



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES C.M.N. SIGLO XXI  
“DR. BERNARDO SEPULVEDA”**

**TÍTULO**

*Factores asociados a la mortalidad en pacientes con sospecha de infección por COVID-19 en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI*

**TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE  
MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA**

Dr. Luis Andrés Reyes Naranjo  
Médico Residente de Medicina interna  
Tel. Cel.: 55 2794 5042, e-mail: lreyesmd@gmail.com

**TUTOR PRINCIPAL**

Dr. Luis Alberto Guizar García  
Médico Adscrito al Servicio de Medicina Interna  
UMAE H. Especialidades CMN SXXI



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



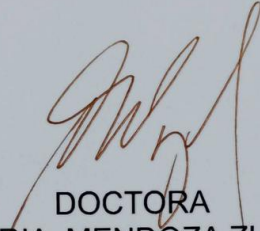
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

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

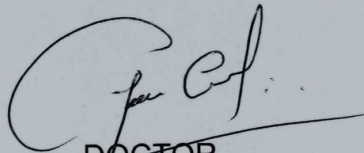
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

**FACTORES ASOCIADOS A LA MORTALIDAD EN  
PACIENTES CON SOSPECHA DE INFECCIÓN POR  
COVID-19 EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**



**DOCTORA  
VICTORIA MENDOZA ZUBIETA  
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**



**DOCTOR  
JUAN CARLOS ANDA GARAY  
PROFESOR TITULAR Y JEFE DEL SERVICIO DE  
MEDICINA INTERNA**



**DOCTOR  
LUIS ALBERTO GUIZAR  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA**

### Dictamen de Aprobación

Viernes, 24 de abril de 2020

Ref. 09-B5-61-2800/202000/

Dr. Luis Alberto Guizar Garcia  
DIVISION DE MEDICINA, HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO  
SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI  
D.F. Sur


Presente:

Informo a usted que el protocolo titulado: **Factores asociados a incremento en la mortalidad en una cohorte paciente con infección por COVID-19 en el Instituto Mexicano del Seguro Social, estudio multicéntrico.**, fue sometido a la consideración de este Comité Nacional de Investigación Científica.

Los procedimientos propuestos en el protocolo cumplen con los requerimientos de las normas vigentes, con base en las opiniones de los vocales del Comité de Ética en Investigación y del Comité de Investigación del Comité Nacional de Investigación Científica del IMSS, se ha emitido el dictamen de **APROBADO**, con número de registro: R-2020-785-041.

De acuerdo a la normatividad vigente, deberá informar a esta Comité en los meses de enero y julio de cada año, acerca del desarrollo del proyecto a su cargo. Este dictamen sólo tiene vigencia de un año. Por lo que en caso de ser necesario requerirá solicitar una reaprobación al Comité de Ética en Investigación del Comité Nacional de Investigación Científica, al término de la vigencia del mismo.

Atentamente,

  
Dra. María Susana Navarrete Navarro  
Secretaria Ejecutiva  
Comité Nacional de Investigación Científica

Anexo comentarios:  
Se anexa dictamen  
SNN/ iah. F-CNIC-2020-072

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congressos Av. Cuauhtémoc 330 Col. Doctores México 06720 56276900 ext. 21210 [casis@cis.gob.mx](mailto:casis@cis.gob.mx)

## INDICE.

PORTADA	1
ÍNDICE	4
ABREVIATURAS	5
RESUMEN	6
DATOS DE ESTUDIANTE Y TUTOR	7
INTRODUCCIÓN	8
MARCO TEÓRICO	10
JUSTIFICACIÓN	22
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	24
OBJETIVOS	25
MATERIALES Y MÉTODOS	27
DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO	28
DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES	31
IMPLICACIONES ÉTICAS	38
FINANCIAMIENTO	39
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	40
RESULTADOS	41
DISCUSIÓN	51
CONCLUSIONES	54
BIBLIOGRAFIA	55
ANEXOS	58

## ABREVIATURAS

Ácido ribonucleico	ARN
Administración Federal de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos	FDA
Antagonista del receptor de angiotensina II	ARA II
Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos	AACE
Comité Internacional de Taxonomía de Virus	ICTV
Comité Nacional para la Vigilancia Epidemiológica	CONAVE
Coronavirus	CoV
Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo	SARS
Coronavirus del Síndrome Respiratorio de Medio Oriente	MERS-Cov
Coronavirus similar al SARS 2	SARS-CoV 2
Deshidrogenasa Lactica	DHL
Diabetes Mellitus 2	DM2
Enfermedad por coronavirus 19	COVID-19
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	EPOC
Enfermedad Renal Crónica	ERC
enzima convertidora de angiotensina	IECA
Factor de Crecimiento de Fibroblastos	FGF
Factor de crecimiento derivado de plaquetas subunidad B	PDGFB
Factor de necrosis tumoral	TNF
Factor estimulante de colonia de granulocitos	GCSF
Grupo de Estudio Coronaviridae	CSG
Grupo Técnico Interinstitucional	GTI
Hipertensión Arterial Sistémica	HAS
Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI	HECMNSXXI
Índice de Masa Corporal	IMC
Interferón	IFN
Interleucina	IL
Lesión Renal Aguda	LRA
Lopinavir	RPV
Número reproductivo básico	$R_0$
Odds Ratio	OR
Organización Mundial de la Salud	OMS
Procalcitonina	PCT
Proteína C reactiva	PCR
Proteína inducida	IP
Proteína inflamatoria del macrófago	MIP
Proteína quimioatrayente de monocitos	MCP
Quimioterapia	QT
Radioterapia	RT
Ritonavir	RTV
Saturación de O <sub>2</sub> / Fracción inspirada de O <sub>2</sub>	SaFi
Síndrome de Apnea Hipopnea Obstructiva del Sueño	SAHOS
Síndrome de dificultad respiratoria agudo	SDRA
Terapia de sustitución de la función renal	TSFR
Unidad de Cuidados Intensivos	UCI
Vacuna de Bacillus Calmette-Guerin	BCG
Velocidad de sedimentación globular	VSG
Virus de la inmunodeficiencia humana	VIH

## RESUMEN

**Antecedentes:** En diciembre de 2019 se detectó un brote de neumonía atípica en China y rápidamente se estableció mediante estudios filogenéticos que se trataba de un nuevo coronavirus relacionado al virus causante del SARS el cual fue llamado SARS-CoV-2. La infección se esparció rápidamente y a dos meses de su descubrimiento la OMS la declaró pandemia. La mortalidad debida a la infección por este virus se ha establecido en 5.58%; sin embargo, esta cifra ha sido variable según la región y se asocia a diferentes factores de riesgo como la edad y comorbilidades. Inclusive se ha asociado la vacunación con BCG como factor protector.

**Objetivo:** Determinar los principales factores asociados a la mortalidad por SARS-CoV-2 a 30, 60 y 90 días de los pacientes hospitalizados en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI (HECMNSXXI).

**Pacientes, materiales y métodos:** Se trata de un estudio observacional, descriptivo y con obtención de datos de forma prospectiva de los pacientes mayores de 18 años que recibieron atención en el HECMNSXXI con sospecha de COVID-19. De los casos confirmados, se analizaron los datos demográficos, clínicos y bioquímicos mediante la revisión del expediente clínico, además de las notas electrónicas en el sistema interno, según correspondiera.

**Análisis estadístico:** Se utilizó estadística descriptiva para el trato de variables cualitativas (utilizaron frecuencias y porcentajes) y variables cuantitativas (mediante determinación de normalidad por prueba de Shapiro Wilk). Se determinó mortalidad por subgrupos de DM2, LRA y TSFR con gráficas mediante curvas de kaplan-meier. Se consideró significativo resultados con  $p < 0.05$ .

**Resultados:** Se encontró que la edad, la DM2, la LRA y el inicio de TSFR, además que pacientes con altos niveles de PCR y PCT tienen mayor riesgo de muerte por COVID19}

1. DATOS DEL ALUMNO	
APELLIDO PATERNO APELLIDO MATERNO NOMBRE TELEFONO UNIVERSIDAD FACULTAD O ESCUELA CARRERA/ESPECIALIDAD NO. DE CUENTA CORREO ELECTRÓNICO	REYES NARANJO LUIS ANDRÉS 55 2794 5042 UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE MEDICINA MEDICINA INTERNA 51871224-6 lreyesmd@gmail.xom
2. DATOS DE LOS AUTORES	
TUTOR PRINCIPAL	DR. LUIS ALBERTO GUIZAR GARCÍA Especialista en Medicina Interna Maestro en Ciencias Médicas, UNAM Médico Adscrito al servicio de Medicina Interna Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI Profesor Adjunto del Posgrado de Medicina Interna. UNAM Teléfono: 55 21 011 645 E-mail: <a href="mailto:guizar_unam@hotmail.com">guizar_unam@hotmail.com</a>
3. DATOS DE LA TESIS	
TÍTULO  NO. DE PAGINAS AÑO NÚMERO DE REGISTRO	FACTORES ASOCIADOS A LA MORTALIDAD EN PACIENTES CON SOSPECHA DE INFECCIÓN POR COVID-19 EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI 63 2021 R-2020-785-041



# **Factores asociados a la mortalidad en pacientes con sospecha de infección por COVID-19 en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI**

## **INTRODUCCIÓN**

Hacia finales de Diciembre de 2019, instituciones locales de salud informaron sobre grupos de pacientes con neumonía de etiología desconocida que estaban epidemiológicamente relacionados con un mercado local de comida marina en Wuhan, provincia de Hubei, China. El 31 de diciembre de 2019 el Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades (China CDC) envió un equipo de respuesta rápida para acompañar a las autoridades de salud de la Provincia de Hubei y la ciudad de Wuhan con el objetivo de realizar una investigación epidemiológica y etiológica con la que se logró identificar un nuevo coronavirus (CoV) perteneciente al género betacoronavirus relacionado (hasta en un 86%) con el genoma del CoV similar al SARS en murciélagos<sup>1</sup>. Se llamó inicialmente nCoV19 pero por su asociación filogenética fue renombrado como SARS-CoV 2. El aislamiento de este virus fue obtenido del lavado broncoalveolar de 3 pacientes con secuenciación completa de su genoma, reacción en cadena de la polimerasa directa y cultivo en células humanas de tejido epitelial respiratorio<sup>1</sup>. Para esa misma fecha 27 casos de neumonía de origen no determinado habían sido reportados, siete de ellos en condición crítica, y hasta ese momento sin evidencia de transmisión entre humanos o infección en miembros de los servicios de salud. La identificación del nuevo virus fue reportada por las autoridades de salud de China el 9 de enero de 2020 y para el 17 de enero ya se habían identificado 44 casos confirmados: 41 en Wuhan, China, y 3 viajeros por fuera de este país (2 en Tailandia, 1 en Japón); el mercado con el cuál fue epidemiológicamente relacionado fue cerrado desde el 01 de enero de 2020<sup>2</sup>. Adicionalmente se encontraron dos pequeños grupos familiares con síntomas compatibles. En uno de ellos, 3 integrantes habían asistido al mercado previo al brote epidémico. En el otro, se identificó a la esposa de un vendedor de dicho mercado que no había asistido a ese lugar y presentó síntomas después de su esposo por lo que se asoció la transmisión persona-persona<sup>2</sup>.

La mortalidad asociada a este nuevo CoV se inició a reportar desde el 11 de Enero de 2020 con el deceso del primer paciente con confirmación de infección por SARS-CoV 2: un hombre de 61 años con antecedentes de cáncer y enfermedad hepática que reportó haber visitado el mercado de comida marina en varias ocasiones durante el 2019<sup>2</sup>.

# MARCO TEÓRICO

## EPIDEMIOLOGIA.

El primer estudio epidemiológico sobre el brote de este nuevo virus se reportó el 29 de enero de 2020 el cual incluyó los primeros 425 casos positivos reportados en Wuhan<sup>3</sup>. Se concluyó que la edad media de los pacientes afectados era de 59 años. Antes del 1 de enero de 2020, el 55% de los casos fueron asociados al mercado de comida marina Huanan en Wuhan, comparado con el 8.6% de los casos subsecuentes. Se reportó un periodo de incubación medio de 5.2 días con una distribución del percentil 95 a 12.5 días; Así mismo, se estimó el número reproductivo básico ( $R_0$ ) en 2.2 (IC 95% 1.4-3.9), con un crecimiento al doble de pacientes cada 7.4 días. Basado en sus resultados, el estudio finalmente proponía observación médica o cuarentena durante 14 días a personas que hayan sido expuestas<sup>3</sup>.

