alta afinidad como el receptor de vitamina D (VDR). Estos receptores al ser estimulados favorecen el estrés celular en respuesta a una infección por microorganismos. De esta manera se podría relacionar la alta tasa de infección en países donde existe una mayor latitud, sin embargo, aún se necesitan más estudios para corroborar estas hipótesis <sup>(9)</sup>.

### ***La inmunosenescencia hace el camino más fácil para SARS-CoV-2***

El proceso de envejecimiento es el resultado de la pérdida gradual de la función y estructura de los componentes celulares. Durante mucho tiempo se ha estudiado las consecuencias que tiene este deterioro celular en la respuesta inmunológica. Sin duda, no existe un patrón único que pueda definir el perfil inmunológico del anciano, ya que existen múltiples factores que provocan

heterogeneidad fisiológica, como la exposición ambiental, el estado nutricional y el estado psicológico.

Vale la pena recordar que las respuestas inmunológicas específicas de tipo celular se encuentran fuertemente influenciadas por los mecanismos de inmunidad innata. Esta influencia es ejercida por dos células fundamentales, macrófagos y células natural killer (NK), y sus citoquinas correspondientes, IL-12 e interferón gama (IFN- $\gamma$ ), las cuales ejercen sus acciones positivas favoreciendo la derivación de linfocitos T naive hacia linfocitos Th1 <sup>(10)</sup>.

Durante el proceso de envejecimiento se observa cierta preponderancia de la respuesta inmunológica de mediación humoral coordinada por linfocitos Th2 y disminución de la respuesta inmunológica de tipo Th1. Así mismo se ha descrito que las personas longevas producen más IL-4, IL-5 e IL-10 <sup>(11)</sup> que los sujetos más jóvenes. De esta manera, se puede asumir que existe una tendencia en este grupo etario hacia una respuesta de tipo Th2. Todo ello sumado al déficit en la producción de IFN- $\gamma$  <sup>(11)</sup>, da como resultado que los sujetos ancianos presenten alteraciones severas en los mecanismos de resistencia frente a patógenos intracelulares como los virus.

Actualmente, se dispone de información limitada sobre la respuesta innata del hospedero infectado con SARS-CoV-2. Lu R et al. investigó 99 casos en Wuhan y observó que el 38% de la población de estudio presentó aumento en la cuenta total de neutrófilos, en el 35% presentó niveles bajos de linfocitos totales, en el 52% aumento la IL-6 en suero y en el 84% se observó un aumento de la proteína C reactiva <sup>(12)</sup>. Además, el autor concluye que la edad, y la presencia de neutrofilia y linfopenia se asocia positivamente con la gravedad de la enfermedad y la mortalidad <sup>(12, 13)</sup>. En un estudio de cohorte retrospectivo de 201 pacientes se observó como principales factores de riesgo para el desarrollo de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) la presencia de comorbilidades, así como, niveles bajos de linfocitos T CD3 y CD4, aumento en los

niveles de aspartato aminotransferasa , prealbúmina, creatinina, glucosa, lipoproteína de baja densidad, de ferritina sérica, lactato deshidrogenasa y dímero D <sup>(12, 14)</sup>. (Fig. 3)

Uno de los principales marcadores de mal pronóstico es la ferritina, quizá este hallazgo sea debido a las alteraciones que puede originar la unión de este virus a porfirinas y a las cadenas de globina de la hemoglobina, provocando de esta manera una disociación del oxígeno y la liberación de hierro, con el desarrollo consecuente de hipoxia, hipoxemia y aumento de la ferritina, además esto podría explicar la susceptibilidad en pacientes diabéticos mal controlados y longevos que presentan hemoglobina glicosilada aumentada , debido a la probable asociación que existe entre el virus y la desoxihemoglobina <sup>(15)</sup>. De esta manera podemos explicar el aumento en los niveles de ferritina y el desarrollo de SDRA que presentan los pacientes con diagnostico confirmado de COVID-19.

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El reconocimiento de susceptibilidad de infección por SARS-COV 2 en pacientes geriátricos y las probables causas por las que éste grupo de la población es más susceptible de presentar complicaciones puede ayudar a los médicos de primer contacto en la toma de medidas adecuadas, la identificación temprana de la sintomatología que los lleve a la toma de decisiones y acciones en la ruta preventiva, tomando en cuenta, así mismo, la presencia enfermedades crónicas degenerativas.

Debido a ser un patógeno de reciente conocimiento, existen pocos reportes de casos y estadísticas en personas de la tercera edad, con datos escasos de la prevalencia y desenlaces de los pacientes con SARS COV2 positivo. Se sabe que la inmuosenecencia tiene un papel importante en diversas enfermedades, dejando a este grupo de la población catalogado

como de riesgo, sin embargo, ante este evento epidemiológico y al no existir tratamientos efectivos, es indispensable identificar posibles causas que conlleven a desenlaces fatales. Esto da pie a muchas investigaciones en el terreno de los factores tanto protectores como de riesgo en la población, al no existir programas de vigilancia epidemiológica en nuestro país ni a nivel mundial aún bien establecidos. Por lo tanto, el siguiente trabajo es un estudio descriptivo que busca realizar un análisis de los factores de mortalidad en pacientes atendidos en el Hospital Regional de Alta Especialidad y se aborda la pregunta de investigación: ¿Es la inmunosenescencia un facilitador en el desarrollo de COVID-19 en pacientes mayores de 60 años?

#### **4. JUSTIFICACIÓN Y USO DE LOS RESULTADOS**

La pandemia de SARS-CoV-2 representa un riesgo especial para los pacientes mayores a 60 años, por su condición de personas con comorbilidades y sistema inmunológico. Es de importancia este grupo etario debido a que la población mundial es más longeva y se sabe que con mayores comorbilidades. La mayor parte de los datos disponibles proviene de los datos recopilados por los CDC, en Estados Unidos y de los casos/series de casos publicados en países con diversos niveles ingresos, y diversas cifras de personas infectadas, así como la revisión sistemática de los mismos. Sin embargo, son pocos realmente los estudios donde se tome en cuenta el grupo etario como factor de riesgo a desenlaces fatales.

