



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO  
“DR. EDUARDO LICEAGA”**

**TESIS DE POSGRADO**

**EDAD, ASPARTATO AMINOTRANSFERASA, DIMERO D Y FERRITINA:  
PREDICTORES DE INTUBACIÓN EN PACIENTES CON SARS-COV-2**

**PARA OBTENER EL GRADO DE:  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA**

**DRA. SCHAJRIT ESTHER AMSCHERIDAM HERRERA**

**ASESORES DE TESIS:**

**DR. ALFREDO ISRAEL SERVIN CAAMAÑO**

**DRA MARÍA DE FÁTIMA HIGUERA DE LA TIJERA**

**DR. VICTOR HUGO ROSALES SALYANO**

**N° DE REGISTRO:**

**DECS/JPO-CT-854-2021**



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.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

Todo el material contenido en esta tesis está 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

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO Y ESPECIALIZACIÓN**

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO  
“DR. EDUARDO LICEAGA”**

**FIRMAS DE AUTORIZACIÓN**

---

**Dr. Alfredo Israel Servin Caamaño**

**Asesor de tesis**

**Médico Especialista y Médico Adscrito al Servicio de Medicina Interna  
Hospital General de México**

---

**Dra. María de Fátima Higuera de la Tijera**

**Asesora de tesis**

**Médico Especialista y Jefa de Servicio de Gastroenterología  
Hospital General de México**

---

**Dr. Víctor Hugo Rosales Salyano**

**Asesor de tesis**

**Médico Especialista y Jefe de Servicio de Medicina Interna  
Hospital General de México**

---

**Dra. Schajrit Esther Amscheridam Herrera**

**Autora de tesis**

**Residente de Medicina Interna Hospital General de México**

## **ABREVIATURAS Y SIGLAS USADAS**

SARS: Severe Acute Respiratory Syndrome

CoV-2: Coronavirus – Type 2

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

AST: Aspartato aminotransferasa

ALT: Alanina aminotransferasa

DD: Dímero D

COVID-19: Coronavirus Disease 2019

SDRA: Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo

ECA2: Enzima Convertidora de Angiotensina tipo 2

DAMP: Patrones moleculares asociados al daño

## **AGRADECIMIENTOS**

*Sea este el testimonio de una meta lograda, gracias a la enorme confianza que se me depositó, mi esfuerzo lo dedico especialmente a ellos, por su apoyo y creer en mi...*

*A mis padres Laura y Gabriel, por su amor incondicional, agradezco y valoro todos sus esfuerzos para lograr mi formación y desarrollo en todos los aspectos. El honor y gratitud a quien debo el ser, saber y entender, su hija que los ama.*

*A mis abuelitos Salomón y Mercedes, por ser mi mejor guía en la vida, su cuidado, inagotable apoyo y motivación.*

*A mi hermano Ischeloffe por tu comprensión, confianza y cariño.*

*A cada integrante de mi familia: tíos, primos y sobrinos especialmente tía Velia y tía Aidu por siempre apoyarme e impulsarme en todo momento.*

*A Diego, por ser mi mejor amigo, por darme la oportunidad de compartir tantos recuerdos, los éxitos, los momentos de incertidumbre, apoyándonos mutuamente, por crecer juntos y tu amistad incondicional todos estos años.*

*A mis maestros y tutores por ser mi inspiración y ejemplo, su enseñanza y su trascender en mi persona. Con respeto, admiración, e infinito agradecimiento.*

*A mis amigos Dany, Ana, Viry, Kary por crecer juntos durante 4 años, a quienes deseo continúen cumpliendo todos sus anhelos y éxitos profesionales.*

*Al mejor equipo Xoch, Fer, Laurita, Hiralda, por su lealtad, apoyo y entrega en el "covitario", quienes continuarán formando parte del mejor equipo de vida.*

*A la Universidad Nacional Autónoma de México donde vi nacer mi vida profesional.*

*Al Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" por ser mi casa y mi escuela, y brindarme la oportunidad de aprender y superarme profesionalmente.*

*A todos aquellos que de alguna forma me apoyaron y contribuyeron en mi formación personal y profesional, así como en la realización de este trabajo, mil gracias.*

*Al artífice absoluto...*

# ÍNDICE

RESUMEN ESTRUCTURADO.....	6
ANTECEDENTES .....	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	12
JUSTIFICACIÓN.....	13
HIPÓTESIS.....	14
OBJETIVO GENERAL .....	15
Objetivos secundarios .....	15
MATERIAL Y MÉTODOS.....	16
Tipo y diseño de estudio.....	16
Definición de variables .....	18
Procedimiento.....	19
Cronograma de actividades. ....	21
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	22
CONSIDERACIONES ÉTICAS .....	23
RECURSOS HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS NECESARIOS.....	24
RESULTADOS.....	25
DISCUSIÓN.....	29
CONCLUSIONES .....	32
REFERENCIAS.....	33
ANEXO 1.....	39