En pocas semanas el virus se esparció rápidamente a través de China y al cabo de un mes a diferentes países, incluyendo Italia, Estados Unidos y Alemania. La dificultad para controlar una diseminación tan agresiva se explica en parte por el tamaño de Wuhan, el cual cuenta con una población permanente de más de 9 millones de habitantes y una población transitoria de otros 5.1 millones de personas para una población total de casi 14 millones de personas<sup>4</sup>. Wuhan se encuentra ubicado en la región central de China y cuenta con una amplia red de conexiones de transporte que incluye aviones, trenes, buses interestatales y vehículos particulares. Según medios de comunicación, se reporta que durante la primera semana de enero de 2020 se inició la medición de temperatura a todos aquellos que salían de Wuhan por el Aeropuerto Internacional Tianhe dejando en cuarentena aquellos con fiebre<sup>6</sup>. Así mismo los países destino de los pasajeros provenientes de Wuhan iniciaron controles aeroportuarios, especialmente: Tailandia, Región Administrativa Especial de Hong Kong, Japón, Taiwán y Corea del Sur. Como consideración importante en relación a la exportación de la enfermedad desde Asia, el aeropuerto internacional de Wuhan cuenta con vuelos directos a París, Londres

y Roma. En un intento por controlar la transmisión del virus, las autoridades cerraron por completo la ciudad de Wuhan el 23 de enero de 2020<sup>5</sup>. Sin embargo, para esa fecha 5 millones de personas ya habían salido de la ciudad por motivos de año nuevo del calendario chino, vacaciones o temor por la epidemia reportada<sup>7</sup>. Esto permitió la aparición de brotes de enfermedad en cada provincia o región autónoma de China considerando que hasta un 79% de los casos documentados fueron debidos al contagio de pacientes asintomáticos o con síntomas leves, según un modelo de diseminación publicado en la revista Science<sup>8</sup>. Para ese momento, según el reporte oficial de la OMS, el número de casos confirmados era de 581 y 17 fallecidos; 10 casos fueron reportados por fuera de China incluyendo Estados Unidos, Japón, Tailandia y Korea de Sur. Un día después, el 24 de enero de 2020, Europa reporta los 3 primeros casos confirmados de infección por SARS-Cov-2 para ese continente en Francia; se trataba de personas provenientes de Wuhan con sintomatología leve a su inicio. La definición operacional para ese momento carecía de sensibilidad suficiente puesto que incluía a pacientes con sintomatología respiratoria grave con historia de viaje o residencia en Wuhan 14 días antes del inicio de síntomas, o paciente con cualquier sintomatología respiratoria aguda que hubiera tenido contacto con caso confirmado<sup>10</sup>. Lo anterior permite suponer que varios casos no hayan sido detectados oportunamente, considerando especialmente que los datos a la fecha muestran que hasta en un 80% de los individuos con COVID-19 presentan síntomas leves, 14% requieren hospitalización por desarrollar una enfermedad más severa, y el 6% restante requieren manejo en cuidados intensivos<sup>11</sup>. En Europa la epidemia se extiende rápidamente y China deja de ser el principal país que reporta casos confirmados; A partir del 2 de marzo de 2020, el 51% de los casos de COVID-19 provienen de los países pertenecientes a la Unión Europea<sup>12</sup>. Para el 11 de marzo de 2020, 114 países reportaban más de 118.000 casos confirmados de COVID-19 además de 4.291 fallecimientos, por lo que la OMS declara la infección por SARS-CoV-2 como una pandemia<sup>12</sup>. Actualmente todos los países europeos se encuentran afectados y la tasa de notificación acumulada a 14 días, que corresponde a una medida de prevalencia de la enfermedad en la población, es de 3.28 por 100.000 habitantes aunque para el

caso particular de Italia e Islandia es de 16 y 19 por 100.000 habitantes, respectivamente<sup>13</sup>. Asumiendo que no haya efecto en las medidas de mitigación, se presume que esta tasa alcance los 100 casos por 100.000 habitantes para el final de marzo<sup>13</sup>. Entre los países europeos, ha llamado la atención al situación especial en Italia donde la tasa de incidencia de COVID-19 se ha presentado muy elevada en las últimas semanas y con una tasa de mortalidad que supera la reportada mundialmente e inclusive por Wuhan, aportando la mayor parte de los decesos totales (6077 en Italia, 3283 en China, 16231 en el mundo. Para marzo de 2020 la mortalidad se encuentra calculada a 7.2% (China 2-3%) y parece estar relacionada a tres factores principalmente: la pirámide poblacional, la definición de muerte asociada a COVID-19 y la estrategia de detección de casos adoptada por el estado italiano<sup>14</sup>. La distribución poblacional en Italia presenta una mayor proporción de personas ancianas, siendo el 23% mayor de 65 años; Además, los casos de COVID-19 en mayores de 70 años representan el 37% para Italia, siendo para China el 11.9%<sup>14</sup>. Para Italia la definición de muerte relacionada a COVID-19 está en relación a la positividad del test aún en personas que hayan muerto por otras comorbilidades, lo que pudo haber resultado en una sobreestimación de la tasa de mortalidad. En Italia se redujo el número de tamizaje diagnóstico pues las pruebas se priorizaron para aquellos pacientes con criterios de gravedad. En México se reportó el primer caso confirmado el 27 de febrero de 2020 en un paciente proveniente de Italia y para el 24 de marzo, se reporta un total de 405 casos confirmados y 5 defunciones a consecuencia de la infección.

La mortalidad asociada a este nuevo CoV se inició a reportar desde el 11 de Enero de 2020 con el deceso del primer paciente con confirmación de infección por SARS-CoV 2: un hombre de 61 años con antecedentes de cáncer y enfermedad hepática que reportó haber visitado el mercado de comida marina en varias ocasiones durante el 2019<sup>2</sup>. Según el reporte 64° emitido por la OMS a nivel mundial se han presentado 372.757 casos con 16.231 muertes para una tasa de mortalidad de 4.3%.

## **CARACTERÍSTICAS DEL SARS-CoV-2**

Durante el brote de coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) en 2002 y el brote de coronavirus del síndrome respiratorio de Medio Oriente (MERS-CoV) en 2012, 2019-nCoV es el tercer coronavirus que emerge en la población humana en las últimas dos décadas.<sup>16</sup> y este último ha excedido tanto SARS-CoV y MERS-CoV en su tasa de transmisión entre humanos.<sup>16</sup> comparte una identidad de secuencia del 82% con el coronavirus severo relacionado con el síndrome respiratorio agudo (SARSCoV, GenBank ID: NC\_004718.3) y más del 90% de identidad de secuencia en varias enzimas esenciales.<sup>17</sup>

2019-nCoV pasó a llamarse SARS-CoV-2 por el Grupo de Estudio Coronaviridae (CSG) del Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV),<sup>18</sup> posterior a esto la enfermedad y el virus fueron nombrados enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19) y el virus responsable fue nombrado COVID-19 respectivamente, por la OMS.<sup>19</sup>

El virus Coronavirus novel ( nuevo) es un virus envuelto, de cadena ARN monocatenaria en sentido positivo, su genoma codifica proteínas no estructurales (como la proteasa similar a la 3-quimotripsina, la proteasa similar a la papaína, la helicasa y la ARN polimerasa dependiente de ARN) y proteínas estructurales (incluidas las proteínas de pico o espiga (S), envoltura (E), membrana (M) y nucleocápside (N).), entre ellos, la proteína S juega los papeles más importantes en el apego viral, la fusión y la entrada.<sup>20</sup>

La proteína S media la entrada viral en las células huésped uniéndose primero a un receptor huésped a través del dominio de unión al receptor (RBD) en la subunidad S1 y luego fusionando las membranas viral y huésped a través de la subunidad S2, similar al SARS-CoV, el SARS-CoV-2 también reconoce a ACE2 como su receptor receptor que se une a la proteína S viral.<sup>21</sup>

## **CORONAVIRUS E INTERLEUCINAS**

El COVID-19 es un virus perteneciente a la familia de los coronavirus, posee semejanzas en la secuencia genética con el MERS CoV en 51% SARCoV en el

79%. Dichas similitudes son usadas para entender la fisiopatología de la enfermedad. <sup>(22)</sup>

La patogenia de la infección en general inicia por la capacidad que virus posee de una rápida replicación viral, con antígenos virales en células epiteliales alveolares y en macrófagos de las vías respiratorias; aumentado neutrófilos y monocitos a nivel del intersticio pulmonar y disminuyendo la función de los linfocitos T. <sup>(23)</sup> Una vez unidos a los receptores ACE2 mediante el interferón NFKB se genera la producción de citocinas proinflamatorias, si bien no existe evidencia que indiquen una relación causal de citocinas en COVID 19, si se ha asociado severidad de la enfermedad con aumento de éstas e incluso se ha establecido correlación de elevación de las mismas y manifestaciones radiográficas de la enfermedad.

Recientes reportes del Brote en Wuhan en 2019 indican que se observaron niveles sanguíneos significativamente altos de citocinas y quimiocinas en pacientes con infección por COVID-19 que incluían IL1- $\beta$ , IL1RA, IL7, IL8, IL9, IL10, FGF2 básico, GCSF, GMCSF, IFN $\gamma$ , IP10, MCP1, MIP1 $\alpha$ , MIP1 $\beta$ , PDGFB, TNF $\alpha$  y VEGFA. Algunos de los casos graves que ingresaron en la unidad de cuidados intensivos mostraron altos niveles de citocinas proinflamatorias, incluidas IL2, IL7, IL10, GCSF, IP10, MCP1, MIP1 $\alpha$  y TNF $\alpha$ , que ha sido denominado tormenta de citocinas que se han asociado a la gravedad de la enfermedad. <sup>(24)</sup>

### **COVID-19 Y RELACIÓN CON ENFERMEDADES CRONICODEGENERATIVAS.**

La diabetes mellitus representa la segunda causa de mortalidad general en México, con una prevalencia de 10.3% según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición del 2018.<sup>25</sup> Por otra parte, la hipertensión arterial es la enfermedad crónico-degenerativa más frecuente en México, con una prevalencia de 18.4%.<sup>25</sup> Por lo tanto, es importante considerar las implicaciones de la infección por el virus SARS-Cov2 en este tipo de población.

El desarrollo de lesión miocárdica es relativamente frecuente en COVID-19, probablemente secundario a compromiso directo del virus. <sup>26</sup> Esto es importante en pacientes con mayor riesgo cardiovascular, como aquellos con diabetes mellitus, hipertensión arterial o enfermedad cerebrovascular.

La prevalencia de estas enfermedades en pacientes con COVID-19 ha sido variable en los diferentes estudios descriptivos. En la primera cohorte de 41 pacientes de Wuhan, China, 8 (20%) eran diabéticos, 6 (15%) eran hipertensos y 6 (15%) tenían una enfermedad cardiovascular de base. Otras comorbilidades incluyeron cáncer, EPOC o enfermedad hepática. No existió relación estadísticamente significativa con respecto a la necesidad de cuidados intensivos.<sup>27</sup> La siguiente serie en Wuhan, China, con un total de 109 pacientes incluidos, encontró un total de 31.2% con hipertensión, 14.5% con enfermedad cardiovascular y 10% con diabetes mellitus, en el que, a diferencia del estudio previo, las 3 enfermedades tuvieron asociación estadísticamente significativa con el ingreso a una unidad de cuidados intensivos, al igual que enfermedad cerebrovascular.<sup>28</sup>

El comportamiento se modificó en el próximo estudio que incluyó pacientes de todo China, con un total de 1099 pacientes, la hipertensión arterial fue la principal comorbilidad en 15%, seguida de diabetes mellitus en 7.4% y con mucha menor proporción cardiopatía isquémica con 2.5%.<sup>29</sup> Nuevamente en Wuhan, China, se evaluaron factores de riesgo para mortalidad en una población de 191 pacientes. De estos, 48% tenían una comorbilidad asociada, la más frecuente hipertensión con un 30%, diabetes con un 19% y enfermedad coronaria con un 8%. Tanto la diabetes como la enfermedad coronaria aumentaron el riesgo de muerte intrahospitalaria en un análisis univariado, aunque cabe mencionar que no se realizó un análisis multivariable en relación con estas.<sup>27</sup>

En un metanálisis reciente que incluyó 6 estudios con un total de 1527 pacientes, se encontró una prevalencia de 17.1%, 16.4% y 9.7% para hipertensión, enfermedad cerebrovascular y diabetes mellitus respectivamente. La incidencia fue más alta en pacientes graves o con estancia en unidad de cuidados intensivos.<sup>30</sup> La conclusión de todos estos estudios parece ser que la prevalencia de enfermedades crónico-degenerativas en pacientes con COVID-19 es importante, y parece existir relación con el desarrollo de enfermedad grave o mortalidad. Con respecto a este último punto, otra cohorte retrospectiva de 201 pacientes de Wuhan, China, encontró que había una proporción estadísticamente significativa de diabetes e hipertensión los pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), el



cual es la principal causa de mortalidad en los pacientes con COVID-19.<sup>31</sup> Las comorbilidades más prevalentes en el grupo grave que no ingresó a la UCI fue: hipertensión en el 25.4%, diabetes en el 16.8% y en el grupo que ingresó a la UCI fue: hipertensión 40.5% y enfermedad cardiovascular fue de 24.1%. Sin embargo, las enfermedades con mayor predicción para presentar enfermedad grave e ingreso a la UCI fue: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad cardiovascular e hipertensión.<sup>32</sup> Otros meta-análisis han reportado los mismos datos, presentándose la hipertensión como la comorbilidad más común.<sup>33</sup> Además de las comunes se han reportado otras comorbilidades preexistentes hasta 22 no siendo tan comunes como: infección por virus de la hepatitis B, enfermedad hepática grasa, enfermedad renal crónica, eventos vasculares cerebrales, arritmias, asma.<sup>34,35.</sup>

La razón por la cual existe una relación entre hipertensión y diabetes con COVID-19 aun no es del todo clara. Se sabe que los coronavirus patogénicos humanos como el SARS-Cov y SARS-Cov2 se unen a sus células blanco a través de la enzima convertidora de angiotensina 2, la cual es expresada en pulmones, intestino, riñón, vasos sanguíneos y corazón.<sup>36</sup> Esto ha sido considerado como un posible blanco terapéutico.<sup>37</sup> Con este fundamento teórico se llegó a postular que aquellos pacientes tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de angiotensina II (ARAII), al tener una mayor expresión de ECA2, tenían un riesgo mayor de adquirir la infección por SARS-Cov2. Esta teoría incluiría a pacientes tratados con ibuprofeno y tiazolidinedionas,<sup>38.</sup> . Posteriormente ha aumentado la literatura al respecto, sin embargo, hasta el momento no existe ningún estudio que haya demostrado una relación causal entre la actividad de ECA2 y la mortalidad asociada a SARS-Cov2, por lo que la Sociedad Europea de Cardiología ha recomendado no realizar ajustes del tratamiento con IECA o ARA2, ya que con la evidencia actual el riesgo supera al beneficio teórico de esta práctica.<sup>39</sup>

Por otra parte, los pacientes con diabetes mellitus tienen un mayor riesgo de infecciones respiratorias. Recientemente la asociación americana de endocrinólogos clínicos (AACE) ha emitido una serie de recomendaciones, entre las

que destacan continuar el uso de los medicamentos habituales y las medidas de prevención generales. <sup>40</sup> En este grupo de pacientes se enfatiza el hecho de lograr un adecuado control glucémico para disminuir el riesgo de infección respiratoria grave y sobreinfección bacteriana, al igual que optimizar actividad física, nutrición y esquema de vacunación. <sup>41</sup> Las recomendaciones de prevención y contención son las mismas en los pacientes con enfermedades crónico-degenerativas que en la población general.

### **PRESENTACIÓN CLÍNICA.**

La presentación clínica comprende un espectro que va desde enfermedad leve (80-85%), enfermedad grave (15%) y pacientes críticamente enfermos (7-5%); inclusive, se ha reportado la presencia de portadores asintomáticos <sup>(42,43)</sup>.

La edad promedio de presentación es de los 47 a los 19 años (1,3,4). Si bien sólo el 20% de los pacientes tiene más de 65 años, los pacientes mayores de esta edad tienen una mortalidad hasta 5 veces mayor que los pacientes más jóvenes <sup>(44)</sup>.