Mediante la siguiente investigación se pretende obtener información epidemiológica que nos permita comprender la prevalencia de la infección por SARS COV 2 en nuestro medio, así como los factores de riesgo de base que puedan contribuir a un desenlace fatal en población geriátrica ; por otra parte, se contribuirá a la generación de estadísticas confiables



para la monitorización de las infecciones por grupo etario en nuestro país, así como la determinación de los principales factores de riesgo en la población atendida por nuestra institución.

Por otra parte, se espera que los resultados de la siguiente investigación contribuyan a la formación académica y en el ámbito de investigación de los médicos del hospital, mediante la generación de una base de datos sólida y confiable y posteriormente la generación de diversos trabajos de investigación y la posibilidad de un artículo científico para publicación, con lo cual se contribuya a la delimitación epidemiológica por grupo etario y sexo de nuestra población, dando pie a diversas investigaciones posteriores de factores protectores o de riesgo de infección por SARS COV 2 en población geriátrica.

## **5. OBJETIVOS**

### **General**

Determinar la prevalencia de casos de SARS COV2 positivo en la población mayor a 60 años atendida en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca de Marzo a Junio del 2020

### **Específicos**

- Establecer el número de infecciones por SARS COV 2 que se produjeron en pacientes atendidos el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, mayores a 60 años que requirieron hospitalización
- Determinar la prevalencia que existe según el sexo (hombres y mujeres) mayores a 60 años atendidos el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca

- Agrupar de acuerdo a patologías de base los desenlaces clínicos de los pacientes diagnosticados con infección por SARS-COV2 mayores a 60 años
- Determinar el desenlace clínico de pacientes mayores a 60 años con infección por SARS-CoV-2 en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca

## **6. METODOLOGÍA**

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

Población: Se utilizarán los pacientes registrados mediante el sistema Saludness con infección confirmada por SARS COV2, para lo cual se hará una búsqueda en el sistema, utilizando los datos otorgados por el departamento de investigación (laboratorio molecular), según la clasificación otorgada por CIE-10.

### **Pacientes**

1. Criterios de inclusión:
  - a. Hombres y mujeres  $\geq$  a 60 años.
  - b. Diagnóstico documentado en sistema Saludness y con codificación por código CIE-10 de infección por SARS COV2 confirmada por el laboratorio molecular del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca
2. Criterios de exclusión:
  - a. Pacientes que no cuenten con diagnóstico confirmado por medio de laboratorio molecular de infección por SARS COV2

- b. Pacientes que cuenten con diagnóstico confirmado de infección por otros microorganismos atípicos

Recolección de datos y selección de pacientes: se realizará revisión retrospectiva del expediente clínico electrónico, en el periodo comprendido entre Marzo a Junio del 2020.

Datos demográficos: se obtendrán datos como edad y sexo

Datos médicos: se obtendrán datos relacionados con las comorbilidades con las que cuente el paciente.

## DEFINICIÓN DE VARIABLES

Para la realización de este estudio, se definieron las siguientes variables para la adecuada caracterización de los parámetros a evaluar en cada paciente que cumpla con los criterios de inclusión y no cumpla con criterios de exclusión o de eliminación.

Variable	Definición operativa	Escala de medición	Nivel de medición
Sexo	Hace mención a la condición orgánica, masculina o femenina de las personas.	Masculino/femenino	Cualitativa
Edad	Hace mención al tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo	Años cumplidos	Cuantitativa
Comorbilidades	Hace mención a la coexistencia de otras enfermedades al mismo tiempo en el mismo individuo	Nombres de enfermedades	Cualitativa
Diagnóstico	Hace mención a la calificación que da el médico a la enfermedad según los signos que advierte	Nombres de enfermedades	Cualitativa
RT PCR SARS COV2	Método de detección del ARN del virus	Positivo/negativo	Cualitativa
Otros microorganismos atípicos	Determinación de infección concomitante con otros tipos de virus o bacterias adquiridos en la	Nombres de microorganismos	Cualitativa

comunidad

**Tabla 2.** Definición de variables operacionales.

## **RECURSOS**

Esta investigación no requiere el uso de recursos económicos adicionales, únicamente se deberá contar con:

- Recursos humanos:
  - Investigador principal, coinvestigador y asesor metodológico.
- Materiales:
  - Computadora
  - Escritorio
  - Acceso a internet
  - Acceso al expediente clínico electrónico mediante el sistema Saludness.
- Científicos:
  - Acceso a diversas bases de datos: PubMed, UpToDate, Sciece direct, biblioteca Cochrane, etc.
  - Acceso a artículos científicos de revistas indexadas: Nature, New England Journal of Medicine (NEJM), Lancet, JAMA, etc.

## **INFRAESTRUCTURA**

Para la realización de esta investigación se quiere de la siguiente infraestructura:

- Computadora
- Escritorio
- Acceso a internet

- Acceso al expediente clínico electrónico mediante el sistema Saludness
- Acceso a diversas bases de datos y artículos científicos de revista indexadas

## **PRODUCTOS ESPERADOS**

Mediante la realización de esta investigación se espera contar con los siguientes productos derivados al finalizar la misma:

1. Desarrollo de una base de datos que nos permita conocer la epidemiología de la infección por SARS COV 2 en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca
2. Obtener información que nos permita el desarrollo de estrategias preventivas en la población de la tercera edad infectada
3. La posibilidad de realizar un artículo científico para publicación sobre la epidemiología y prevalencia de infección por SARS COV 2 en nuestro hospital
4. La obtención de tesis para graduación del curso de posgrado universitario de especialización médica en Medicina interna de una de los coinvestigadores.

## 7. RESULTADOS

### PACIENTES

Se realizó revisión retrospectiva del expediente clínico electrónico registrado mediante el sistema Saldness, se verificó la codificación mediante CIE-10 para diagnósticos relacionados con “Covid-19 virus confirmado”; en el periodo del Mes de Marzo a Junio del 2020, se evaluó tanto en los servicios de hospitalización, admisión continua (urgencias) y terapia intensiva a un total de 550 pacientes con codificación compatible con diagnóstico de infección por SARS COV 2, de los cuales 363 son menores de 60 años y fueron excluidos, 187 se documentaron con 60 años o más.