## **EDAD, ASPARTATO AMINOTRANSFERASA, DIMERO D Y FERRITINA: PREDICTORES DE INTUBACIÓN EN PACIENTES CON SARS-COV-2**

### **1. RESUMEN ESTRUCTURADO**

#### **ANTECEDENTES**

Desde el inicio de la pandemia por SARS Cov 2 en 2019 se han publicado múltiples estudios acerca de aquellos factores que desempeñan un rol sobre el curso clínico de la enfermedad y discriminan aquellos casos menos graves de los que requerirán manejo hospitalario e intervenciones avanzadas, tales como intubación endotraqueal. Sin embargo, aunque existen diferentes modelos de predicción sobre la progresión de enfermedad grave, aún no se han relacionado en conjunto características sociodemográficas como la edad y características bioquímicas tales como AST, Dímero D y Ferritina, las cuales en conjunto pueden tener un mayor poder de predicción sobre la necesidad de intubación endotraqueal. Por lo anterior el presente estudio pretende generar nuevo conocimiento sobre dichos factores de predicción, con la intención de generar intervenciones oportunas que influyan en su desenlace. **OBJETIVO** Determinar si la edad, los niveles de AST, dímero D y Ferritina representan en conjunto un modelo de predicción de requerimiento de intubación endotraqueal en pacientes con infección por SARS-COV-2. **MÉTODOLOGÍA** Diseño: Estudio transversal, comparativo, de procedimiento, observacional, y retrolectivo. Se recolectó información de los expedientes de pacientes que cumplieron los criterios de inclusión para el estudio: edad mayor de 18 años, expedientes de los pacientes que cuenten con el reporte confirmatorio de infección por SARS CoV-2 mediante PCR y que cuenten con las características sociodemográficas de edad, sexo, así como al menos un registro por laboratorio a su ingreso de niveles de AST, ferritina y Dímero D; y que hayan sido hospitalizados en el área de reconversión del periodo de mayo de 2020 a febrero de 2021. Tamaño de la muestra: se recolectó información de un total de 647 sujetos. Se recabaron los datos sociodemográficos de edad y sexo, variables bioquímicas: AST, ferritina y dímero D. Variable de resultado: intubación endotraqueal. Se realizó un modelo de regresión logística multivariable con la intención de identificar predictores independientes de intubación endotraqueal. **RESULTADOS** Del total de información, se observó mayor porcentaje de hombres, siendo de 64.1%, comparado con mujeres siendo del 35.9%. Con una frecuencia de diabetes mellitus del 15.6% y de hipertensión arterial de 18.4%. Al comparar las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes de acuerdo con el grupo etario, se encontró una diferencia significativa entre aquellos con diagnóstico de diabetes

mellitus tipo 2 e Hipertensión arterial y con una edad > 65 años. Se compararon las características sociodemográficas y clínicas con respecto al grupo de pacientes que requirió intubación endotraqueal, se encontraron diferencias significativas para las variables de edad > 65 años ( $p = 0.00$ ), el diagnóstico de hipertensión arterial ( $p = 0.00$ ), así como los niveles elevados de AST ( $0.00$ ) y el Dímero D ( $p = 0.00$ ). De aquellas variables que en los análisis bivariados resultaron significativas respecto al grupo de pacientes que requirieron intubación endotraqueal, sirvieron de base para la construcción de los modelos de análisis de regresión multivariable. Los resultados del modelo de regresión, en donde la edad > 65 años y los niveles elevados de AST se asociaron independientemente con el requerimiento de intubación endotraqueal ( $B = 1.42$ ,  $p = 0.001$ ), cuando se incluyeron los niveles de Dímero D > 500 ug/L este también se asoció de forma independiente con los requerimientos de intubación endotraqueal ( $p < 0.016$ ) y dicho modelo representó un 21% de la varianza para el requerimiento de intubación endotraqueal ( $R^2 = 0.21$ ). **CONCLUSIONES:** Los niveles elevados de Dímero D y AST, pudieran predecir de forma temprana el requerimiento de intubación endotraqueal en individuos con COVID-19 gravemente enfermos, lo que a su vez se relaciona con una mejor toma de decisiones, menor mortalidad, reducción en los días de estancia hospitalaria y finalmente disminución de costos a nivel de salud pública.

**PALABRAS CLAVE:** COVID 19, SARS-CoV-2, marcadores de inflamación; enzimas hepáticas; aspartato aminotransferasa, dímero D, ferritina, intubación endotraqueal.