El período de incubación promedio es de 4 días, con un período intercuartil de 2 a 7 días <sup>(42)</sup>. En el transcurso de la enfermedad, cerca del 90% presentarán fiebre <sup>(42,44)</sup>, sin embargo, sólo un 43% de los pacientes presentan fiebre a la admisión hospitalaria. Luego de la fiebre, los síntomas respiratorios son los predominantes, con tos en el 67% de los pacientes, producción de esputo en el 33% y disnea en el 18%. De los síntomas sistémicos, la fatiga es el más prevalente (38%); otros síntomas como mialgias y artralgias se presentan en el 10-15%, y síntomas digestivos en menos del 5% <sup>(42)</sup>.

En los pacientes que presentan enfermedad grave, los síntomas graves que ameritan admisión hospitalaria y el síndrome de dificultad respiratoria se desarrollan después de la primera semana (fig. 1):

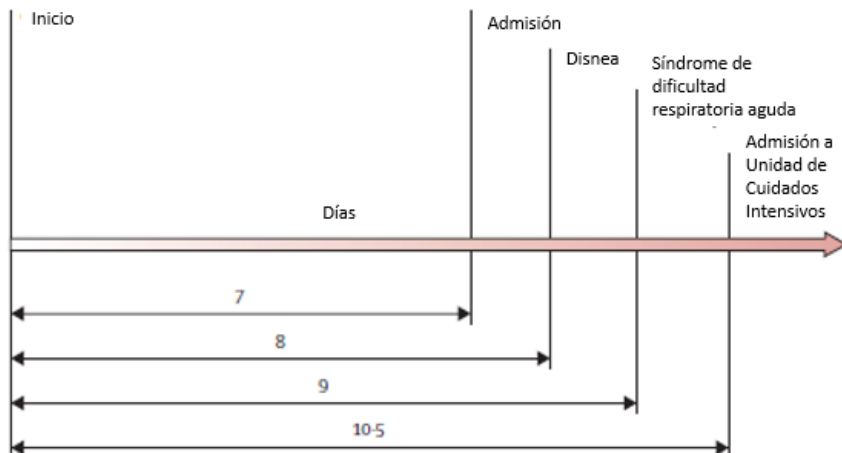


Fig. 1  
Adaptado de

De los datos clínicos, la disnea, la taquipnea y la temperatura  $>39^{\circ}\text{C}$  pudieran ser considerados datos de alarma, ya que son los más frecuentes en los pacientes que presentan una evolución desfavorable con SDRA y que requieren admisión a la unidad de cuidados intensivos <sup>(44,46)</sup>.

A nivel bioquímico existen ciertos datos como linfopenia, neutrofilia, elevación de PCR, dímero D, ferritina y DHL que se han asociado con peor pronóstico (1, 3, 5); luego del análisis multivariado, el que resultó de mayor utilidad fue el dímero D, con un OR de 18.42 (2.64-128.55) para enfermedad grave para pacientes con valores mayores a 1 mcg/mL.

Se ha encontrado también una alta incidencia de daño miocárdico: en la serie de Huang et al, un 59% de los pacientes que fallecieron tenían daño miocárdico agudo, y 52% datos de falla cardíaca <sup>(46)</sup>.

La enfermedad ha tenido un comportamiento distinto en las diferentes poblaciones. Mientras que en China la mortalidad es de aproximadamente un 2-3% (1,3,6), en otros países como Italia alcanza hasta un 7.2% <sup>(47)</sup>. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, al 25/03/2020 se tenían registrados un total de 416686 casos en 196 países, con 18589 muertes, lo que da una mortalidad del 4.46% <sup>(48)</sup>.

### CUADRO CLÍNICO.

Los síntomas pueden presentarse 5 a 7 días posterior al contacto, dentro de los más comunes en las cortes de pacientes en el brote en Wuhan, China fueron de 41 paciente: fiebre en el 98%, tos en el 76%, mialgias o fatiga 44%, tos con producción

de esputo 28%, cefalea 8%, hemoptisis 5%, diarrea 3%. El tiempo medio del inicio de los síntomas a la admisión hospitalaria fue de 7 días. Todos los pacientes se presentaron con neumonía, de los cuales 29% presentó SDRA (por sus siglas en español de síndrome de distrés respiratorio agudo) con un tiempo medio de desarrollo del inicio de los síntomas a la presentación de SDRA de 9 días. Este mismo grupo de autores 7 a 8 días después reportaron 138 pacientes datos similares a la corte previa. Sin embargo, reportaron que el 10% de los pacientes se presentaron de manera inicial con náusea, diarrea y dolor abdominal 2 días previo al desarrollo de fiebre y disnea. Haciendo una diferencia en tres los pacientes que ingresaron a la UCI y los que no ingresaron a la UCI, los que ingresaron a la UCI presentaron de manera más común dolor faríngeo, disnea, dolor abdominal y anorexia. No hubo una diferencia en los pacientes que ingresaron a UCI y los que no en los signos vitales, presentando frecuencia cardiaca media de 88 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 20 por minuto y tensión arterial media de 90 mm Hg. Las complicaciones más comunes fueron de los 138 pacientes 8.7% presentó choque, 19.6% presentó SDRA, 16.7% presentó arritmias, 7.2% lesión cardiaca aguda, así como 3.6% presentó lesión renal aguda. <sup>49,50</sup>

Otros autores fuera del brote de Wuhan reportaron de 62 pacientes que los síntomas más comunes fueron: fiebre, tos, producción de esputo, cefalea, mialgias y fatiga y de manera menos común diarrea, hemoptisis y disnea. Con un tiempo medio de la exposición al inicio de los síntomas de 2 días en promedio.<sup>51</sup> La asociación británica de otorrinolaringología emitió un comunicado en su página de internet en la cual mencionada que debemos buscar además de los síntomas ya mencionado anosmia como consecuencia de la infección secundaria a coronavirus, la cual no es específica de este virus, ya que puede presentarse por otras infecciones virales.<sup>52</sup>

## **TRATAMIENTO COVID-19.**

Hasta el momento no existen opciones de tratamiento aprobadas por las organizaciones gestoras en el mundo como la FDA (Por sus siglas en Inglés: Food and Drug Administration) sin embargo, múltiples fármacos se encuentran actualmente en estudio como opciones terapéuticas <sup>53</sup>. como: Antimaláricos

derivados de la quinina (Hidroxicloroquina, cloroquina) Antirretrovirales Inhibidores de la Proteasa del VIH (Lopinavir/Ritonavir), Antivirales “misceláneos” Inhibidores de la polimerasa viral y nucleasas. (Remdesivir), Fármacos modificadores de la enfermedad inmunomoduladores inhibidores de IL-6 (Tocilizumab).

Hidroxicloroquina y Cloroquina: Son fármacos usados en el tratamiento supresivo y de ataques agudos de paludismo debido a *Plasmodium vivax*, *P. malarie* y *P. ovale*, y cepas susceptibles de *P. falciparium*. También está indicado para el tratamiento de artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico y discoide por su capacidad de inmunomodulación. Recientemente se indicó efectividad para COVID-19, sin embargo, la evidencia del uso de cloroquina e hidroxicloroquina para tratar COVID19 proviene de estudios in vitro que sugieren que los agentes inhiben el crecimiento de coronavirus al incrementar el pH en las vesículas intracelulares y así evitar su propagación, El informe de sus beneficios en pacientes proviene de 1 comunicado de prensa para un ensayo en China y 1 serie de casos de pre-impresión (54-57)

Por lo tanto, la evidencia de beneficio es especulativa y los medicamentos tienen problemas de seguridad de los que vale la pena hablar antes de usarlos ampliamente en pacientes y como profilaxis.

Lopinavir/Ritonavir: Es un inhibidor de la proteasa del VIH-1 indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH-1 en adultos y pacientes pediátrico, existe evidencia de actividad in vitro contra el SARS-CoV y MERS-CoV, sin embargo la eficacia para el tratamiento de COVID-19 no se ha establecido con certeza, Se necesitan estudios adicionales para evaluar posibles beneficios clínicos de un uso temprano de LPV / RTV en COVID-19. 58-59)

Remdesivir: Antiviral de amplio espectro con actividad contra coronavirus. (inhibidor de polimerasa viral y exonucleasa) (Previamente probado para el SARS, MERS y Ébola). Evidencia in vitro de actividad contra SARS-CoV-2, Actividad in vitro contra SARS-CoV y MERS-CoV;

No disponible comercialmente; el antiviral más prometedor que se está investigando actualmente para COVID-19. La seguridad y la eficacia no están establecidas; se necesitan datos adicionales. <sup>(60-64)</sup>

Finalmente, el comportamiento de la epidemia, se está presentando de forma diferente en cada uno de los países, hasta el momento parece que Latinoamérica ha tenido un comportamiento un poco menos agresivo, una de las teorías que intentan explicar este hecho, se basa en estudios previos en los que se ha documentado hasta un 50% en la reducción de mortalidad en niños vacunados con BCG, ya que esta vacuna reduce las infecciones respiratorias y sepsis <sup>65</sup>.

De acuerdo con los resultados obtenidos, a partir de este trabajo de investigación, se podrán establecer estrategias a fin de buscar disminuir la mortalidad a nivel poblacional, ya que hasta el momento, no se cuenta con evidencia suficiente para recomendar estrategias totalmente efectivas contra la infección por SARS- CoV-2, incluso, en este momento no se sabe el tiempo del periodo crítico de esta enfermedad, si se presentará de forma cíclica o incluso de la posibilidad de reinfección, por lo que es indispensable el entendimiento de la situación actual a fin de poder desarrollar mejoras oportunas en la prevención y tratamiento de esta nueva enfermedad.

## JUSTIFICACIÓN

Hacia finales de Diciembre de 2019, instituciones locales de salud informaron sobre grupos de pacientes con neumonía de etiología desconocida que estaban epidemiológicamente relacionados con un mercado local de comida marina en Wuhan, provincia de Hubei, China. El 31 de diciembre de 2019 el Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades (China CDC) envió un equipo de respuesta rápida para acompañar a las autoridades de salud de la Provincia de Hubei y la ciudad de Wuhan con el objetivo de realizar una investigación epidemiológica y etiológica con la que se logró identificar un nuevo coronavirus (CoV) perteneciente al género betacoronavirus relacionado (hasta en un 86%) con el genoma del CoV similar al SARS en murciélagos. La infección por SARS-CoV-2, recientemente alcanzó la denominación de pandemia, en este momento, a nivel mundial se han documentado 1 359 010 infecciones, con un total de 75 901 muertes, lo que corresponde a una mortalidad general de 5.58%, sin embargo, existe una gran discrepancia entre los diferentes países (Australia 0.7%, España 8%, Italia 10.2%), que tiene que ver con múltiples factores dentro de los más importantes serían la edad de sus poblaciones, el funcionamiento de sus sistemas de salud pública (infraestructura) y quizá también la rigurosidad de sus restricciones sociales para control de la pandemia. En México nos encontramos en fase 2, en las próximas semanas alcanzaremos la fase 3, actualmente, existen múltiples escenarios, que intentan predecir el comportamiento de la epidemia sin embargo, el no tener antecedentes, dichos escenarios son, incluso contradictorios. Sabemos que alrededor del 20% de los pacientes que adquieren infección por SARS-CoV-2 requerirán hospitalización y que el 6% ingreso a terapia intensiva con el riesgo de muerte muy elevado, lo cual tiene repercusiones económicas catastróficas por múltiples factores: alta ocupación hospitalaria, con elevados costos en cuanto a insumos e infraestructura (con la que en este momento, ningún país en el mundo cuenta), las restricciones poblaciones por cuarentena. Dentro de los factores de mal pronóstico conocidos al día de hoy se encuentran la edad mayor a 65 años, padecimientos crónicos: diabetes, hipertensión, enfermedad pulmonar obstructiva

crónica, enfermedad renal crónica, obesidad. Preocupantemente nuestro país se encuentra dentro de los primeros lugares a nivel mundial en obesidad y diabetes, lo que probablemente, tendrá un mayor impacto en mortalidad con respecto a otros países, a pesar de que la edad poblacional promedio (28 años) es menor que la de los países con mayor afección como Italia (42 años).

El centro médico Nacional siglo XXI será sede de atención COVID-19 al llegar la fase 3 de la pandemia, es indispensable contar con un proyecto de análisis de datos de los pacientes atendidos en nuestra sede a fin de aportar al conocimiento de esta enfermedad. El poder describir los detalles en cuanto a morbilidad y mortalidad, nos permitirá detectar factores de riesgo e incluso de pronóstico, los cuales serán sumamente importantes, porque a pesar de que se especula que la duración de la pandemia sea breve (3 meses), no se puede asegurar que incluso llegue a ser tan prolongada como 1 año, de acuerdo, a algunos especialistas. Es indispensable contar con la mayor cantidad de información posible para hacer frente a la pandemia.



## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Al día de hoy, tras 4 meses del anuncio por parte de China de la detección de la infección por coronavirus, el mundo se encuentra en un escenario crítico, pues los sistemas de salud son insuficientes para la atención de pacientes graves. A pesar de las medidas de distanciamiento social aplicadas a nivel global, la infección por coronavirus sigue en aumento, en este momento ya hay más de 1 millón de pacientes detectados y, de acuerdo con la OMS, se estima que al menos se alcanzará un total de 4 millones de personas infectadas. Dicha situación ya ha causado repercusiones económicas muy importantes, sin embargo, las repercusiones por morbilidad y mortalidad serán muy profundas. El comportamiento del proceso infeccioso es muy variable de acuerdo a cada país, con tasas elevadas de mortalidad en algunas poblaciones del continente europeo y más bajas en Asia, Australia e incluso Latinoamérica; se han encontrado factores relacionados como la edad poblacional, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, obesidad, enfermedad renal crónica, entre otros. Es indispensable entender el comportamiento de esta epidemia en nuestra población a fin de poder tomar estrategias que permitan prevenir e incluso mejorar las medidas de atención, para disminuir la mortalidad.

## **OBJETIVOS GENERALES**

En pacientes con sospecha de infección por COVID-19 hospitalizados en los servicios de Medicina Interna y Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI:

- Determinar los principales factores asociados a la mortalidad.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

En pacientes con sospecha de infección por COVID-19 hospitalizados en los servicios de Medicina Interna y Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI:

- Describir el comportamiento de los biomarcadores: Procalcitonina, Dímero D, DHL, CK, CKMB, Troponinas, Ferritina, VSG y PCR.
- Describir la asociación entre los niveles de hemoglobina glucosilada y mortalidad.
- Describir la frecuencia de hipertensión arterial sistémica
- Describir la frecuencia de comorbilidades asociadas a mayor gravedad: autoinmunidad, obesidad, enfermedad renal crónica, EPOC, insuficiencia hepática, enfermedad cardiovascular, cáncer.
- Describir la asociación entre el empleo de ARA II, IECA y la mortalidad
- Describir los niveles de Inmunoglobulinas séricas IgG, IgM, IgA y IgE.
- Describir las manifestaciones clínicas iniciales: Cefalea, fiebre (patrón), mialgias, artralgias, diarrea, náusea, vómito.
- Describir el tiempo de inicio de las manifestaciones clínicas
- Describir el tiempo desde inicio de manifestaciones clínicas e inicio de AVM
- Describir el esquema antimicrobiano empleado
- Describir los agentes bacterianos que causan sobreinfección

- Describir la frecuencia de empleo de estatinas, cloroquina, esteroides sistémicos.
- Describir los patrones radiográficos (radiografía, tomografía) asociados.
- Describir la frecuencia de las principales causas de muerte.
- Describir los días de estancia intrahospitalaria

## **HIPÓTESIS**

En este estudio descriptivo no se requiere la formulación de una hipótesis.