### SEXO

Se observó una menor proporción de mujeres (34.55%). La proporción de mujeres entre menores de 60 años (30.85%) fue similar a la observada en el total de la muestra. Por otra parte, entre sujetos de 60 años o más la proporción de mujeres fue mayor (41.71%,  $p=0.0146$ ). Con respecto a la mortalidad, la razón de momios (RM) para el sexo femenino en menores de 60 años fue de 0.43 (intervalo de confianza [IC] al 95% 0.27-0.68), mientras que en sujetos de 60 años o más es de 0.68 y no alcanza significancia estadística (IC 95% 0.36-1.29). La prueba de Breslow-Day apoya el que la RM entre hombres y mujeres difiere dependiendo del grupo de edad ( $p=1.3810^{-4}$ ), figura 1).

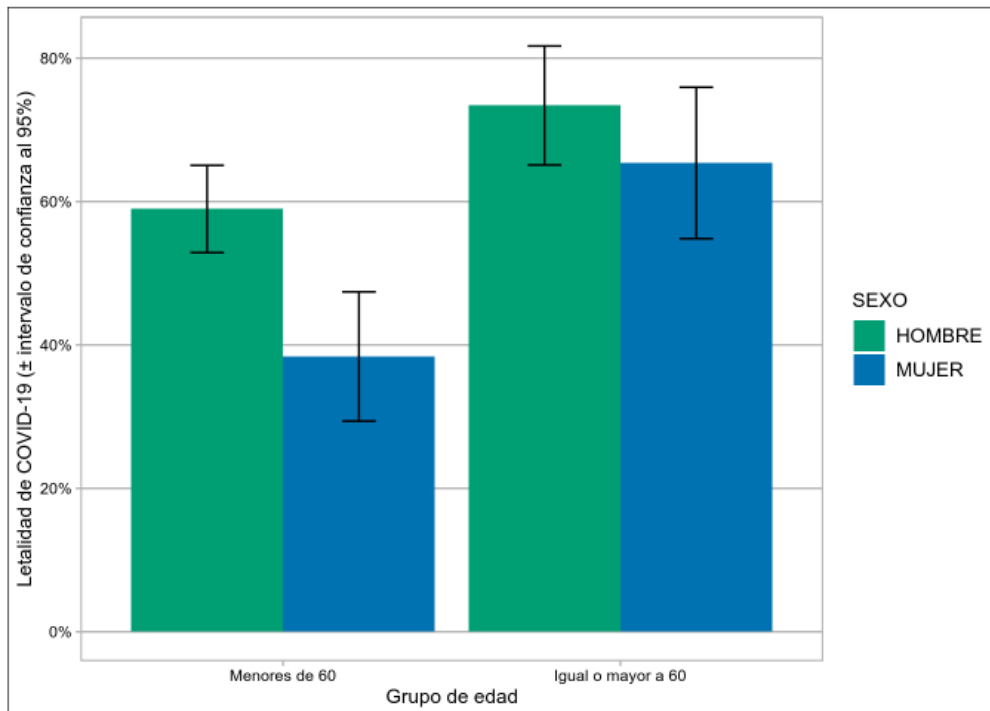


Figura1. Letalidad por COVID-19 de acuerdo al sexo y al grupo de edad

## ESTADO NUTRICIO

En nuestro grupo de pacientes, se observó que el 8.28% de los menores de 60 años tuvieron un índice de masa corporal (IMC) entre 20.0 y 24.9kg/m<sup>2</sup>. Esta proporción aumenta al 23.68% en los sujetos de 60 años o más y la frecuencia de sobrepeso y obesidad difiere entre estos grupos de edad de forma estadísticamente significativa ( $p = 0.001$ ). A diferencia del sexo, en el que se vio diferencia en los sujetos más jóvenes y riesgo semejante en sujetos de 60 años o más, la presencia de sobrepeso u obesidad no se asoció a la mortalidad en sujetos menores de 60 años (RM 0.97 IC 95% 0.41-2.28), ni en aquellos de 60 años o más (RM 1.5 IC 95% 0.59-3.85, figura 2)