## ANTECEDENTES

En diciembre del 2019, ocurrieron muchos casos de neumonía sin explicación en Wuhan, China, los cuales se extendieron rápidamente por el resto del mundo. Confirmándose que dicho brote fue causado por un nuevo coronavirus, denominado como SARS-CoV-2. En febrero del 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) nombró la enfermedad por coronavirus 2019 declarada pandemia emergente (1)

**Epidemiología.** En México, hasta el mes de abril de 2021, se han reportado 2, 551,490 casos positivos estimados, con un total de 236,482 defunciones, siendo un 50.04% hombres y un 49.964% mujeres. Siendo atendidos de forma hospitalaria un 18.74% y de forma ambulatoria un 81.26%. El rango de edad con mayores números de casos ha sido hasta el momento el de 45 a 64 años.(2) De acuerdo con la Base de Datos Nacional del Registro Civil, se estima un porcentaje del total de exceso de mortalidad asociadas a COVID-19 del 71.1%.(3)

**Patógeno, transmisión y respuesta inmunológica.** Se reconoce que este virus forma un clado hermano del prototipo de la especie *Coronavirus relacionado con el síndrome respiratorio agudo severo humano* (4) La transmisión ocurre principalmente de persona a persona a través de gotitas respiratorias(5) El periodo de incubación post-infección es de alrededor de 4 a 8 días. (6)(7). Dentro de las respuestas desreguladas características de la COVID-19 se ha encontrado afluencia significativa de células T CD4 + activadas (8)(9). La infección de las células T a través de los receptores DDP-4, conlleva a la liberación de IL-6, relacionado con el síndrome de tormenta de citocinas, la cual es una condición clínica crítica caracterizada por inflamación sistémica abrumadora, hiperferritinemia, inestabilidad hemodinámica y falla orgánica múltiple (10)(11). Los pacientes con endocrinopatías como diabetes mellitus, hipertensión, obesidad y enfermedades cardiovasculares tienen un mayor riesgo de complicaciones relacionadas con COVID-19. (12,13).

**Cuadro clínico y criterios de gravedad.** Los síntomas iniciales más comunes de la enfermedad son fiebre, tos, fatiga, anorexia, mialgias y diarrea (14). La enfermedad grave

comienza una semana después del inicio de los síntomas, siendo la disnea el síntomas más común y acompañada de hipoxemia, con posterior progresión a insuficiencia respiratoria (12). El diagnóstico de Covid-19 se establece con base en una historia clínica sugestiva y la detección de ARN de SARS-Cov-2 en las secreciones respiratorias.(15) La gravedad de la enfermedad puede variar de leve a crítica: Leve a moderada (síntomas leves hasta neumonía leve) en un 81%, grave (disnea, hipoxia o > 50% de afectación pulmonar en la imagen) en un 14% y crítica (insuficiencia respiratoria, shock o disfunción del sistema multiorgánico) en un 5% (16)

Los indicadores de enfermedad grave son taquipnea marcada (frecuencia respiratoria, > 30 respiraciones por minuto), hipoxemia (saturación de oxígeno, <93%, relación de presión parcial de oxígeno arterial a fracción de oxígeno inspirado, <300) e infiltrados pulmonares (>50% del campo pulmonar involucrado dentro de las 24 a 48 horas) (17). Los signos de esfuerzo excesivo en la respiración, hipoxemia refractaria a la suplementación con oxígeno y la encefalopatía anuncian un paro respiratorio inminente y será altamente probable la necesidad de intubación endotraqueal y ventilación mecánica (18). Los pacientes con Covid-19 grave suelen cumplir los criterios de Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA), que se define como la aparición aguda de infiltrados bilaterales, hipoxemia severa y edema pulmonar que no se explica completamente por insuficiencia cardíaca o sobrecarga de líquidos (19)(20).

**Características relacionadas con intubación endotraqueal.** En un estudio multicéntrico realizado por Hur, K. et al se incluyeron 486 pacientes, de los cuales 138 (28,4%) fueron intubados; 78 (56,5%) fueron finalmente extubados; 21 (15,2%) murieron; y 39 (28,3%) permanecieron intubados con un seguimiento medio  $\pm$  de 19,6  $\pm$  6,7 días. Los pacientes intubados tenían una mediana de edad significativamente mayor (65 frente a 57 años,  $p < 0,001$ ) y una tasa de diabetes (56 [40,6%] frente a 104 [29,9%],  $p = 0,031$ ) en comparación con los pacientes no intubados. (21)

**Edad. Característica sociodemográfica predictora de gravedad.** Algunos factores demográficos están asociados con una tasa más alta y un curso clínico más grave de COVID-19. Entre estos, la edad avanzada es un predictor importante de mortalidad y por lo tanto, se considera un factor clave en las puntuaciones de riesgo de gravedad

clínica(22)(23). La mediana de edad en pacientes críticamente enfermos con COVID-19 fue de 63 años (23). A la par se han encontrado asociaciones significativas entre la edad creciente y mortalidad hospitalaria (OR: 1,73: IC 95%: 1,13-2,63: p =0.011) (24).