# MATERIAL Y MÉTODOS

## METODOLOGÍA Y PROCEDIMIENTOS.

### DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, la obtención de los datos será prospectiva.

De los casos confirmados, se analizaron los datos demográficos, clínicos y bioquímicos mediante la revisión del expediente clínico, además de las notas electrónicas en el sistema interno, según correspondiera.

### POBLACIÓN Y UNIVERSO DE TRABAJO.

1. **Universo de trabajo:** Adultos con sospecha de infección por COVID-19.
2. **Población:** Pacientes que reciban atención en el Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI con sospecha de infección por coronavirus (COVID-19).

## METODOLOGÍA

### DISEÑO DE ESTUDIO.

Tipo de estudio

Estudio descriptivo longitudinal unicéntrico.

### INVESTIGADORES.

Especialistas en Medicina Interna.

### SELECCIÓN DE LA MUESTRA.

Pacientes hospitalizados con sospecha de infección por COVID-19 en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.

## **DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.**

Se incluyó a todos los pacientes que ingresaron al área de hospitalización que cumplieron con la definición operacional (de acuerdo al servicio de Epidemiología de esta unidad) de sospecha de infección por COVID-19, a partir del mes de abril de 2020 hasta abril de 2021.

Posterior a la revisión y autorización por el comité de ética local, se realizó la recolección de los datos demográficos, clínicos y de estudios de laboratorio contenidos en el expediente clínico, a fin de obtener la información requerida en el formato de recolección de datos del presente estudio.

Se investigó el desenlace del paciente: en caso de muerte durante su internamiento será registrado en la base de datos. En caso de egreso hospitalario, se identificó el desenlace acorde a los registros de la consulta externa de Infectología y/o Medicina Interna, ambas de esta unidad hospitalaria.

Una vez completada la recolección de datos de los expedientes, se realizó la captura de información a partir de los registros. Se realizó captura de las variables de interés en la base de datos establecida. Se realizó análisis estadístico en programa SPSS.

## **PERÍODO DE INCLUSIÓN.**

Se realizó el estudio con los pacientes ingresados en los servicios de Medicina Interna y Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI, desde el 1ro de Abril del año 2020 al 1ro de abril 2021.

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes en los que cumplieron con la definición operacional para caso sospechoso y posteriormente, caso confirmado de acuerdo al Comité Nacional para la Vigilancia Epidemiológica (CONAVE) y de acuerdo a lo

establecido por el Grupo Técnico Interinstitucional (GTI) del Comité (ANEXO 1), al 23 de marzo de 2020 en el Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI.

- Pacientes que ameritaron vigilancia hospitalaria en el servicio de Medicina Interna y/o Unidad de Cuidados Intensivos.

#### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

- Pacientes de los cuales no se encontró expediente clínico en nuestra unidad hospitalaria.
- Pacientes de los cuales no se encontró la información requerida en el expediente clínico.
- Pacientes que no aceptaron participar en el estudio.

#### **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:**

- Pacientes que retiren su consentimiento informado para participar en estudio.

#### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO:**

- **Tamaño de muestra:** la dimensión de la muestra se concretó a todos los pacientes con criterios de inclusión en el periodo de tiempo provisto.
- **Análisis estadístico:** Se utilizó estadística descriptiva para el trato de variables:
  - a) Para las variables cualitativas se utilizaron frecuencias y porcentajes.
  - b) Para las variables cuantitativas fueron descritas mediante determinación de normalidad por prueba de Shapiro Wilk en base a ello y en el caso de variables normales se establecieron medias y desviación estándar. Mientras que para libre distribución se utilizaron mediana y rangos.

Se determinó la mortalidad o egreso a 30 días por subgrupos de infecciones sistémicas, graficamos mediante curvas de kaplan-meier dicha variable,

compararemos mediante prueba de orden logarítmico la mortalidad entre subgrupos. Se usó el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox para valorar el efecto de múltiples covariantes sobre la mortalidad. Se consideró significativo resultados con  $p < 0.05$ .

## DEFINICIÓN DE VARIABLES EN EL PROTOCOLO

<b>VARIABLE DEPENDIENTE</b>				
<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operativa</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Unidad de variable</b>
<b>Muerte</b>	Pérdida de la vida que ocurre cuando se presenta cese de la actividad eléctrica cerebral o el paro cardíaco irreversible.	Fallecimiento del paciente durante los primeros 90 días.	Nominal dicotómica	1. Vivo 2. Muerto.
<b>VARIABLES DEMOGRÁFICAS</b>				
<b>Edad</b>	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento.	Número de años vividos, consignada en el expediente	Cuantitativa discreta	1. Años
<b>Sexo</b>	Características biológicas que definen a los humanos como femenino o masculino.	Sexo consignado en el expediente	Nominal dicotómica	1. Hombre, 2. Mujer.



<b>Factor de riesgo de contagio</b>	Vía por la cual se obtuvo la infección por COVID.	Vía transmisión consignado en el expediente clínico.	Nominal categórica	0. Desconoce. 1. Eventos masivos en las últimas 4 semanas 2. Contagio por familiar directo 3. Contagio en centro de trabajo 4. Viaje reciente fuera de México
-------------------------------------	---	--	-----------------------	---

<b>VARIABLES DE CONTROL</b>				
<b>Hipertensión arterial sistémica</b>	Nivel sostenido de presión arterial por encima de 140/90 mmHg.	Presencia o ausencia del padecimiento, consignado en la hoja de datos.	Nominal dicotómica	0: Ausente., 1: Presente.
<b>Diabetes mellitus</b>	Es una condición predefinida por el nivel de hiperglucemia que condiciona riesgo de daño microvascular (retinopatía, nefropatía y neuropatía).	En adultos: glucosa en ayuno $\geq 126$ mg/dl, en dos o más ocasiones. Hb1Ac $\geq 6.5\%$ .	Nominal dicotómica	Si/No

<b>Enfermedad renal crónica</b>	<p>1. -Daño renal por más de 3 meses definido como anomalías estructurales o funcionales con o sin disminución de la tasa de filtración glomerular manifestado por alguno de los siguientes: a) anomalías patológicas, b) marcadores de daño renal incluyendo anomalías en la composición de la sangre u orina o anomalías en las pruebas de imagen.</p> <p>2. Tasa de filtración glomerular menor de 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> por más de 3 meses.</p>	<p>Depuración menor a 60 ml/min/m<sup>2</sup> calculada con la fórmula de MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study Equation), mayor a 3 meses.</p>	<p>Nominal dicotómica</p>	<p>0. Ausente. 1. Presente.</p>
<b>Dislipidemia</b>	<p>Se considera paciente con dislipidemia:</p> <p>Triglicéridos &gt; 150 mg/dl</p> <p>LDL &gt; 100 mg/dl.</p> <p>HDL &lt; 50 mg/dl.</p>	<p>Evidencia por laboratorio de:</p> <p>Triglicéridos &gt; 150 mg/dl</p> <p>LDL &gt; 100 mg/dl.</p> <p>HDL &lt; 50 mg/dl.</p>	<p>Nominal dicotómica.</p>	<p>0. Ausente. 1. Presente.</p>
<b>EPOC</b>	<p>Es una enfermedad común, prevenible y tratable, caracterizada por síntomas respiratorios persistentes y limitación al flujo debido a anomalías de la vía aérea y alveolar, usualmente causada por exposición significativa a partículas nocivas o gases.</p>	<p>Presencia de una FEV1/FVC &lt; 0.70 post-broncodilatador mediante espirometría o Diagnóstico establecido con anterioridad por Médico Internista o Neumólogo</p>	<p>Nominal dicotómica</p>	<p>Si/No</p>

<b>SAHOS</b>	Síndrome caracterizado por somnolencia diurna excesiva y apneas/hipoapneas nocturnas secundarias a la obstrucción del flujo de vías aéreas superiores	Polisomnografía con IAH $\geq 5$ con indicación clínica de uso de BPAP a domicilio ó empleo previo de CPAP indicado por médico internista o neumólogo.	Nominal dicotómica	Si/No
<b>Cáncer</b>	Es una masa anormal de tejido cuyo crecimiento excede del de los tejidos normales y no está coordinado con estos, y que persiste del mismo modo excesivo aun después de finalizar el estímulo que le dio origen, carece de finalidad, hace presa del huésped y es prácticamente autónoma.	Crecimiento celular anormal, no coordinado y autónomo que puede invadir estructuras contiguas o a distancia, dependiente de cualquier parte del cuerpo. Se considerará positivo el antecedente de haber padecido cáncer o pacientes aún en tratamiento oncológico; referido por el paciente mediante interrogatorio directo, indirecto y/o expediente clínico.	Nominal dicotómica	Si / No
<b>Enfermedad Cardiovascular</b>	Son un conjunto de trastornos del corazón y de los vasos sanguíneos, que incluyen: cardiopatía coronaria; enfermedad cerebrovascular; enfermedad vascular periférica; insuficiencia cardíaca; cardiopatía reumática; cardiopatía congénita y/o miocardiopatías	Se tomarán como enfermedades cardiovasculares: cardiopatía isquémica, coronaria, cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, miocardiopatía cardiopatía reumática, cardiopatía congénita. La información se recabará mediante interrogatorio directo, indirecto y/o expediente clínico.	Nominal categórica	1) Cardiopatía isquémica 2) EVC 3) Enfermedad vascular periférica 4) miocardiopatía 5) Cardiopatía reumática 6) Cardiopatía congénita 7) Otras

<b>Insuficiencia Hepática crónica</b>	Es una enfermedad asociada a falla hepática, que se caracteriza por un proceso difuso de fibrosis y la conversión de la arquitectura normal en una estructura nodular anormal, que puede presentarse como la etapa final de diversas enfermedades hepáticas de diferentes causas (GPC).	Paciente con antecedente de afección hepática crónica, independientemente la etiología. Se recabara información por interrogatorio directo, indirecto y/o expediente clínico.	Nominal dicotómica	Si/No
<b>Infección por VIH</b>	Paciente que cuente con diagnóstico de infección por el virus de inmunodeficiencia humana.	Paciente con antecedente de diagnóstico por el virus de inmunodeficiencia humana mediante ELISA y/o Western Blot y/o carga viral, independientemente de su carga viral.	Nominal dicotómica	Sí/no
<b>Tabaquismo</b>	Intoxicación aguda o crónica producida por el consumo abusivo de tabaco.	Multiplicar N° cigarros al día x N° años de fumador / 20 = N° paquetes por año.	Cuantitativa discreta	Índice tabáquico
<b>Empleo de esteroides</b>	Uso de lípidos simples no saponificables, en su mayoría de origen eucarionte, derivados del ciclopentanoperhidrofenantreno.	Uso medicinal de <u>glucocorticoides</u> o mineralcorticoides, obtenido mediante interrogatorio directo, indirecto o recabado de expediente clínico.	Nominal dicotómica	Si/No

<b>Enfermedad autoinmune</b>	Es una alteración causada por el propio sistema inmunitario, mediante una respuesta inmunitaria exagerada contra y tejidos que normalmente están presentes en el cuerpo.	Todo paciente con enfermedad causada por el sistema inmunitario, que ataca las células del propio organismo. Se recabara mediante interrogatorio directo, indirecto y/o directamente del expediente clínico	Nominal dicotómica	Si/No
<b>Síntomas asociados a enfermedad por COVID-19</b>	Alteración del organismo que pone de manifiesto la existencia de enfermedad por SARS-CoV-2 y sirve para determinar su naturaleza	Se refiere a las manifestaciones subjetivas de la enfermedad por SARS-CoV-2, que será recabada mediante interrogatorio directo, indirecto o tomado del expediente clínico	Nominal categórica	1. Fiebre 2. Malestar General 3. Tos húmeda 4. Anorexia 5. Mialgias 6. Disnea 7. Expectoración 8. Odinofagia 9. Diarrea 10. Cefalea 11. Dolor abdominal 12. Vómito
<b>Tiempo de inicio de sintomatología hasta ingreso a hospitalización</b>	Tiempo de inicio de manifestaciones subjetivas que presenta el paciente en relación a infección por SARS-CoV-2 y el ingreso a hospitalización.	Cuanticación del tiempo desde el inicio de la aparición de síntomas relacionados con la infección por SARS-CoV-2 y el ingreso a hospitalización.	Cuantitativa discreta	Días
<b>Sedentarismo</b>	Falta de actividad física regular, definida como: “menos de 30 minutos diarios de ejercicio regular y menos de 3 días a la semana”.	Vida cotidiana con actividad física menor a 30min diarios o menor a 3 días a la semana	Cualitativa, Nominal	1.si 2.no

<b>Obesidad</b>	Es una enfermedad crónica de origen multifactorial prevenible que se caracteriza por acumulación excesiva de grasa o hipertrofia general del tejido adiposo en el cuerpo	En población adulta se establece como punto de corte para obesidad un IMC $\geq 30$ Kg/m <sup>2</sup> , se categorizará de acuerdo a criterios OMS.	Cualitativa categórica	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Normal</li> <li>2. Sobre peso</li> <li>3. Obesidad Grado 1</li> <li>4. Obesidad Grado 2</li> <li>5. Obesidad Grado 3</li> </ol>
<b>Antecedente de vacunación por BCG</b>	Esta vacuna se prepara a partir de una cepa atenuada de Mycobacterium bovis que ha perdido su virulencia en cultivos artificiales, manteniendo su poder antigénico. Se aplica en recién nacidos, o lo más pronto posible después del nacimiento, en dosis única de 0,1 ml. En este caso se aplica por vía intradérmica en la región deltoidea del brazo derecho (región superior del músculo deltoides)	Pacientes con enfermedad por SARS-CoV-2 que recibieron BCG al nacimiento, la información se recabará mediante interrogatorio, directo y/o del expediente clínico.	Nominal dicotómica	Si / No
<b>Linfopenia</b>	Evidencia por biometría hemática de recuento de linfocitos menor al límite inferior establecido por el laboratorio	Evidencia por laboratorio de:  Conteo linfocitario: < 800 mil cel/ml.	Nominal dicotómica.	<ol style="list-style-type: none"> <li>0. Ausente.</li> <li>1. Presente</li> </ol>
<b>Infecciones nosocomiales</b>	Se define como la que se desarrolla durante la hospitalización y no está presente o incubando en el momento de la admisión del paciente.	Cualquier infección documentada posterior a las 48 horas de hospitalización	Nominal categórica	<ol style="list-style-type: none"> <li>0. No.</li> <li>1. Neumonía</li> <li>2. IVU</li> <li>3. Diarrea por antibióticos</li> <li>4. Infección de Angiaceso</li> <li>5. Otras.</li> </ol>

## **IMPLICACIONES ÉTICAS**

Se mantuvo el anonimato durante la recolección de datos de los casos incluidos, la identificación personal fue codificada, siendo revisados únicamente por los investigadores. Previo a la aplicación de las técnicas de recolección de datos se explicó a los pacientes que toda la información obtenida sería tratada con total confidencialidad. Durante el desarrollo de este trabajo se otorgó a firmar un consentimiento informado, para obtener la aprobación de revisar expedientes.