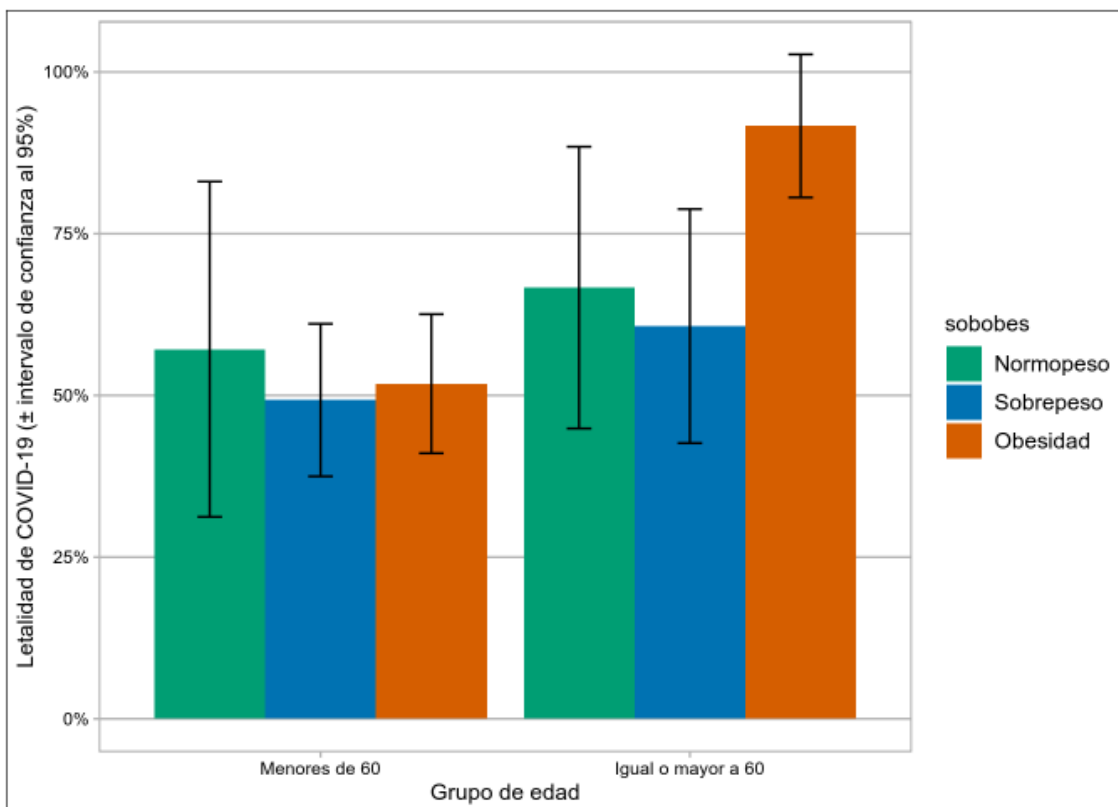


Figura 2. Letalidad por COVID-19 de acuerdo al estado nutricio y al grupo de edad

## DIABETES TIPO 2

En el total de pacientes no observamos asociación entre el antecedente de DT2 y mortalidad, con una RM de 1.29 (IC 95% 0.89-1.89). Al dividir a los sujetos en menores de 60 años y de 60 años o más vemos tendencias dispares, aunque no alcanzan significancia estadística. En los sujetos jóvenes el antecedente de DT2 tiene una RM de riesgo para mortalidad de 1.54 (IC95% 0.95-2.54), mientras en los pacientes mayores la RM es protectora de 0.66 aunque no estadísticamente significativa (IC 95% 0.35-1.25, figura 3), con evidencia de que las RM difieren entre los grupos de edad ( $p = 0.031$ ).



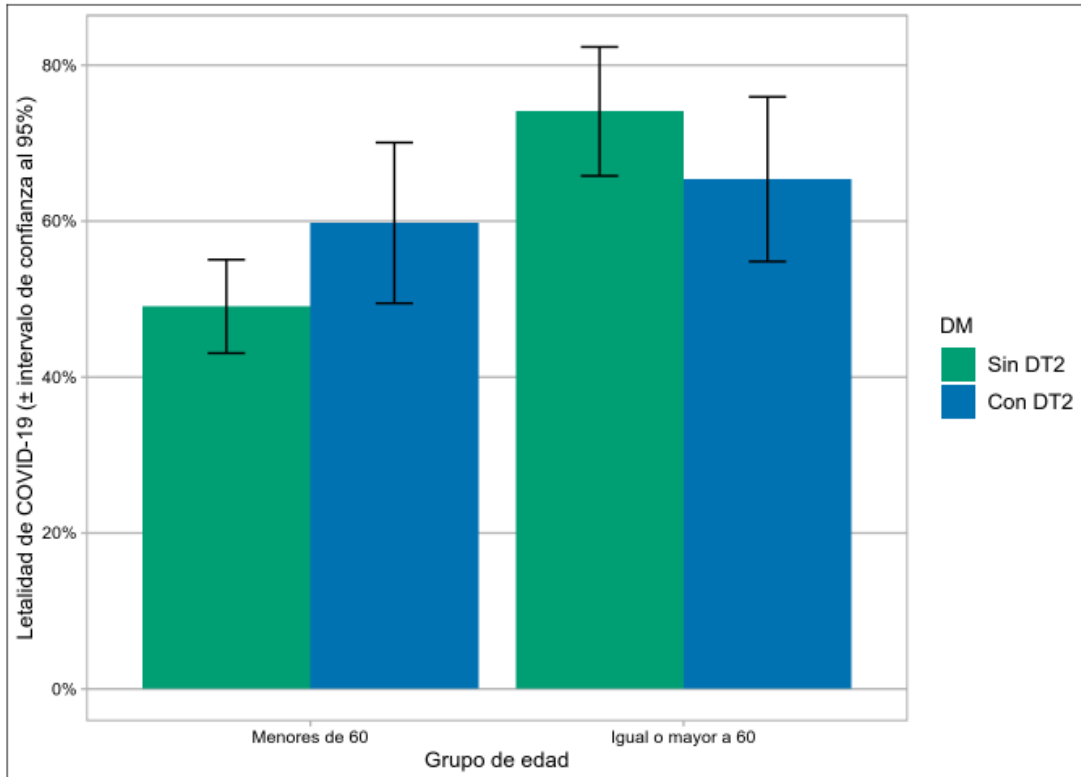


Figura 3. Letalidad por COVID-19 de acuerdo al antecedente de diabetes mellitus y al grupo de edad

## HIPERTENSIÓN ARTERIAL

En este grupo observamos asociación de la HAS con mortalidad en el total de los sujetos (RM=1.66, IC 95% 1.14-2.43). Al dividir a los sujetos en menores de 60 años 1.58 (IC95% 0.98-2.59) y mayores de 60 años 1.27 (IC95% 0.67-2.42) se observan riesgos similares al observado en el total de la muestra (figura 4).