**Lesión hepática asociada a COVID-19.** Se ha reconocido la lesión hepática inducida por SARS-Cov-2 mediante tres mecanismos principales: el efecto viral directo al hígado, el rol del colangiocito y la activación del sistema inmune. Yang y colaboradores reportaron que este virus puede ocasionar lesión citopática directa al hígado induciendo estrés celular desde el aporte bajo de oxígeno o por citocinas como lo observado en sepsis. (25) Es más probable que ocurran elevaciones en la aspartato aminotransferasa (AST) y la alanina aminotransferasa (ALT) en pacientes con COVID-19 crítico y daño de órgano diana (26). Un estudio de 329 pacientes infectados con SARS-CoV-2 con pruebas de enzimas hepática anormales en el momento de la admisión, que aquellos con resultados normales, tuvo una tasa más alta de transferencia a la UCI (20% vs 8%,  $p < 0.001$ ), necesidad de ventilación mecánica (14% frente al 6%,  $p = 0,005$ ), lesión renal aguda (22% frente a 13%,  $p = 0.009$ ) y mortalidad (21% frente al 11%,  $p = 0,009$ ). Se ha observado elevación de AST en 62% de los pacientes en la UCI en comparación con 25% que no requirieron atención en la UCI. (27)

**Coagulopatía asociada a COVID-19.** Se ha considerado que las pruebas de coagulación pueden considerarse útiles para discriminar los casos graves de COVID-19. (28). El 60% de los pacientes de la UCI mostraron un aumento del Dímero D en comparación del 43% de los pacientes no graves (29) En un estudio realizado en Wuhan, China, se observó como principal hallazgo que el dímero D al ingreso mayor de 2.0  $\mu\text{g} / \text{mL}$  fue el predictor independiente de muerte en el hospital para pacientes con Covid-19; proporcionando un valor de corte bien establecido para identificar a aquellos pacientes que tienen un mal pronóstico en una etapa temprana. (30)

Se ha informado que la elevación del dímero D es uno de los hallazgos de laboratorio más comunes en pacientes con Covid-19 que requieren ingreso a hospitalización, lo cual indica un estado de hipercoagulabilidad en el paciente con Covid-19, atribuyéndose a diversos factores, como pueden ser: una agresiva respuesta proinflamatoria y control

insuficiente de una respuesta antiinflamatoria. (31)(32) Concluyendo que el dímero D elevado siempre se asoció con eventos desfavorables. (33,34)

**Ferritina.** Otro biomarcador emergente para el curso de COVID - 19 es la ferritina, encontrándose como parte de la respuesta inflamatoria un cambio dentro de la homeostasis del hierro en pacientes infectados y su correlación con la gravedad de la enfermedad por COVID-19. (35) Los niveles extremadamente altos de ferritina son el sello distintivo de los síndromes hiperferritinémicos. (36,37) En general, los niveles de ferritina muy elevados presagian un mal pronóstico en los pacientes hospitalizados. Recientes estudios sugieren que la homeostasis del hierro parece tener utilidad diagnóstica para su uso en pacientes con COVID-19 grave. El estudio de Zhou C. et al, demuestra la utilidad en de la predicción conjunta con hepcidina y ferritina sérica, mediante la integral de la curva ROC de COVID-19 grave de 0,814 ( $p < 0,01$ ) Lo que ha sugerido que los niveles de hepcidina y ferritina sérica pueden medirse y usarse como marcadores clínicos para predecir la gravedad en la COVID-19. (38)

**Mortalidad, letalidad y supervivencia.** La atribución de la causa de muerte a COVID-19 puede variar según el país, especialmente porque la mayoría de estas muertes ocurren con enfermedades crónicas, por lo que en poblaciones más jóvenes son saludables y pueden contribuir a tasas de mortalidad más bajas en general y por el contrario, en países europeos como Francia, Italia y los EEUU, esto debido a los brotes comunitarios en hogares de ancianos y centros de atención a largo plazo contribuyen a tasas más altas de infección y mortalidad. (39)(40) Por lo anterior, la CDC ha informado que al menos una afección médica subyace a muerte en un 76.4%. (41)

Nos encontramos ante un gran desafío sanitario, por lo que es fundamental continuar generando conocimiento y desarrollando herramientas que ayuden a enfrentar esta emergencia.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Desde el inicio de la pandemia por SARS Cov 2 en 2019 se han publicado múltiples estudios acerca del desarrollo de complicaciones multisistémicas ocasionadas por este virus las cuales representan un papel sobre la gravedad de la enfermedad. Siendo de particular interés dilucidar aquellos factores que pudieran desempeñar un rol sobre el curso clínico de la enfermedad y discriminar aquellos casos menos graves de los más graves y que finalmente requerirán manejo hospitalario e intervenciones avanzadas, tales como intubación endotraqueal. Encontrándose en estudios previos, diferencias de acuerdo al grupo de edad o la elevación de los marcadores inflamatorios en aquellos pacientes con peor pronóstico. Sin embargo, aunque existen diferentes modelos de predicción sobre la progresión de enfermedad grave, aún se desconoce cómo la edad y otras características bioquímicas pueden desempeñar en conjunto un papel sobre el desenlace clínico.

## **JUSTIFICACIÓN**

A pesar de que se han descrito factores sociodemográficos y bioquímicos predictores de gravedad para la enfermedad causada por la infección por SARS-COV-2, aún no se han relacionado en conjunto características sociodemográficas como la edad y características bioquímicas tales como AST, Dímero D y Ferritina, las cuales en conjunto pueden tener un mayor poder de predicción sobre la necesidad de intubación endotraqueal. Por lo anterior el presente estudio pretende generar nuevo conocimiento sobre dichos factores de predicción, con la intención de generar intervenciones oportunas que influyan en su desenlace.