Esta investigación se considera sin riesgo de acuerdo a la Ley General de Salud contenida en la Constitución Política de los Estado Unidos Mexicanos en materia de investigación para la salud en seres humanos, título segundo, capítulo I, artículo 17, publicada en el Diario Oficial de la Federación el día 6 de enero de 1987.

Apego a normativas y tratados. El presente protocolo se ajustó a los preceptos enunciados en la declaración de Helsinki y sus revisiones, así como a lo estipulado en la Ley General de Salud en cuanto a la investigación médica en sujetos humanos.

## **RECURSOS FINANCIEROS Y FACTIBILIDAD**

### **Recursos humanos:**

Médicos residentes de Medicina Interna

Asesor Metodológico.

Personal de archivo clínico.

### **Recursos materiales**

Expedientes clínicos.

Equipos de cómputo de los autores y de la unidad.

Recursos económicos.

Con los que cuenta la unidad hospitalario

## **ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD**

El estudio en cuestión se llevó a cabo de forma prolectiva, mediante la revisión de expedientes clínicos, por lo que no se llevaron a cabo maniobras experimentales en los casos analizados.



## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

<i>Actividad / Mes</i>	Marzo 2020	Abril 2020	Mayo- 2020 Abril- 2021	Mayo 2021	Junio 2021	Junio- Julio 2021	Julio 2021
Identificar el problema a estudiar	X						
Búsqueda de la información	X	X	X	X	X	X	
Elaboración del protocolo	X						
Presentación al Comité de Investigación	X	X					
Recolección de la información		X	X	X	X		
Análisis de la información				X	X		
Presentación final						X	
Envío para publicación							X

## RESULTADOS

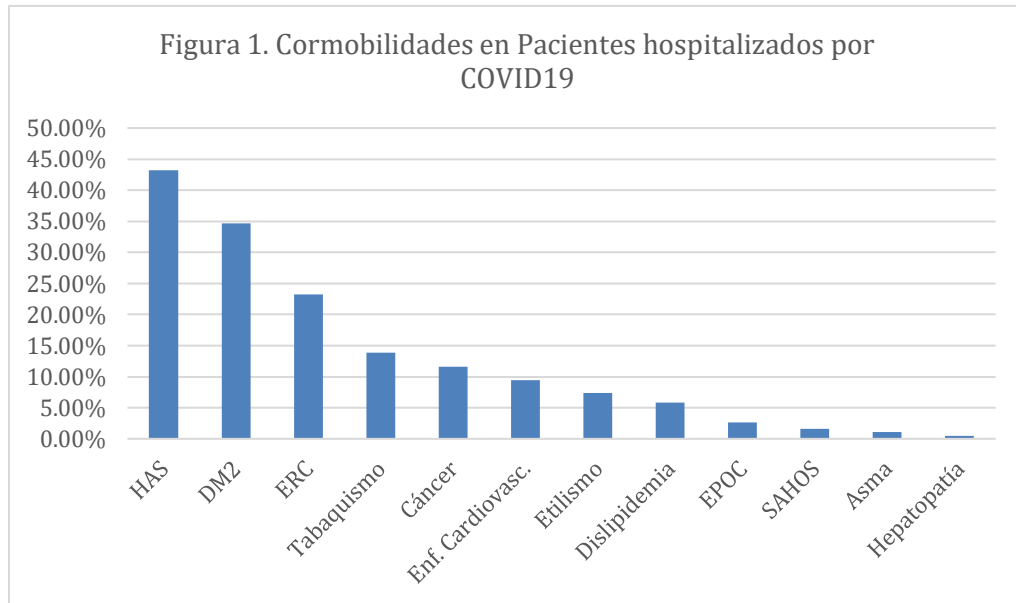
Se captaron alrededor de 250 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión de los cuales se depuraron 60 luego de revisar datos incompletos y entradas repetidas, para un total de 190 pacientes.

Se encontró una mayor proporción de hombres que mujeres (70,5% vs 29,5% respectivamente) con una edad promedio de 55,4 años (el más joven de 20 años y el más anciano de 88 años). El 9,5% de los pacientes hospitalizados eran trabajadores del IMSS (tabla 1.) siendo mayormente afectados los licenciados en medicina (4.2%) seguido del personal de enfermería (3.2%). El H. Especialidades del CMN SXXI recibe pacientes de gran parte de la zona sur de la República; sin embargo, por la alta tasa de contagios en el Valle de México, el 86% de los pacientes atendidos durante el período de recolección de datos provino de Ciudad de México y 8.9% del Estado de México. El resto de pacientes (4.1%) provino de estados aledaños como Morelos, Querétaro, Veracruz, Chiapas, Guerrero y Puebla.

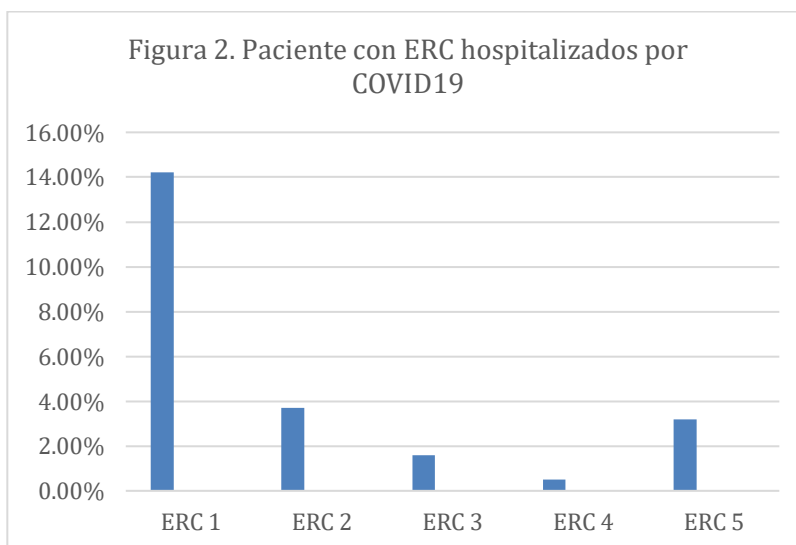
**Tabla 1. Pacientes Trabajadores IMSS**

	Frecuencia	Porcentaje
Trabajador No IMSS	172	90,5
Enfermera	6	3,2
Médico	8	4,2
Médico Residente	1	0,5
otro	3	1,6
Total	190	100,0

Entre las comorbilidades evaluadas la más frecuente en los pacientes que sufrieron de COVID19 fue la HAS (43,2%) seguida de DM2 (34,7%) y ERC (23.2%). El resto de comorbilidades evaluadas presentaron una frecuencia mucho menor: Tabaquismo 13,9%, Cáncer 11,6%, Enfermedades cardiovasculares 9.4% (liderando la enfermedad coronaria con 6,3%), Etilismo 7,4%, Dislipidemia 5,8%, EPOC 2,6%, Asma 1,1% SAHOS 1,6%, hepatopatía crónica 0,5% (Figura 1).



La mayoría de pacientes con enfermedad renal crónica se presentaron en estadio 1 (14,2%) y la media de creatinina basal al ingreso de hospitalización fue de 1,98. No hubo alteraciones hidroelectrolíticas significativas (ver tabla 4), sin embargo se evidenció una alta incidencia de lesión renal aguda (hasta 43%) durante la hospitalización de los pacientes con COVID19. A continuación se muestra la distribución de pacientes con ERC y LRA en la figura 2 y tabla 2, respectivamente.



La obesidad es un problema de pública en México y asociado con peores en pacientes con con mayor riesgo de

**Tabla 2. Lesión Renal Aguda en los pacientes hospitalizados por COVID19**

	Frecuencia	Porcentaje
LRA	0	107
	1	30
	2	15
	3	38
	Total	190

considerada salud se ha desenlaces COVID19,

progresión a enfermedad grave, intubación y muerte. Se identificaron los pacientes que padecen de ésta entidad, tal como se grafica a continuación (tabla 3). El promedio de IMC encontrado fue de 29,05 kg/m<sup>2</sup>.

**Tabla 3. Obesidad en pacientes hospitalizados por COVID19**

	Frecuencia	Porcentaje
Sin obesidad	119	62,6
Con obesidad	71	37,4
Total	190	100,0

Como posible factor de riesgo para un peor desenlace, también se identificaron pacientes con riesgo de inmunosupresión: del total de pacientes infectados, 5,1% se encontraban recibiendo QT, 2,3% RT y 2,3% tratamiento paliativo entre los pacientes con cáncer. Adicionalmente 7% se encontraban recibiendo algún tipo tratamiento inmunomodulador (receptores de transplante, otras enfermedades reumatológicas) y 7,9% recibían específicamente corticosteroides.

Entre las alteraciones bioquímicas estudiadas, se encontró una elevación persistente de marcadores inflamatorios. El valor promedio de la ferritina fue de 1363,5 ug/lit, del fibrinógeno 655,68 mg/dl, de la PCR 13mg/dl, de la DHL 488 U/L con presencia de linfopenia (tabla 4).

**Tabla 4. Promedio de resultados analíticos**

	Leucocitos totales x 10 <sup>3</sup> /mL	Neutrofilos totales x 10 <sup>3</sup> /mL	Linfocitos totales x 10 <sup>3</sup> /mL	Plaquetas x 10 <sup>3</sup> /mL	Fibrinogeno mg/dL	Dímero D ng/mL
Media	10,24	8,64	0,92	259,17	658,06	3,05
Mínimo	0,39	0,33	0,15	0,00	42,00	0,03
Máximo	38,16	36,21	4,06	767,00	1245,00	20,00

	Glucosa mg/dL	Urea mg/dL	Creatinina mg/dL	Sodio mEq/L	Potasio mEq/L	Cloro mEq/L
Media	149,87	57,12	1,92	136,50	4,21	101,93
Mínimo	35,00	6,20	0,08	117,00	2,90	77,00
Máximo	847,00	267,00	24,12	158,00	7,90	133,00

	Colesterol total mg/dL	Triglicéridos mg/dL
Media	130,19	202,78
Mínimo	11,00	61,00
Máximo	251,00	845,00

	CPK U/L	DHL UI/L	Proteína C Reactiva mg/dL	Procalcitonina ng/mL	Ferritina ug/mL
Media	420,99	480,84	13,68	2,62	1409,22
Mínimo	0,24	93,00	0,49	0,02	42,60
Máximo	11487,00	1546,00	49,60	69,40	7590,00

La mortalidad encontrada en la población estudiada fue del 50.5% y entre los factores demográficos de riesgo se encontró la edad avanzada y la presentación inicial con saturación de O<sub>2</sub> de 70%, ver tabla 5. La obesidad, el género y el tabaquismo no tuvieron una correlación estadísticamente significativa con la mortalidad por COVID19.

Tabla 5. Mortalidad Intrahospitalaria asociada a factores demográficos

	Total (n=190)	Muertos (n=96)	Vivos (n=94)	OR (IC 95%)	p
<b>Edad</b>	<b>55.46 ± 14.36</b>	<b>58,6 ± 14.02</b>	<b>52.23 ± 12.73</b>		<b>0.002</b>
Sexo					
Femenino	56 (29.5%)	26 (27.1%)	30 (31.9%)	0.792 (0.424-1.480)	0.465
Masculino	134 (70.5%)	70 (72.9%)	64 (68.1%)		
IMC	29.05 ± 5.9	29.56 ± 6.7	28.54 ± 4.97		0.153
Obesidad	71 (37.4%)	41 (42.7%)	30 (31.9%)	1.590 (0.879-2.877)	0.124
Tabaquismo	2.26 ± 10.16	2.98 ± 12.73	1.52 ± 6.57		0.594
<b>Saturación O2</b>	<b>76.75 ± 16.94</b>	<b>70.29 ± 17.60</b>	<b>83.35 ± 13.39</b>		<b>&lt;0.001</b>
<b>SaFi</b>	<b>330.85 ± 86.54</b>	<b>312.42 ± 82.72</b>	<b>349.68 ± 5.14</b>		<b>0.003</b>

Entre los antecedentes evaluados de los pacientes hospitalizados con COVID19, se encontró que la DM2 se asoció a mayor mortalidad por esta enfermedad con un OR 1.86 y una *p* estadísticamente significativa. Dado el mecanismo fisiopatológico de introducción a la célula del coronavirus a través del receptor de angiotensina II, se planteó en un principio la posibilidad que el uso de iECAs y ARaII podrían estar asociados a una forma más grave de enfermedad y aumento en el riesgo de mortalidad. En los pacientes que fallecieron por COVID19 no se encontró una relación estadísticamente significativa (*p* 0.184) con el uso de iECAs ni ARaII en este estudio. Aunque es de presuponer que los pacientes con neumopatías crónicas como EPOC y asma presentan una mayor susceptibilidad a la forma grave de la enfermedad por el SARS-COV2, en este estudio no se evidenció un aumento de la mortalidad asociada a estas patologías, sin embargo, la prevalencia de las mismas fue baja durante este estudio (n=7). Los estados de inmunosupresión como el cáncer, el VIH y recibir tratamientos inmunosupresores como esteroides o QT, no se asociaron a mayor mortalidad por COVID19 en este estudio. En la tabla 6 se muestran las asociaciones entre mortalidad y comorbilidades.