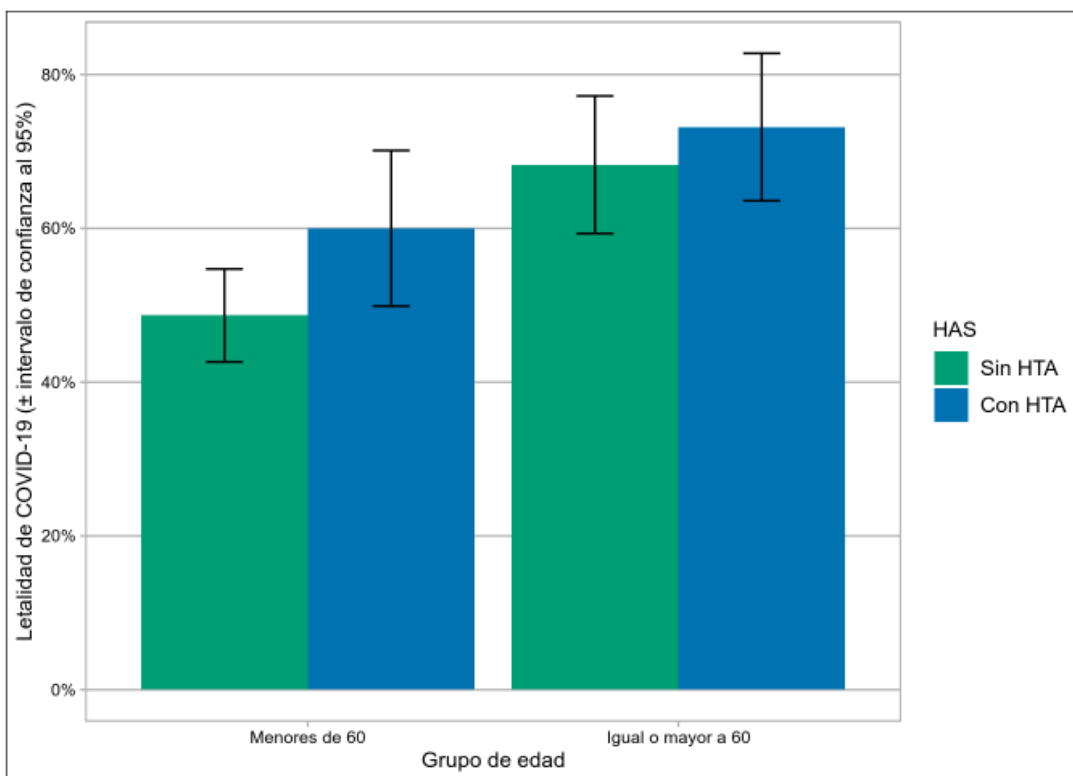


Figura 4. Letalidad por COVID-19 de acuerdo al antecedente de hipertensión arterial y al grupo de edad

## VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA

Contamos con el dato de manejo de la vía aérea en 256 pacientes, de estos 71 (27.73%) fueron intubados. Entre los pacientes que requirieron manejo avanzado de la vía aérea la mortalidad fue del 91.55%, mientras que fue del 44.86% entre los que no la requirieron. En el total de pacientes la RM para mortalidad dependiendo de la necesidad de ventilación mecánica fue de 13.31 (IC 95% 5.92-35.77). Esta asociación fue particularmente fuerte en los sujetos menores de 60 años 24.44 (IC95% 8.34-104.64), aunque en el grupo de 60 años o más se sigue observando un efecto importante (4.4, IC 95% 1.32-20.18, figura 5). En este

caso también la prueba de Breslow-Day apoya el que las RM difieren entre los grupos de edad ( $p = 2.8210^{-12}$ ).

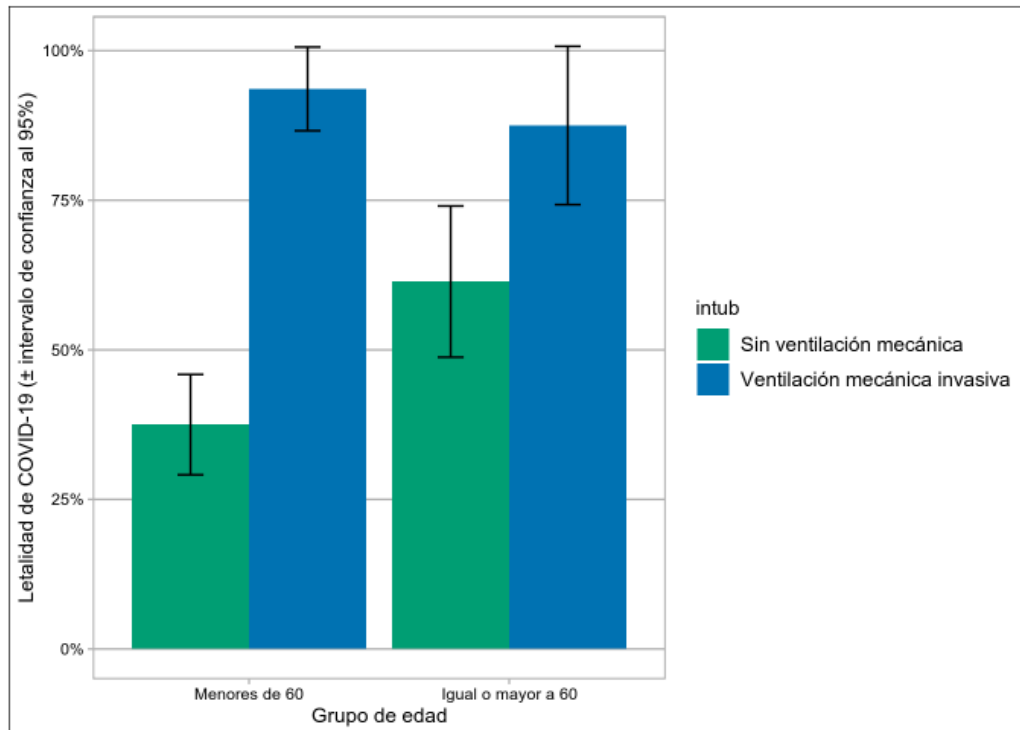


Figura 5. Letalidad por COVID-19 de acuerdo al requerimiento de ventilación mecánica invasiva y al grupo de edad

## 8. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En un estudio en 6 provincias Chinas, con 154 casos, se identificó que la edad tuvo un papel importante en la mortalidad, con una proporción de pacientes fallecidos de entre 60 y 69 años significativamente más pequeño que el de pacientes sobrevivientes ( $p < 0,001$ ) mientras que la proporción de fallecidos de 80 años o más fue significativamente mayor que en los sobrevivientes ( $p = 0,014$ ). (20)

En nuestro estudio, el cual fue observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo realizado para determinar la prevalencia de infección por SARS COV 2 en pacientes mayores a 60 años hospitalizados en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca en el periodo de Marzo a Junio del 2020 se obtuvieron los resultados de 550 adultos hospitalizados con diagnóstico molecular de COVID-19, de los cuales 363 son menores de 60 años y 187 son mayores de 60 años. En series hospitalarias (16) o estadísticas nacionales (17) de otros países la mediana de edad de los pacientes hospitalizados rebasa los 60 años, mientras que en esta serie la mediana de edad es de 53 años. Es factible que los factores de riesgo para muerte por COVID-19 en esta población tengan particularidades por esta diferencia de edad. De los 550 pacientes analizados, 322 (58.55%) fallecieron.