## **HIPÓTESIS**

### **Hipótesis de investigación:**

La edad, los niveles de AST, dímero D y Ferritina en conjunto son predictores de requerimiento de intubación endotraqueal en pacientes con infección por SARS-COV-2.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

- Determinar si la edad, los niveles de AST, dímero D y Ferritina representan en conjunto un modelo de predicción de requerimiento de intubación endotraqueal en pacientes con infección por SARS-COV-2.

### **Objetivos específicos:**

- Describir las características sociodemográficas y bioquímicas de pacientes con infección por SARS-CoV-2 con requerimientos de intubación endotraqueal.
- Comparar aquellos pacientes con infección por SARS-CoV-2 con y sin requerimientos de intubación endotraqueal respecto al grupo etario.
- Comparar aquellos pacientes con infección por SARS-CoV-2 con y sin requerimientos de intubación endotraqueal de acuerdo a los niveles de AST.
- Comparar aquellos pacientes con infección por SARS-CoV-2 con y sin requerimientos de intubación endotraqueal de acuerdo a los niveles de Dímero D
- Comparar aquellos pacientes con infección por SARS-CoV-2 con y sin requerimientos de intubación endotraqueal de acuerdo a los niveles de Ferritina.

## METODOLOGÍA

**Tipo y diseño de estudio:** De acuerdo a los ejes metodológicos de Feinstein se trata de un estudio Comparativo, de procedimiento, observacional, transversal y retrolectivo.

### **Población y tamaño de la muestra:**

Se recolectará información de los expedientes de pacientes adultos de ambos sexos con COVID-19 confirmada por PCR para SARS-CoV-2 que cumplan los criterios de inclusión para el estudio y que hayan sido hospitalizados en el área de reconversión en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

### **Cálculo del tamaño de la muestra:**

El tamaño de la muestra se estableció de forma naturalística, por conveniencia y fue calculada de acuerdo al porcentaje estimado de pacientes hospitalizados por COVID-19 que presentarán datos clínicos de requerimiento de intubación endotraqueal, el cual es de un 28.4% y la proporción de pacientes que mostró un aumento en los niveles de marcadores inflamatorios que es del 60% de acuerdo a Hur, K. et al. Con lo anterior y con base en la fórmula de tamaño muestral para diferencia de proporciones con una potencia estadística del 80% y un error del alfa del 0.05 el tamaño de la muestra total fue de **266 sujetos**.

$$N = \frac{2PQ (Z_a + Z_b)^2}{d^2}$$

d<sup>2</sup>

- $Z_a = 1.96$  (ya que la seguridad es del 95%)
- $Z_b = 0.84$  (potencia estadística al 80%)
- $p_1 = 28.4\%$  (proporción de pacientes con COVID-19 grave)
- $p_2 = 60\%$  (proporción de pacientes con COVID-19 y aumento en los niveles de inflamación)
- $P = \frac{p_1 + p_2}{2} = 44.2$
- $Q = 1 - P = 0.432$

- $d^2$  = diferencia significativa (1.5 ug/ml)
- $2(44.2)(.4323)(1.96 + .84)^2 / 1.5^2 = 266$  sujetos de estudio.

### **Criterios de inclusión, exclusión y eliminación**

#### **Criterios de inclusión:**

1.- Edad mayor de 18 años.

**2.- Expedientes de los pacientes que cuenten con el reporte confirmatorio de infección por SARS CoV-2 mediante PCR y que cuenten con las características sociodemográficas de edad, sexo.**

3.- Pacientes que en el expediente cuenten con al menos un registro por laboratorio de niveles de AST, ferritina y Dímero D.

#### **Criterios de exclusión:**

1.- Aquellos pacientes que en el seguimiento hayan fallecido.

**2. Aquellos expedientes de los pacientes,** que cuenten con valores en los niveles de marcadores inflamatorios atípicos, extremos o cuya información sea incompleta.

**Criterios de eliminación:** No aplica.

Definición de las variables a evaluar y forma de medirlas

## Definición de las variables

Identificación y operacionalización de variables:

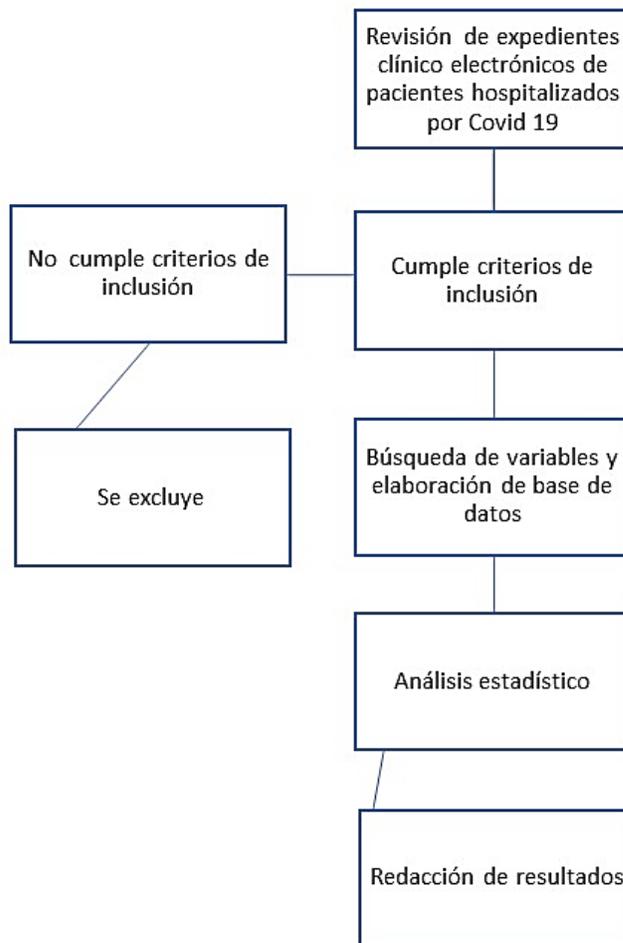
Variable	Tipo de variable	Unidad de medida	Definición operacional	Codificación
Edad	Cuantitativa continua	Años	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Números enteros
Sexo	Cualitativa dicotómica	Hombre/Mujer	Conjunto de características biológicas, físicas, fisiológicas y anatómicas que definen a los seres humanos como hombre y mujer	Hombre: 0, Mujer: 1
Diabetes Mellitus	Cualitativa dicotómica	Presente/ausente	Glucemia en ayuno > 126 mg/dl	SI: 1 NO: 0
Intubación endotraqueal	Cualitativa dicotómica	No aplica	Registro de haber requerido intubación endotraqueal durante la Hospitalización	1: Si requirió IE durante la Hospitalización 0: No requirió IE durante la Hospitalización

Aspartato aminotransferasa (AST)	Cuantitativa continua	Unidades por litro (U/L)	Concentración sérica de la enzima aspartato aminotransferasa	No aplica
Ferritina	Cuantitativa continua	Nanogramo por mililitro (ng/mL)	Concentración de proteína especializada en el depósito del hierro en el plasma.	No aplica
Dimero D	Cuantitativa continua	Microgramo por litro (ug/L)	Producto de degradación de la fibrina	No aplica

### Procedimiento

Se llevará a cabo una revisión de expedientes de pacientes con diagnóstico de SARS-CoV-2 de acuerdo a prueba serológica, que hayan requerido hospitalización durante el periodo de tiempo comprendido de mayo del 2020 a febrero del 2021. Se obtendrán los datos sociodemográficos de edad y sexo, así como las variables bioquímicas de: AST, ferritina y dímero D. De la misma manera, se recabará la variable de resultado: intubación endotraqueal.

## Flujograma de actividades.



## Cronograma de actividades

Cronograma tentativo de actividades:

<b>Fecha</b>	<b>Actividad</b>					
<b>Marzo 2021</b>	<b>Revisión de la literatura</b>					
<b>Abril- mayo 2021</b>		<b>Redacción del protocolo de investigación</b>				
<b>Junio 2021</b>			<b>Presentación del protocolo</b>			
<b>Julio 2021</b>				<b>Probable inicio</b>		
<b>Agosto- septiembre 2021</b>					<b>Recolección de la muestra</b>	
<b>Octubre- noviembre 2021</b>						<b>Análisis de resultados y término</b>

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

1. Se realizó estadística descriptiva para determinar medidas de tendencia central, tales como media y desviación estándar de las variables clínicas y sociodemográficas en estudio.

2. Las diferencias significativas de acuerdo a la edad, niveles de AST, Dímero D y Ferritina, con respecto a los requerimientos de intubación endotraqueal se probaron utilizando la prueba chi-cuadrada para datos categóricos y la prueba t de Student para datos continuos.

3. Se realizó un modelo de regresión logística multivariable con la intención de identificar predictores independientes de intubación endotraqueal, incluyendo como covariables las características sociodemográficas de edad y sexo, así como las características bioquímicas tales como niveles de AST, Ferritina y Dímero D.

La información se recolectó en una base de datos y se analizará utilizando el programa Excel mediante estadística descriptiva. Para la organización del análisis de los datos se recurrirá al programa estadístico SPSS 23.0 para Windows.

## **ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD**

Se constata que el presente estudio y la revisión de expedientes, así como los datos recabados en las cédulas utilizadas cumplen con los aspectos éticos de privacidad y confidencialidad, además que la información se utilizará exclusivamente para fines académicos y de investigación, acordes a la normativa de ley de protección de datos y confidencialidad médica.

Esta investigación no conlleva ningún riesgo para la integridad física o moral de los participantes, además de considerarse como una investigación de riesgo mínimo de acuerdo con el artículo 17 y los párrafos I a III del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en México, correspondiente al Título segundo De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, Capítulo I de Disposiciones comunes.

## **CONFLICTOS DE INTERÉS**

Para este estudio no existe conflicto de interés por parte de los investigadores.

## **RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS**

Los resultados de este proyecto de investigación pueden ser de utilidad ya que **se describirán y compararán las características clínicas de la población estudiada**, favoreciendo posteriores estudios de seguimiento de la enfermedad; también se determinarán los factores de riesgo más prevalentes para presentar futuras complicaciones y secuelas de la misma.