Tabla 6. Mortalidad intrahospitalaria asociada a antecedentes patológicos

	Total (n=190)	Muertos (n=96)	Vivos (n=94)	OR (IC95%)	p
Hipertensión arterial sistémica	82 (43.2%)	42 (43.8%)	40 (42.6%)	1.050 (0.591-1.865)	0.868
IECA o ARA II	57 (30.0%)	33 (34.4%)	24 (25.5%)	1.528 (0.817-2.858)	0.184
<b>Diabetes mellitus</b>	<b>66 (34.7%)</b>	<b>40 (41.7%)</b>	<b>26 (27.7%)</b>	<b>1.868 (1.018-3.429)</b>	<b>0.043</b>
Dislipidemia	11 (5.8%)	6 (6.3%)	5 (5.3%)	1.187 (0.349-4.029)	0.784
Neumopatía					
Ninguna	182 (95.8%)	92 (95.8%)	90 (95.7%)	-	0.362
EPOC	5 (2.6%)	3 (3.1%)	2 (2.1%)		
Asma	2 (1.1%)	-	2 (2.1%)		
Otras	1 (0.5%)	1 (1.0%)	-		
SAHOS	3 (1.6%)	2 (2.1%)	1 (1.1%)	1.979 (0.176-22.197)	0.573
Ningún tratamiento	178 (98.3%)	93 (97.9%)	85 (8.8%)		
CPAP	3 (1.7%)	2 (2.1%)	1 (0.6%)	0.547 (0.049-6.142)	0.620
Cáncer	22 (11.6%)	11 (11.5%)	11 (11.7%)	0.976 (0.401-2.375)	0.958

Ningún tratamiento	164 (91.1%)	88 (92.6%)	76 (89.4%)	-	0.867
Quimioterapia	10 (5.6%)	4 (4.2%)	6 (7.1%)		
Radioterapia	4 (2.2%)	2 (2.1%)	2 (2.4%)		
Paliativo	2 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (1.2%)		
Enfermedad cardiovascular					
Ninguna	172 (90.5%)	88 (91.7%)	84 (89.4%)		0.194
Infarto agudo del miocardio	12 (6.3%)	3 (3.1%)	9 (9.6%)		
Accidente cerebrovascular	4 (2.1%)	3 (3.1%)	1 (1.1%)		
Valvulopatía	1 (0.5%)	-	1 (1.0%)		
Tromboembolismo	1 (0.5%)	-	1 (1.0%)		
Uso de ASA	3 (1.6%)	2 (2.1%)	1 (1.1%)	0.522 (0.047-5.864)	0.593
Enfermedad renal crónica					
Sin ERC	146 (76.8%)	72 (75.0%)	74 (78.7%)	-	0.752
KDIGO 1	27 (14.2%)	14 (14.6%)	13 (13.8%)		
KDIGO 2	7 (3.7%)	5 (5.2%)	2 (2.1%)		
KDIGO 3	3 (1.6%)	1 (1.0%)	2 (2.1%)		
KDIGO 4	1 (0.5%)	-	1 (1.0%)		
KDIGO 5	6 (3.2%)	3 (3.1%)	3 (3.2%)		
Otras comorbilidades					
Ninguno	147 (81.7%)	79 (83.2%)	68 (80.0%)	-	0.221
HIV	4 (2.2%)	1 (1.1%)	3 (3.5%)		
Trasplante renal	4 (2.2%)	1 (1.1%)	3 (3.5%)		
Enfermedad reumatológica	3 (1.7%)	2 (2.1%)	1 (1.2%)		
Hipotiroidismo	5 (2.8%)	-	5 (5.9%)		
VHC/B	1 (0.6%)	1 (1.1%)	-		
Miastenia gravis	2 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (1.2%)		
Síndrome de Guillain Barre	1 (0.6%)	1 (1.1%)	-		
Tromboembolismo pulmonar	2 (1.1%)	2 (2.1%)	-		
Hepatopatías	1 (0.5%)	1 (0.5%)	-	-	0.326
Inmunosupresores	14 (7.4%)	7 (7.3%)	7 (3.7%)	0.978 (0.329-2.903)	0.967
Esteroides	16 (8.4%)	8 (8.3%)	8 (8.5%)	0.977 (0.351-2.721)	0.964

Se identificó que la LRA estuvo presente en el 43,7% de los pacientes, siendo ésta un factor de riesgo asociado a mortalidad por COVID19 al igual que aquellos que recibieron TSFR con un OR 4.79 (1.2 – 17.8) como se muestra en la tabla 7. Entre los grados de LRA encontrados, se evidenció que los pacientes se presentaron en mayor proporción con LRA grado 3, según clasificación de KDIGO, especialmente en aquellos que fallecieron. Se encontró que la LRA KDIGO 1 fue más frecuente en los pacientes que sobrevivieron a la infección por SARS-COV2.

	Total (n=190)	Muertos (n=96)	Vivos (n=94)	OR (IC 95%)	p
TSFR	16 (13.9%)	13 (21.7%)	3 (5.5%)	4.794 (1.286-17.871)	0.012
Lesión renal aguda					<0.001
Sin lesión	107 (56.3%)	42 (43.8%)	65 (69.1%)	-	
Lesión grado 1	30 (15.8%)	13 (13.5%)	17 (18.1%)		
Lesión grado 2	15 (7.9%)	9 (9.4%)	6 (6.4%)		
Lesión grado 3	38 (20%)	32 (33.3%)	6 (6.4%)		

Entre los parámetros de laboratorio estudiados, se identificó que la PCR y PCT están relacionados a aumento en la mortalidad con una  $p$  estadísticamente significativa. Aunque se encontró una ferritina discretamente mayor en los pacientes que murieron por COVID19, esta diferencia no fue significativa. Lo mismo ocurrió con la DHL, CPK, Dímero D y Fibrinógeno. Entre los demás parámetros evaluados como electrolitos, leucocitosis, linfopenia, glucosa y electrolitos, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes que fallecieron por infección por SARS-COV2 y aquellos no. En la tabla 8 se da una descripción de los valores encontrados en relación a los parámetros de laboratorio estudiados.

*Tabla 8. Mortalidad Intrahospitalaria asociada a resultados analíticos*

	Total (n=190)	Muertos (n=96)	Vivos (n=94)	$p$
<i>Marcadores Inflamatorios</i>				
<i>Leucocitos</i>	10.18 ± 5.45	9.75 ± 5.04	10.6 ± 5.82	0.390
<i>Linfocitos</i>	0.87 ± 0.56	0.83 ± 0.51	0.91 ± 0.60	0.269
<b><i>Proteína C Reactiva</i></b>	<b>13.68 ± 11.06</b>	<b>16.56 ± 11.62</b>	<b>10.88 ± 9.77</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b><i>Procalcitonina</i></b>	<b>2.62 ± 7.04</b>	<b>3.78 ± 9.20</b>	<b>1.45 ± 3.53</b>	<b>0.025</b>
<i>Ferritina</i>	1409 ± 1198.9	1431 ± 1095	1386 ± 1301	0.896
<i>Perfil Tromboéico</i>				
<i>Dímero D</i>	3.05 ± 4.5	3,4 ± 4.8	2.69 ± 4.2	0.279
<i>Fibrinogeno</i>	658.05 ± 207.24	686,98 ± 219.20	628.51 ± 190.92	0.052
<i>Qca Sanguínea y Electro.</i>				
<i>Glucosa</i>	149.87 ± 98.41	163.74 ± 98.76	136.15 ± 96.64	0.055
<i>Urea</i>	57.11 ± 52.14	61,78 ± 54.01	52.35 ± 50	0.214
<i>Creatinina</i>	1.92 ± 3.15	2.2 ± 3.69	1.62 ± 2.46	0.206
<i>Sodio</i>	136.49 ± 5.8	137 ± 6.39	135.91 ± 5.1	0.174
<i>Potasio</i>	4.2 ± 0.74	4.3 ± 0.75	4.1 ± 0.71	0.066
<i>Cloro</i>	101.93 ± 6.35	102.04 ± 6.6	101.81 ± 6.09	0.812
<i>CPK</i>	420.99 ± 1097.62	603.57 ± 1481.21	235.55 ± 386.85	0.057
<i>DHL</i>	480.84 ± 245.91	572.88 ± 280.11	386.84 ± 158.34	0.985
<i>Perfil de Lípidos</i>				
<i>Colesterol total</i>	130.19 ± 42.08	122.86 ± 39.12	137.67 ± 43.97	0.037
<i>Triglicéridos</i>	202.78 ± 13'.15	222.26 ± 152.43	180 ± 95.3	0.060

Se graficó la sobrevida global de los pacientes incluidos en este estudio (figura 3) y se encontró un descenso significativo de la misma a poco tiempo de su ingreso.

Entre los factores de riesgo que se encontraron asociados a muerte por COVID19 graficó mediante una tabla de Kaplan-Meier la sobrevida de los pacientes con DM2 mostrando una diferencia significativa en la mortalidad de aquellos con este



padecimiento que fueron hospitalizados con en esta institución como se evidencia en la figura 4.

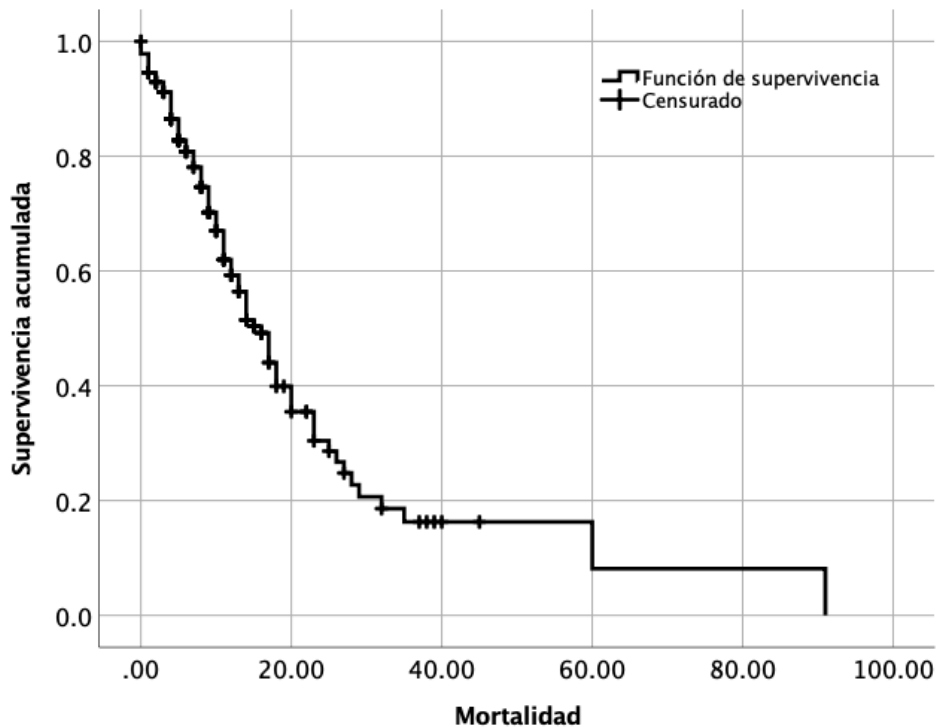


Figura 3. Sobrevida acumulada de 184 pacientes con infección por SARS-CoV2 en un centro médico de tercer nivel de atención en la ciudad de México.

Adicionalmente, como se muestra en las tablas, se encontró un aumento en la mortalidad en los pacientes con lesión renal aguda y en quienes recibieron terapia de sustitución de la función renal, por lo que se graficó la relación sobre la mortalidad que estas dos condiciones presentaron en comparación con aquellos que no tuvieron LRA ni TSFR.

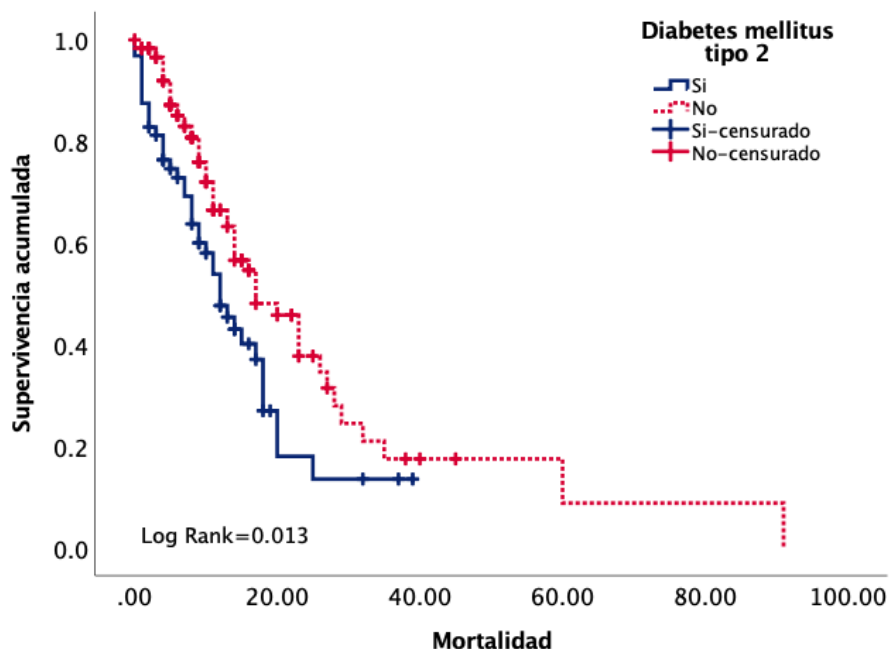


Figura 4. Sobrevida acumulada de 184 pacientes con infección por SARS-CoV2 con antecedente de Diabetes Mellitus tipo 2. En la figura 5 se observa la disminución significativa en la sobrevida de aquellos con TSFR en comparación con aquellos que no la requirieron.

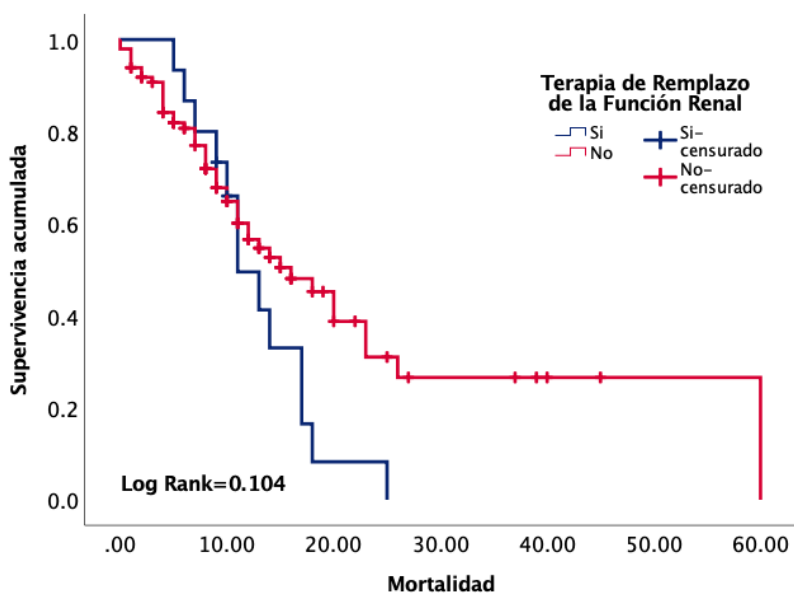


Figura 5. Sobrevida acumulada de 184 pacientes con infección por SARS-CoV2 con requerimiento de terapia de reemplazo renal.