### SEXO

Se ha reportado que el sexo masculino presenta mayor riesgo de hospitalización y mortalidad de forma homogénea en distintos estratos de edad (17). En un estudio de cohortes, se observó que la diferencia entre sexos es importante en la infección por SARS COV 2, mostrando que las mujeres durante la infección desarrollan una mejor inmunidad ante el virus que los hombres, debido a la mayor producción de células T; mientras que los

hombres empeoran progresivamente su respuesta a mayor edad, no observándose este fenómeno en las mujeres (19). En este estudio, en la población del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, observamos una menor proporción de mujeres infectadas entre el grupo de menores de 60 años (29.17%) que entre el grupo de 60 años o más (40.00%), sin embargo, no alcanzó significancia estadística.

Con respecto a la mortalidad, para el sexo femenino en menores de 60 años muestra un efecto francamente protector (RM 0.43), mientras que en sujetos de 60 años o más no alcanza significancia estadística (RM 0.68).

## ESTADO NUTRICIO

La pandemia de COVID-19 se produjo en un momento en el que la prevalencia de personas con sobrepeso / obesidad está aumentando en prácticamente todos los países del mundo. De hecho, casi todos los países tienen hoy una prevalencia de personas con sobrepeso / obesidad superior al 20% (21). La asociación entre individuos con exceso de grasa corporal, especialmente tejido adiposo visceral; individuos con obesidad; problemas cardiometabólicos importantes, que van desde la hipertensión hasta las enfermedades cardiovasculares y la diabetes tipo 2; y varios cánceres son fuertes(22) Al igual que el sexo masculino, el sobrepeso y la obesidad se asocian con una mayor severidad del COVID-19 (18). Los factores metabólicos e inflamatorios subyacentes de las personas con obesidad también juegan un papel considerable en la manifestación de enfermedades pulmonares graves. La susceptibilidad al síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), la causa principal de mortalidad por COVID-19, es significativamente mayor entre las personas con obesidad (23). La literatura emergente sugiere que los adultos con obesidad menores de 60 años tienen más probabilidades de ser hospitalizados (24). En un metaanálisis se

identificaron 20 estudio que evaluaron la asociación entre individuos con obesidad y COVID - 19, todos menos dos de los cuales mostraron que los individuos con obesidad aumentan significativamente el riesgo de COVID - 19 (25). Un estudio utilizó datos del Biobanco del Reino Unido ( n = 285 817) para mostrar que el sobrepeso aumentaba el riesgo de COVID-19 en un 44,0% (riesgo relativo [RR] = 1,44; IC del 95%, 1,08-1,92; p= 0,0100) y las personas con obesidad casi duplicaron el riesgo (RR = 1,97; IC del 95%, 1,46-2,65; p <0,0001), ajustado por edad, sexo, etnia y privación socioeconómica medida por el desempleo, los activos y la densidad del hogar.(26). En nuestro grupo de pacientes, sólo el 8.28% de los menores de 60 años tienen rango de normopeso, y la presencia de sobrepeso u obesidad no se asoció a la mortalidad en éste grupo. La proporción de normopeso aumenta al 23.68% en los sujetos de 60 años o más y la frecuencia de sobrepeso y obesidad difiere entre estos grupos de edad, sin embargo, tampoco se observó que el sobrepeso u obesidad se asociaran a mortalidad.

## DIABETES MELLITUS

El diagnóstico de DM se ha asociado a una mayor frecuencia de resultados adversos (hospitalización, admisión a UCI, ventilación mecánica y muerte) y probablemente una mayor predisposición a infectarse con SARS-CoV-2 (27). Una serie con 274 pacientes no encontró asociación entre diagnóstico de diabetes tipo 2 (DT2) y muerte por COVID-19 (16). En un estudio de 138 pacientes reporto que el 72% de los pacientes con COVID-19 con comorbilidades incluyendo DM requirieron de admisión en la UCI, comparado al 37% de los pacientes sin comorbilidades (28). En un metaanálisis en donde se incluyeron 33 estudios (16,003 pacientes), se encontró que la diabetes se asociaba significativamente con

la mortalidad por COVID-19 con una razón de momios de 1.90 (IC del 95%: 1.37–2.64;  $p < 0,01$ ). La diabetes también se asoció con COVID-19 grave, con una razón de momios de 2.75 (IC del 95%: 2.09–3.62;  $p < 0,01$ ). La razón de momios corregida de mortalidad o gravedad fue 2.16 (IC del 95%: 1.74-2.68;  $p < 0,01$ ). La prevalencia combinada de diabetes en pacientes con COVID-19 fue del 9.8% (IC del 95%: 8.7% -10.9%) (Después de ajustar por heterogeneidad). Concluyéndose que la diabetes mellitus se asocia con un aumento del doble en la mortalidad y la gravedad de COVID-19, en comparación con los no diabéticos (29). Un metanálisis el cual incluyó 16 estudios. Doce estudios informaron antecedentes de DM en casos graves versus no graves, con una muestra de 2,564 pacientes COVID-19 confirmados (754, 29.4% eran casos graves). Un total de 265 pacientes (10.3%) fueron clasificados con antecedentes de DM. Cuatro estudios con un total de 618 pacientes, compararon la tasa de DM entre los supervivientes y los no supervivientes de COVID-19, 96 (15,5%) de ellos diagnosticados previamente con DM, (307, 42.5% de los no supervivientes). Los pacientes con COVID-19 previamente diagnosticados con DM se asociaron con un mayor riesgo estadísticamente significativo de gravedad por COVID-19 (OR: 2.60 [IC del 95%: 1.96 a 3.45],  $I^2 = 56\%$ ,  $Q$  de Cochran = 24.9,  $p = 0,01$ ). En el análisis agrupado de los cuatro estudios que informaron datos de mortalidad, Se encontró asociación con un mayor riesgo de mortalidad en pacientes con COVID-19 previamente diagnosticado de DM (OR: 2.03 [IC 95%: 1.29-3.20]  $I^2 = 0\%$ ,  $Q$  de Cochran = 2.63,  $p = 0.45$ ). El análisis de metarregresión no mostró ningún efecto de la edad o el sexo sobre la asociación de DM con la gravedad de la infección por COVID-19 o Mortalidad (30). En nuestro estudio, en el total de pacientes no se observó asociación entre el antecedente de DT2 y mortalidad. Al dividir a los sujetos en grupos etáreos, en los menores de 60 años, parece ser que el antecedente de DT2 tiene una RM de riesgo para mortalidad de (1.54),