Además, al obtener resultados, se espera ser publicado en revistas científicas, presentarse en congresos y obtener nuevo conocimiento sobre la enfermedad.

## **RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS)**

Las funciones de los investigadores principales consisten en proporcionar información para una adecuada revisión de la literatura, coordinar las actividades, así como supervisarlas. Dentro de los recursos materiales se hará uso del expediente clínico electrónico que incluya el reporte de los resultados de laboratorio; así como computadora para la recolección de datos.

## RESULTADOS.

A continuación, se plantean los resultados de este estudio, iniciando por las características demográficas y clínicas de la población en estudio:

En total se recolectó información de 647 pacientes hospitalizados y con diagnóstico de SARS-COV-2, con un mayor porcentaje de hombres, siendo de 64.1%, comparado con mujeres siendo del 35.9%. Con una frecuencia de diabetes mellitus del 15.6% y de hipertensión arterial de 18.4%. En la Tabla 1 se describen los rangos de edad y los niveles de marcadores de inflamación de relevancia.

**Tabla 1.** Descripción de las características sociodemográficas y bioquímicas de pacientes hospitalizados con infección por SARS-COV-2.

	N (%)	Media ( $\pm$ DE)	Mínimo	Máximo
<b>Edad</b> <b>&lt;18 años</b> <b>&gt;18 años</b>	509 (66.1) 261 (33.9)	54.77 (14.5)	18.0	92.0
<b>AST</b> <b>Rango normal</b> <b>Elevado</b>	207 (32) 440 (68)	78.80 (8.24)	43.0	85.6
<b>Ferritina</b> <b>Rango normal</b> <b>Elevado</b>	58 (9) 589 (91)	1239.0 (845.1)	5.0	2588.0
<b>Dimero D</b> <b>Rango normal</b> <b>Elevado</b>	44 (6.8) 603 (93.2)	4875.8 (286.04)	177	43,968.0

Al comparar las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes de acuerdo con el grupo etario, se encontró una diferencia significativa entre aquellos con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 e Hipertensión arterial y con una edad > 65 años. El resto de las características bioquímicas comparadas con el rango de edad se describen en la **Tabla 2**.

**Tabla 2.** Comparación de las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes de acuerdo con el grupo etario.

	Edad < a 65 años		Edad > 65 años		X <sup>2</sup>	P	CI (lower)	CI (upper)
	n	%	n	%				
<b>Sexo</b>								
<b>Hombre</b>	306	65.5	109	60.6	1.39	0.23	0.86	1.76
<b>Mujer</b>	161	34.5	71	39.4				
<b>Diabetes Mellitus</b>								
<b>Ausente</b>	79	16.9	22	12.2	2.1	<b>0.03</b>	0.14	0.15
<b>Presente</b>	388	83.1	158	87.8				
<b>HTA</b>								
<b>Ausente</b>	351	75.2	177	98.3	46.4	<b>0.00</b>	0.01	0.16
<b>Presente</b>	116	24.8	3	1.7				
<b>AST</b>								
<b>Rango normal</b>	156	33.4	51	28.3	1.53	0.21	0.87	1.85
<b>Elevado</b>	311	66.6	129	71.7				
<b>Ferritina</b>								
<b>Rango normal</b>	41	8.8	17	9.4	0.07	0.79	0.51	1.67
<b>Elevado</b>	426	91.2	163	90.6				
<b>Dimero D</b>								
<b>Rango normal</b>	36	7.7	8	4.4	2.18	0.13	0.81	3.94
<b>Elevado</b>	431	92.3	172	95.6				

Al comparar las características sociodemográficas y clínicas con respecto al grupo de pacientes que requirió intubación endotraqueal, se encontraron diferencias significativas para las variables de edad > 65 años ( $p=0.00$ ), el diagnóstico de hipertensión arterial ( $p=0.00$ ), así como los niveles elevados de AST ( $0.00$ ) y el Dimero D ( $p=0.00$ ). El resto de las comparaciones se describe en la **Tabla 3**.

**Tabla 3.** Comparación de los pacientes con y sin requerimientos de intubación endotraqueal de acuerdo con las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes.

	Con requerimiento de intubación		Sin requerimiento de intubación		X <sup>2</sup>	P	CI (lower)	CI (upper)
	N	%	N	%				
<b>Edad</b>								
<65 años	309	68.1	158	81.9	12.85	<b>0.00</b>	0.31	0.71
>65 años	145	31.9	35	18.1				
<b>Sexo</b>					2.48	0.11	0.93	1.86
Hombre	300	66.1	115	59.6				
Mujer	154	33.9	78	40.4				
<b>Diabetes Mellitus</b>					3.47	0.06	0.97	2.37
Presente	391	86.1	155	80.3				
Ausente	63	13.9	38	19.7				
<b>HTA</b>					51.96	<b>0.00</b>	2.83	6.50
Presente	403	88.1	125	64.8				
Ausente	51	11.2	68	35.2				
<b>AST</b>					11.30	<b>0.01</b>	0.38	0.78
Rango normal	127	28.0	80	41.5				
Elevado	327	72.0	113	58.5				
<b>Ferritina</b>					0.65	0.41	0.44	1.39
Rango normal	38	8.4	20	10.4				
Elevado	416	91.6	173	89.6				
<b>Dimero D</b>					9.17	<b>0.00</b>	0.21	0.73
Rango normal	22	4.8	22	11.4				
Elevado	432	95.2	171	88.6				