Los pacientes con LRA 2 y 3 presentaron una menor sobrevida en comparación con aquellos con LRA 1 y los que no tuvieron LRA, tal como puede apreciarse en la figura 6.

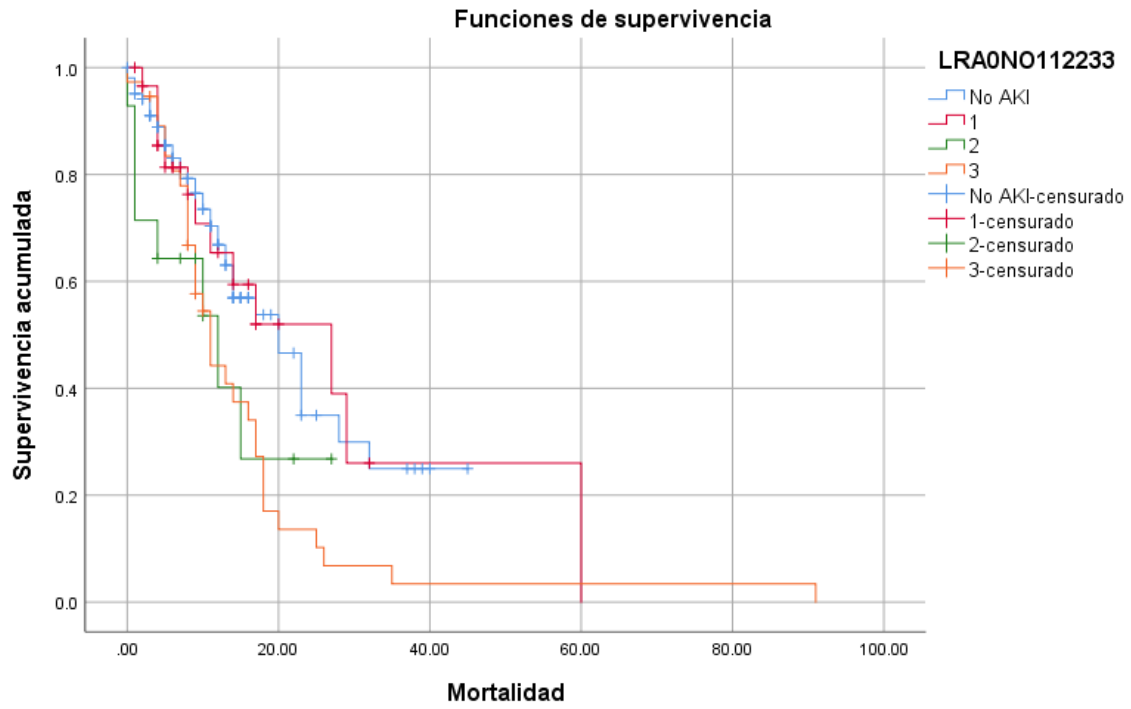


Figura 6. Sobrevida acumulada de 184 pacientes con infección por SARS-CoV2 con Lesión Renal Aguda.

## DISCUSIÓN

La enfermedad llamada COVID19, causada por el coronavirus SARS-Cov 2 ha presentado una rápida tasa de contagios con tres formas de presentación: leve ( en un 80% de los pacientes), grave (15%) y crítica (5%); Se encontró una mortalidad asociada a esta infección que oscilaba entre en 2 y el 7%, dependiendo del país que reportaba los casos<sup>14</sup>. Ante la ausencia de un tratamiento efectivo, se hace necesario establecer qué factores de riesgo podrían condicionar peores desenlaces, incluyendo mortalidad, durante la evolución del cuadro clínico por COVID19. Identificar los condicionantes relacionados en la mortalidad por COVID19 es de suma importancia, pues permite informar a aquellos con factores de riesgo importantes para fortalecer las medidas preventivas, identifica a la población vulnerable, permite entender mejor el comportamiento del virus y permite conocer qué tipo de pacientes requieren una valoración y seguimiento más estrictos.

En este estudio observacional transversal de pacientes ingresados con la forma grave de la enfermedad a un centro médico de tercer nivel, se tomaron en consideración las condiciones basales de los pacientes, incluyendo sus características antropométricas, saturación de oxígeno al ingreso, antecedentes personales patológicos; y laboratorios de ingreso como reactantes de fase aguda, marcadores de función renal, hepática, perfil de lípidos y electrolitos. Se evaluaron cada una de las características mencionadas y su asociación con mortalidad por COVID19. Se consideró inicialmente que los iECAS podrían facilitar la entrada del SARS-Cov2 a la célula por el receptor que éste usa para su acoplamiento: ECA2 <sup>66</sup>. Sin embargo, esta asociación teórica no ha tenido significancia clínica y los pacientes con uso rutinario de iECAs no presentan mayor predisposición a la infección ni evolucionan a formas más graves, tal como se evidenció en este estudio. La obesidad, enfermedad considerada como condición inflamatoria crónica y como condicionante restrictivo de la función pulmonar asociado a hipoxia, pone en especial estado de vulnerabilidad a los pacientes que padecen de ésta y se encuentran infectados por el SARS-Cov2, situación explicada por disfunción celular

inmune con disregulación de citocinas inflamatorias y potenciación de la entrada del virus a la célula<sup>68</sup>. Un metanálisis recientemente publicado<sup>69</sup> que evaluó 17 artículos con una población total estudiada de más 540.000 pacientes con COVID19, encontró un aumento significativo de la mortalidad asociada a IMC mayor de 30 kg/m<sup>2</sup> con un RR de 1.42. Sin embargo, en este estudio no se evidenció una asociación estadísticamente significativa aunque sí una tendencia al aumento en mortalidad. Entre los antecedentes patológicos evaluados, se encontró que la diabetes mellitus se asocia a un mayor riesgo de mortalidad por COVID19 con un OR de 1.68. Esta asociación fue recientemente evidenciada en una revisión sistemática de factores de riesgo y mortalidad por COVID19 encontrado entre las series evaluadas un OR que podía ser hasta de 50.56<sup>67</sup>. Por su parte, no se encontró que aquellos que fallecieron durante su internamiento tuvieran mayor descontrol glucémico al ingreso en comparación con aquellos que no fallecieron. Tanto la obesidad como la diabetes mellitus tipo 2 son enfermedades altamente prevalentes en México por lo que la población en riesgo de padecer de COVID19 severo es alta y deben tomarse las medidas preventivas correspondientes para evitar de forma eficiente la propagación de su contagio. No se encontraron otras patologías de base que estuvieran asociadas significativamente a mortalidad por COVID19.

Aunque la ERC es una entidad prevalente en México, siendo su principal causa la DM2, ésta no se vio asociada a un aumento en la mortalidad en este estudio. Sin embargo, se evidenció que aquellos que desarrollaron LRA 2 y 3 tuvieron mayor mortalidad que aquellos con LRA 1 o no tuvieron LRA. Lo anterior es consistente con un estudio publicado a principios de 2021 en el que se evaluó la prevalencia y asociación de la LRA con mortalidad en 99 pacientes estudiados en México<sup>70</sup>. Significativamente se identificó mayor mortalidad en aquellos pacientes con requerimiento de TSFR con un OR de 4.7 y una diferencia estadísticamente significativa con aquellos que no requirieron de esta intervención. Lo anterior en relación a un mayor estado de gravedad en comparación con otros pacientes.

Por su parte la evaluación de reactantes de fase aguda fueron evaluados y significativamente se encontró que la procalcitonina y la proteína C reactiva elevadas al ingreso, se asociaron a mayor mortalidad por COVID19 con una  $p$  estadísticamente significativa. Este hallazgo sugiere un proceso inflamatorio severo en una fase más avanzada de la enfermedad o a un proceso de sobreinfección bacteriana subyacente. La asociación de niveles elevados de procalcitonina y la infección por SARS-Cov2 ya han sido evaluados previamente y se ha encontrado que aquellos con una enfermedad más severa presentan niveles más elevados de PCT<sup>71</sup>. La asociación encontrada en este estudio estaría en relación a esta correlación de proceso inflamatorio y biomarcadores.

Se ha descrito al Dímero D como un marcador eficiente para predecir la mortalidad intrahospitalaria de los pacientes con COVID19. En un estudio de 343 pacientes hospitalizados por COVID19<sup>72</sup> se encontró que niveles de Dímero D mayores a 2.0ug/mL tenían una sensibilidad de 92.3% y una especificidad de 83.3% para predecir mortalidad. En este estudio se encontró que efectivamente los pacientes que fallecieron durante su internamiento tuvieron a su ingreso niveles de Dímero D más altos (3.4 vs 2.6 ug/mL), sin embargo esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

## CONCLUSIONES

En un centro de tercer nivel de la Ciudad de México atendiendo casos graves de COVID19, se encontró que los principales factores de riesgo asociados a mortalidad por infección por SARS-Cov2 fueron la edad, una saturación menor de 70% al ingreso, padecer de DM2, desarrollar LRA y especialmente requerir TSFR. Entre los marcadores bioquímicos, se encontró que los pacientes con PCR y PCT elevadas al ingreso tienen mayor riesgo de mortalidad por COVID19.

Estos hallazgos están en relación a resultados encontrados en diversos estudios y permiten identificar aquellos pacientes más vulnerables y poder interceder de forma oportuna para incidir favorablemente sobre el pronóstico y desenlaces fatales.

Generar estrategias de prevención sobre la población de riesgo y educar sobre búsqueda de atención médica oportuna, especialmente en aquellos identificados como de alto riesgo, tendrá un impacto positivo sobre la tasa de mortalidad de pacientes con infección grave por este coronavirus.

La vigilancia estricta de la función renal con estrategias que permitan disminuir la incidencia de LRA además del reconocimiento precoz y la corrección de los elementos que puedan perpetuar o agravar la misma, impactará directamente sobre la supervivencia de los pacientes con infección grave por SARS-Cov2.

Identificar los marcadores bioquímicos asociados a mal pronóstico permitirá establecer medidas de seguimiento estrictas, iniciar búsqueda activa de condiciones nosológicas asociadas como la coinfección bacteriana y establecer oportunamente el manejo con intenciones de disminuir el proceso inflamatorio mediante las estrategias que hasta ahora han demostrado eficacia sobre la reducción de la mortalidad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. Na Zhu, Ph.D, et al. *N Engl J Med* 2020;382:727-33.
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Cluster of pneumonia cases caused by a novel coronavirus, Wuhan, China; – 17 January 2020. ECDC: Stockholm; 2020.
3. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. Qun Li, M.Med., et al. *N Engl J Med*. 2020 Jan 29. doi: 10.1056/NEJMoa2001316
4. Hubei Provincial Bureau of Statistics. Hubei statistical yearbook -2018. Wuhan (China): Hubei Provincial Bureau of Statistics; 2019
5. Epidemiology of 2019 novel coronavirus disease in Gansu Province, China, 2020 Fan J, Liu X, Pan W, Douglas MW, Bao S.. *Emerg Infect Dis*. 2020 Jun
6. Huang K, Pinghui Z. Wuhan pneumonia: China steps up efforts to control spread of coronavirus 2020 [updated 16 January 2020]. Disponible en: <https://www.scmp.com/news/asia/east-asia/article/3046301/wuhan-pneumonia-japan-confirms-first-case-new-china-coronavirus>
7. Ma J; WND News Services. 5 million left Wuhan before lockdown, 1,000 new coronavirus cases expected in city [cited 2020 Jan 26]. <https://ph.news.yahoo.com/5-million-residents-left-wuhan-142328311.htm>
8. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV2). R. Li *et al.*, *Science* 10.1126/science.abb3221 (2020).
9. Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report-3, 23 January 2020. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.
10. First cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in France: surveillance, investigations and control measures, January 2020. Sibylle Bernard Stoecklin, et al. . *Euro Surveill*. 2020;25(6):pii=2000094. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.6.2000094>.
11. Rapidly increasing cumulative incidence of coronavirus disease (COVID-19) in the European Union/European Economic Area and the United Kingdom, 1 January to 15 March 2020. Pete Kinross, et al. *Euro Surveill*. 2020;():pii=2000285. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.11.2000285>.
12. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. Disponible en: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
13. Novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: increased transmission in the EU/EEA and the UK – sixth update – 12 March 2020. European Centre for Disease Prevention and Control. Stockholm: ECDC; 2020.
14. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. Graziano Onder, MD. *JAMA* Published Online: March 23, 2020. doi:10.1001/jama.2020.4683
15. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 64. Disponible en: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200324-sitrep-64-covid-19.pdf?sfvrsn=703b2c40\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200324-sitrep-64-covid-19.pdf?sfvrsn=703b2c40_2)
16. Munster V, Koopmans M, van Doremalen N, van Riel D, de Wit E. A Novel Coronavirus Emerging in China — Key Questions for Impact Assessment. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(8):692-694.
17. Tai W, He L, Zhang X, Pu J, Voronin D, Jiang S et al. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. *Cellular & Molecular Immunology*. 2020.
18. Morse J, Lalonde T, Xu S, Liu W. Learning from the Past: Possible Urgent Prevention and Treatment Options for Severe Acute Respiratory Infections Caused by 2019-nCoV. *ChemBioChem*. 2020;21(5):730-738.
19. Gorbalenya, A. E., et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat. Microbiol*. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z> (2020).