mientras en los pacientes mayores a 60 años, la RM es protectora de (0.66) aunque no estadísticamente significativa. Por lo que en ambos grupos no se observó que les otorgara mayor riesgo de muerte respecto al otro.

## HIERTENSIÓN ARTERIAL

La hipertensión arterial sistémica (HAS) se ha asociado a mortalidad por COVID-19 en distintas series de pacientes (16). En un metanálisis donde se incluyeron 1576 pacientes infectados por SARS COV2 en 7 hospitales de China, las comorbilidades más prevalentes fueron hipertensión (21.1%) y diabetes mellitus (9.7%). De éstas, la hipertensión se asoció a mayor gravedad y mortalidad (20). Los informes iniciales de COVID-19, en Wuhan, (31,32) y de Nueva York, (33) identificaron tasas más altas de hipertensión entre pacientes gravemente enfermos y hospitalizados con COVID-19. En un estudio realizado en EUA (33) que incluyó 5,700 pacientes hospitalizados reveló una tasa general de hipertensión del 56%, similar a las tasas de hipertensión informadas en China (34) (50%). A pesar de estas observaciones, la gravedad de la enfermedad por COVID-19 está sesgada hacia la población anciana que tiene una mayor prevalencia de hipertensión. La edad promedio de los pacientes hospitalizados en Nueva York fue de 63 años y el porcentaje con diagnóstico de hipertensión es consistente con el porcentaje observado en la población general. Si bien existe una sobrerrepresentación de la hipertensión entre los pacientes hospitalizados y en estado crítico con COVID-19, no se sabe si esta relación es causal o está sesgada por la edad y otras comorbilidades asociadas con la hipertensión, incluida la obesidad, la diabetes mellitus y la enfermedad renal crónica. En un estudio realizado en el Hospital Wuhan Jinyintan y el Hospital Central de Wuha (35), se estudiaron 310 pacientes diagnosticados con COVID-19, realizando comparación



entre dos grupos de pacientes, aquellos diagnosticados con hipertensión (113) y aquellos sin hipertensión (197); realizando comparación de los grupos, los pacientes con hipertensión eran de mayor edad, tenían más probabilidades de tener diabetes y enfermedad cerebrovascular y tenían más probabilidades de ser transferidos a la unidad de cuidados intensivos, el análisis multivariado (ajustado por edad y sexo) no pudo demostrar que la hipertensión fuera un factor de riesgo independiente para la mortalidad o gravedad de COVID-19. Los pacientes con COVID-19 con hipertensión eran más propensos que los pacientes sin hipertensión a tener neumonía grave, reacciones inflamatorias excesivas, daño de órganos y tejidos y deterioro de la enfermedad.

En nuestro estudio, observamos asociación de la HAS con mortalidad en el total de los sujetos con dicha afección. Al dividir a los sujetos en grupos etéreos, se observan riesgos similares al observado en el total de la muestra. Por lo que se socia a aumento de la mortalidad independientemente del grupo etéreo.

## VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA

Uno de los desenlaces claves en ésta pandemia es la necesidad de ventilación mecánica invasiva y de cuidados intensivos, así como el desenlace de estos pacientes. Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo (36), en USA en 7 hospitales de la red Nuvance Health, el cual buscaba determinar la tasa de mortalidad entre pacientes adultos hospitalizados por Covid-19 y con ventilación mecánica, con una cohorte de 304 pacientes, la mortalidad estimada fue de 53.3%, en la regresión logística multivariada que incluyó edad, sexo, raza, etnia e IMC demostró que los pacientes mayores de 71 años tenían un mayor riesgo de mortalidad en comparación con los pacientes de 61 a 70 años, y las mujeres tenían la mitad del riesgo en comparación con los hombres, no hubo diferencia significativa en el riesgo de

mortalidad por raza, etnia o IMC, por lo que se concluyó que la edad avanzada (> 71 años) y el sexo masculino se asocian con un mayor riesgo de mortalidad en pacientes ventilados.

En Alemania, se realizó un estudio (37) tipo cohorte observacional, retrospectivo y multicéntrico en 15 hospitales de Hamburgo; se incluyeron un total de 223 pacientes críticamente enfermos con COVID-19, el 73% (n = 163), eran hombres, la mediana de edad fue de 69 (RIC = 58-77.5) años, y el 68% (n = 151) de los pacientes padecían al menos una enfermedad crónica, en general, 167 (75%) pacientes necesitaron ventilación mecánica, y la mortalidad fue del 44% (n = 74) entre los pacientes con ventilación mecánica, demostrando una supervivencia alta en comparación con otros centros (56%) de los que requirieron ventilación mecánica.

En un estudio en USA (38), de 1023 pacientes admitidos en el Inova Health System, 164 (16%) de ellos fueron tratados con ventilación mecánica invasiva, de los cuales, al término de seguimiento (1 mes) habían fallecido 70 (42.7%), los pacientes fallecidos eran mayores (mediana de edad de 66 frente a 55 p <0.0001) y tenían un dímero D inicial más alto (2.22 frente a 1.31 p = 0.005) y niveles máximos de ferritina (2998 frente a 2077 p = 0.016) en comparación a los supervivientes, el 84,3% de los pacientes mayores de 70 años fallecieron en el hospital, por el contrario, el 67.4% de los pacientes de 70 años o menos sobrevivieron hasta el alta hospitalaria.

En nuestro estudio, la asociación más fuerte con mortalidad la observamos con la ventilación mecánica invasiva. Los pacientes que requirieron ventilación mecánica invasiva y no invasiva fueron un total de 256, de estos, 71 (27.73%) fueron intubados (ventilación mecánica invasiva, VMI). Entre los pacientes que requirieron manejo avanzado de la vía

aérea la mortalidad fue del 91.55%, mientras que entre los que no la requirieron, fue del 44.86%. Para el total de pacientes, la asociación de mortalidad y VMI, fue proporcional, sin embargo, esta asociación fue particularmente fuerte en los sujetos menores de 60 años que en los mayores de 60 años.

## **9. CONCLUSIONES**

- De los pacientes hospitalizados con diagnóstico de infección por SARS COV en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca en el periodo de Marzo a Junio del 2020, se observó una mortalidad del 58.55%
- La mortalidad fue menor en las mujeres de menos de 60 años
- No se asoció relación con mortalidad respecto al peso en sujetos de más de 60 años
- No se asoció mayor riesgo de mortalidad asociado a antecedente de diabetes mellitus tipo 2
- La hipertensión arterial sistémica se asoció con riesgo de aumento de mortalidad independientemente del grupo etáreo
- La mortalidad en pacientes de más de 60 años que requirieron ventilación mecánica invasiva fue elevada.

## 10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497–506.
2. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W. Single-cell RNA expression profiling of ACE2 , the putative receptor of Wuhan 2019-nCov. *bioRxiv*. 2020; 919985:
3. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol*. 2020; 92: 418–23.
4. Zheng YY, Ma YT, Zhang J, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020;
5. Jeffers SA, Tusell SM, Gillim-Ross L, Hemmila EM, Achenbach JE, Babcock GJ, et al. CD209L (L-SIGN) is a receptor for severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:15748–53.
6. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2020;38:1-9.
7. Kaiko GE, Horvat JC, Beagley KW. Immunological decision-making : how does the immune system decide to mount a helper T-cell response ? 2007;326–38.
8. Navarro VG. Inmunopatogenia del envejecimiento : el deterioro de la inmunidad innata y su repercusión sobre la inmunidad específica. *Restauración por AM3*. 2000;35(1):30–42.
9. Carlberg C. Vitamin D Signaling in the Context of Innate Immunity : Focus on Human Monocytes. *Journal Frontiers in Immunology*. 2019;10:1-8.
10. Nociari M, Telford W, Russo C. Postthymic Development of CD28–CD8+ T Cell Subset: Age-Associated Expansion and Shift from Memory to Naive Phenotype. *J Immunol* 1999; 162:3327-3335.
11. Caruso C, Candore G, Cigna D, DiLorenzo G, Sireci G, Dieli F, et al. Cytokine production pathway in the elderly. *Immunol Res*. 1996;15:84-90.
12. Zhou P, Yang X, Wang X, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020.
13. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Articles Genomic characterisation

and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;6736:1–10.

14. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *Jama Internal Medicine*. 2020;1–10.
15. Liu W, Li H. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. December 2019.
16. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: Retrospective study. *BMJ*. 2020 Mar 26;368.
17. Salje H, Tran Kiem C, Lefrancq N, Courtejoie N, Bosetti P, Paireau J, et al. Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France. *Science* (80- ). 2020 May 13;eabc3517.
18. Kassir R. Risk of COVID-19 for patients with obesity. *Obes Rev*. 2020 Jun 13;21(6)
19. Takahashi, T. et al. Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. *Nature* (2020)
20. Jing Yang et. al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases* 94 (2020) 91–95
21. Char Leung. Risk factors for predicting mortal. *Mechanisms of Ageing and Development* 188 (2020) 111255
21. NCD Risk Factor Collaboration. Rising rural body-mass index is the main driver of the global obesity epidemic in adults. *Nature*. 2019;569:260-264
22. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Diet, nutrition, physical activity and cancer: a global perspective (A summary of the third expert report). London: WCRF2018

23. Gong MN, Bajwa EK, Thompson BT, Christiani DC. Body mass index associated with the development of acute respiratory distress syndrome. *Thorax*. 2010;65:44-50
24. Lighter J, Phillips M, Hochman S, et al. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for Covid-19 hospital admission. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):896-897
25. Barry M, Popkin, et al. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obesity Reviews*. 2020;21:e13128
26. Ho FK, Celis-Morales CA, Gray SR, et al. Modifiable and non-modifiable risk factors for COVID-19: results from UK Biobank. *med-Rxiv*. 2020: 2020.04.28.20083295
27. Tadic M, Cesare C, Carla S. COVID-19 and diabetes: Is there enough evidence? *J Clin Hypertens*. 2020; 00:1-6.
28. Kumar A, Gupta R, Ghosh A, et al. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr*. 2020; 14: 303-310
29. *Diabetes Metab Syndr* . 2020 julio-agosto; 14 (4): 535–545
30. Gaurav AGGARWAL, Diabetes Mellitus Association with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Severity and Mortality: A Pooled Analysis, Manuscript submitted to *Journal of Diabetes*, 2020
31. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054–62.
32. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507–13

33. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. JAMA 2020 April 22
34. Xie J, Tong Z, Guan X, Du B, Qiu H. Clinical characteristics of patients who died of coronavirus disease 2019 in China. JAMA Netw Open 2020;3:e205619.
35. Songjiang Huang, COVID-19 patients with hypertension have more severe disease: a multicenter retrospective observational study, Hypertension Research (2020) 43:824–831
36. Patrick W. Zimmerman, Mortality Associated With Intubation and Mechanical Ventilation in Patients with COVID-19, BMJ Yale 2020
37. Kevin Roedl, et al, Mechanical ventilation and mortality among 223 critically ill patients with coronavirus disease 2019: A multicentric study in Germany, Australian Critical Care, 2020, ISSN 1036-7314
38. King CS, Sahjwani D, Brown AW, Feroz S, Cameron P, Osborn E, et al. (2020) Outcomes of mechanically ventilated patients with COVID-19 associated respiratory failure. PLoS ONE 15(11): e0242651