20. World Health Organization. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it) (2020).
21. Zhou, P., et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 579, 270–273 (2020).
22. Roujian Lu, Xiang Zhao *et al.* Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*. January 29, 2020
23. Chen, Y., Liu, Q., & Guo, D. (2020). *Coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. Journal of Medical Virology*
24. Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., ... Cao, B. (2020). *Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The Lancet*
25. Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Salud Pública, INEGI. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. *Ensanut*. 2018;1:47. doi:10.1017/CBO9781107415324.004
26. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2020;2019. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941
27. 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;6736(20):1-9. doi:10.1016/s0140-6736(20)30566-3
28. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(11):1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585
29. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020:1-13. doi:10.1056/NEJMoa2002032
30. Li B, Yang J, Zhao F, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. 2020;(0123456789). doi:10.1007/s00392-020-01626-9
31. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020:1-10. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994
32. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS. *J Virol*. 2020;(January):1-9. doi:10.1128/jvi.00127-20
33. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med*. 2020;2. doi:10.1007/s00134-020-05985-9
34. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020;2600(20):30116. doi:10.1016/s2213-2600(20)30116-8
35. Kuster GM, Pfister O, Burkard T, et al. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? *Eur Heart J*. 2020:1-3. doi:10.1093/eurheartj/ehaa235
36. Jain V, Yuan J-M. Systematic review and meta-analysis of predictive symptoms and comorbidities for severe COVID-19 infection. medRxiv 2020.03.15.20035360; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.15.20035360>
37. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, Ji R, Wang H, Wang Y, Zhou Y, Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis, *International Journal of Infectious Diseases* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>.
38. Mao R, Liang J, Shen J, Ghosh S, Zhu LR, Yang H et al. Implications of COVID-19 for patients with pre-existing digestive diseases. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Mar 11. pii: S2468-1253(20)30076-5. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30076-5.
39. Zhang J, Dong X, Cao Y, Yuan Y, Yang Y, Yan Y, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected by SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020.
40. AACE Position Statement: Coronavirus (COVID-19) and People with Diabetes (Updated March 18, 2020) | American Association of Clinical Endocrinologists.

- <https://www.aace.com/recent-news-and-updates/aace-position-statement-coronavirus-covid-19-and-people-diabetes-updated>. Accessed March 24, 2020.
41. Gupta R, Ghosh A, Singh AK, Misra A. Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2020;14(3):211-212. doi:10.1016/j.dsx.2020.03.002
  42. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in china. *N Eng J Med*. 2020 Mar 6 (Epub ahead of print).
  43. Feng Z, Li Q, Zhang Y, Wu Z, Dong X, Ma H, Yin D, et al. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) – China, 2020. *CCDC Weekly*. 2020;41(2):145-51.
  44. Wu Ch, 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. *J Am Med Assoc*. Published online March 12, 2020.
  45. Zhou F, Yu T, Du R, Liu Y, Xiang J, Wang Y. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. Published Online March 9, 2020.
  46. Huang Ch, 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;365:497-506.
  47. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *J Am Med Assoc*. Published on line March 23, 2020.
  48. Novel Coronavirus (COVID-19) Situation. World Health Organization. Citado el 25 de marzo del 2020, disponible en: <https://experience.arcgis.com/experience/685d0ace521648f8a5beeeee1b9125cd>
  49. Chaolin Huang, Yeming Wang, Xingwang Li, Lili Ren, Jianping Zhao, Yi Hu et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
  50. Dawei Wang, Bo Hu, Chang Hu, Fangfang Zhu, Xing Liu, Jing Zhang et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia inWuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585.
  51. Xiao-Wei Xu, Xiao-Xin Wu, Xian-Gao Jiang, Kai-Jin Xu, Ling-Jun Ying, Chun-Lian Ma et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ* 2020;368:m606 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m606>.
  52. <https://www.entuk.org/sites/default/files/files/Loss%20of%20sense%20of%20smell%20as%20marker%20of%20COVID.pdf>.
  53. Erin K McCreary, PharmD, BCPS, BCIDP, Jason M Pogue, PharmD, BCPS, BCIDP, on behalf of the Society of Infectious Diseases Pharmacists, COVID-19 Treatment: A Review of Early and Emerging Options, *Open Forum Infectious Diseases*, ofaa105, <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa105>
  54. Keyaerts E, Vijgen L, Maes P et al. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004; 323:264-8. (PubMed 15351731) (DOI 10.1016/j.bbrc.2004.08.085)
  55. Devaux CA, Rolain JM, Colson P et al. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19?. *Int J Antimicrob Agents*. 2020; 105938. (PubMed 32171740) (DOI 10.1016/j.ijantimicag.2020.105938)
  56. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M et al. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care*. 2020; (PubMed 32173110) (DOI 10.1016/j.jcrc.2020.03.005)
  57. Colson P, Rolain JM, Lagier JC et al. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020; 105932. Editorial. (PubMed 32145363) (DOI 10.1016/j.ijantimicag.2020.105932).
  58. Chu CM, Cheng VC, Hung IF et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*. 2004; 59:252-6. (PubMed 14985565) (DOI 10.1136/thorax.2003.012658)

59. Chen F, Chan KH, Jiang Y et al. In vitro susceptibility of 10 clinical isolates of SARS coronavirus to selected antiviral compounds. *J Clin Virol.* 2004; 31:69-75. (PubMed 15288617) (DOI 10.1016/j.jcv.2004.03.003)
60. Cao B, Wang Y, Wen D et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; (PubMed 32187464) (DOI 10.1056/NEJMoa2001282)
61. Wang M, Cao R, Zhang L et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020; 30:269-271. (PubMed 32020029) (DOI 10.1038/s41422-020-0282-0)
62. Agostini ML, Andres EL, Sims AC et al. Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. *mBio.* 2018; 9. (PubMed 29511076) (DOI 10.1128/mBio.00221-18)
63. Brown AJ, Won JJ, Graham RL et al. Broad spectrum antiviral remdesivir inhibits human endemic and zoonotic delta coronaviruses with a highly divergent RNA dependent RNA polymerase. *Antiviral Res.* 2019; 169:104541. (PubMed 31233808) (DOI 10.1016/j.antiviral.2019.104541)
64. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med.* 2017; 9. (PubMed 28659436) (DOI 10.1126/scitranslmed.aal3653).
65. Kristensen, I., Aaby, P. & Jensen, H. Routine vaccinations and child survival: Follow up study in Guinea-Bissau, West Africa. *Br. Med. J.* 2000; 321:1435–1439.
66. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in Covid-19. *N Engl J Med.*
67. Giovanni Corona, Alessandro Pizzocaro et al. Diabetes is most important cause for mortality in COVID- 19 hospitalized patients: Systematic review and meta- analysis. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* (2021) 22:275–296.
68. Mohammad et al. Obesity and COVID-19: what makes obese host so vulnerable? *Immunity & Ageing* (2021) 18:1.
69. Tahmina Nasrin Poly, Hsuan Chia Yang et al. Obesity and Mortality Among Patients Diagnosed With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Med.* 8:620044. doi: 10.3389/fmed.2021.620044.
70. Gustavo A. Casas-Aparicio, Isabel León-Rodríguez et al. Acute kidney injury in patients with severe COVID-19 in Mexico. *PLoS ONE* 16(2): e0246595.
71. Hu R, Han C, Pei S, Yin M, Chen X. Procalcitonin levels in COVID-19 patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;56(2):106051. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106051.
72. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, Zhang Z. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost.* 2020 Jun;18(6):1324-1329.

## ANEXOS

A) CONSENTIMIENTO INFORMADO

B) OFICIO CONAVE DEFINICIÓN OPERACIONAL DE CASO SOSPECHOSO Y CONFIRMADO DE SARS-COV-2



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
COORDINACION DE INVESTIGACIÓN EN SALUD  
SERVICIO DE MEDICINA INTERNA  
SERVICIO DE INMUNOLOGÍA Y ALERGIA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES C.M.N. SXXI  
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIERREZ”  
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

**TÍTULO DEL ESTUDIO: " Factores asociados a la mortalidad en pacientes con sospecha de infección por COVID-19 en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI"**

**1.- Propósito del estudio:** El presente documento tiene como objetivo invitarle a participar en un estudio de investigación dirigido por el Dr. Luis Guízar García, médico adscrito al servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI, el cual incluye a la población de pacientes hospitalizados con el diagnóstico de COVID-19 que reciben tratamiento en el servicio de Medicina Interna o la Unidad de Cuidados Intensivos del mismo hospital. El estudio tiene como propósito **conocer los principales factores asociados a la mortalidad de las personas que padecen de COVID-19**, los cuales pueden estar relacionados con la edad, otras enfermedades de base y alteraciones bioquímicas medibles mediante pruebas de laboratorio. Saber esto permitirá **identificar las principales condiciones que llevan a las personas con esta enfermedad a un desenlace fatal**. La información obtenida en su expediente clínico nos permite considerarle como un candidato para participar en este estudio.

Le recordamos que **su participación en este estudio es totalmente voluntaria** y que **no condiciona de ninguna manera el tratamiento que recibe actualmente ni a futuro**. Así mismo, si en cualquier momento de la investigación decide retirar su consentimiento, puede hacerlo libremente.

El **riesgo de participar** en este protocolo es **mínimo**: únicamente se obtendrá información a partir del expediente físico y electrónico en relación a sus antecedentes personales, su padecimiento actual, las valoraciones médicas realizadas durante su estancia hospitalaria, el tratamiento recibido y el seguimiento ambulatorio cuando aplique. Se obtendrán datos de los estudios de laboratorio procesados y realizados durante su estancia hospitalaria y en el seguimiento ambulatorio.

**2.- Procedimientos**

Si acepta colaborar en este estudio, se realizarán los siguientes pasos.

- **Recolección de información:** Se obtendrán datos relevantes consignados en el expediente clínico, tanto físico como electrónico, sobre los antecedentes personales patológicos, inmunológicos, el padecimiento actual, la evolución hospitalaria y ambulatoria, además del desenlace a 90 días posterior al ingreso hospitalario.
- **Análisis de datos:** Una vez reunida la información, se procesarán los datos obtenidos en programas estadísticos para establecer la relación que existe entre ellos.

**3.- Posibles riesgos y molestias:** Se obtendrán datos directamente del expediente clínico lo que implica acceso a la información personal consignada en dicho documento que incluye tanto lo relacionado con su hospitalización actual, como aquella que previamente haya sido consignada durante valoraciones previas en este centro hospitalario.

**4.- Posibles beneficios que recibirá al participar:** El análisis de los resultados permitirá establecer los factores que contribuyen a un desenlace fatal en aquellas personas que padecen de COVID-19. . Es indispensable entender el comportamiento de esta epidemia en nuestra población a fin de poder tomar estrategias que permitan prevenir e incluso mejorar las medidas de atención con el objetivo de disminuir la mortalidad asociada a esta infección. Así mismo, a futuro, otras personas con el mismo padecimiento y que compartan características podrán beneficiarse de una intervención oportuna.

**5.- Participación o retiro:** Se reitera que su participación es completamente voluntaria y **no condiciona de ninguna forma la atención que recibe ni la calidad de esta**. Si decide no participar, deberá firmar el consentimiento informado de forma correspondiente. Si en algún momento durante el estudio decide dejar de participar, puede retirar sus datos sin que esto afecte la atención que recibe ni la calidad de esta.

**6.- Privacidad y confidencialidad:** La información que se recupere de su expediente y se recabe en las consultas será tratada confidencialmente, al igual que los resultados del análisis de sus pruebas. En caso de publicar los resultados de este estudio (en conferencias o en revistas de índole médico), no se usará información que revele su identidad. Esta se mantendrá oculta en todo momento. Al ingresar al estudio se le asignará un número de participante que será utilizado en nuestra base de datos para identificarle y así resguardar su identidad.

**7.- Personal de contacto para dudas, aclaraciones o comentarios sobre el estudio:** Si tiene preguntas o comentarios sobre el estudio, puede comunicarse, de 9:00 a 14:00h de lunes a viernes, con el Dr. Luis Andrés Reyes Naranjo o el Dr. Luis Alberto Guízar García, investigadores responsables de este proyecto, al teléfono 56-27-69-00 ext. 21544 o directamente en el servicio de Medicina Interna de este hospital.

Si usted tiene dudas o preguntas sobre sus derechos al participar en un estudio de investigación, puede comunicarse con los responsables de la Comisión de Ética en Investigación del IMSS, a los Tel. 56276900 ext. 21216, de 9:00 a 16:00h; o si así lo prefiere al correo electrónico: [comision.etica@imss.gob.mx](mailto:comision.etica@imss.gob.mx). La Comisión de Ética se encuentra ubicada en el Edificio del Bloque B, Unidad de Congresos piso 4, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330 Colonia Doctores, C.P. 06725, México D.F.

#### **Declaración de consentimiento informado:**

El personal que participa en el desarrollo de este estudio me ha explicado con claridad en que consiste este. He tenido oportunidad de manifestar mis dudas y han sido resueltas de forma satisfactoria. He leído o alguien me ha leído el contenido de este documento. Se me ha dado una copia de este formato. Al firmar este documento, estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

\_\_\_\_\_  
Nombre del Participante                      Teléfono                      # de participante

\_\_\_\_\_  
Firma del Participante                      Fecha

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

\_\_\_\_\_  
Nombre del encargado de obtener el consentimiento informado                      Teléfono                      Matrícula

\_\_\_\_\_  
Firma del encargado de obtener el consentimiento                      Fecha

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del testigo 1                      Fecha                      Teléfono

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del testigo 2                      Fecha                      Teléfono



Ciudad de México a 24 MAR 2020

Oficio No. DGE-DG-DVEENT 02595 2020

Asunto: Vigilancia Epidemiológica COVID-19

A los Vicepresidentes de los Comités Estatales de  
Vigilancia Epidemiológica  
Presente

Por instrucciones del Dr. José Luis Alomía Zegarra, en su carácter de Secretario del Comité Nacional para la Vigilancia Epidemiológica (CONAVE) y de acuerdo a lo establecido por el Grupo Técnico Interinstitucional (GTI) del Comité, en su Cuarta Reunión Extraordinaria celebrada el 23 de marzo del presente año, es informo que:

1. La definición operacional para la vigilancia epidemiológica de COVID-19, será a partir de la fecha la siguiente:

**Caso sospechoso:**

Persona de cualquier edad que en los últimos 7 (siete) días haya presentado al menos dos de los siguientes signos y síntomas: tos, fiebre o cefalea\*

Acompañadas de al menos uno de los siguientes signos o síntomas:

- Disnea (dato de gravedad)
- Artralgias
- Mialgias
- Odinofagia / ardor faríngeo
- Rinorrea
- Conjuntivis
- Dolor torácico

**Caso confirmado:**

Persona que cumpla con la definición operacional de caso sospechoso y que cuente con diagnóstico confirmado por la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública reconocidos por el InDRE.\*\*

\* En menores de cinco años de edad, la irritabilidad puede sustituir a la cefalea.



SALUD

SEDENA

MARINA

SNDIF

INPI



ISSSTE

PEMEX