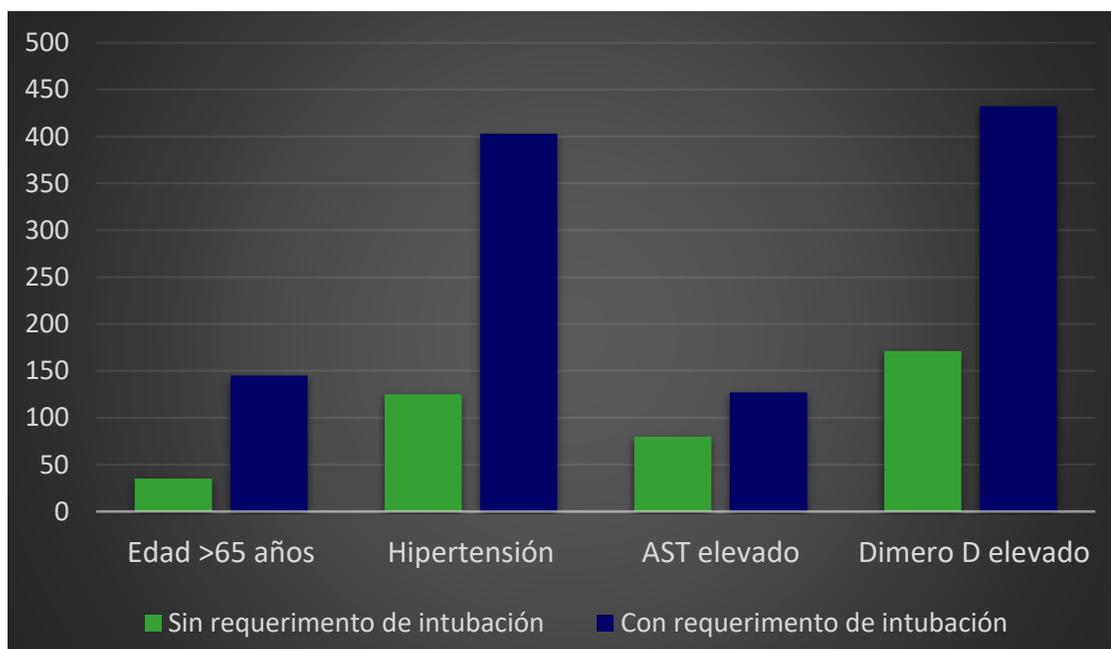
De aquellas variables que en los análisis bivariados resultaron significativas respecto al grupo de pacientes que requirieron intubación endotraqueal, sirvieron de base para la construcción de los modelos de análisis de regresión multivariable. En la tabla 4 se muestran los resultados de los modelos de regresión, en donde la edad >65 años y los niveles elevados de AST se asociaron independientemente con el requerimiento de intubación endotraqueal (B=1.42, p=0.001). Este modelo representó un máximo del 18% de la varianza para el requerimiento de intubación endotraqueal (R<sup>2</sup> =0.18). El modelo 2 que incluyó los niveles de Dimero D >500 ug/L este también se asoció de forma independiente con los requerimientos de intubación endotraqueal (p<0.016) y dicho

modelo representó un 21% de la varianza para el requerimiento de intubación endotraqueal ( $R^2 = 0.21$ ).

**Tabla 4.** Modelos de predicción de requerimiento de intubación endotraqueal en pacientes con infección por SARS-COV-2 hospitalizados.

Coeficiente no estandarizado							_CI 95%	
	R <sup>2</sup>	F (df)	B	DE	T	p	CI (lower)	CI (upper)
<b>Modelo 1</b>	0.18	0.00 (10)	1.42	0.03	43.32	<b>0.001</b>	1.35	1.48
<b>Edad &gt;65 años</b>			-0.13	0.04	-3.48	<b>0.001</b>	-0.21	-0.06
<b>AST elevada</b>			-0.12	0.03	-3.24	<b>0.001</b>	-0.19	-0.04
<b>Modelo 2</b>	0.21	0.01(5.7)	1.56	0.07	22.49	<b>0.000</b>	1.43	1.70
<b>Edad &gt;65 años</b>			-0.13	0.03	-3.36	<b>0.001</b>	-0.21	-0.05
<b>AST elevada</b>			-0.10	0.03	-2.08	<b>0.005</b>	-0.18	-0.03
<b>Dimero D &gt;500 ug/L</b>			-0.17	0.07	-2.40	<b>0.016</b>	-0.31	-0.03
<b>Modelo 3</b>	0.21	0.50(.69)	1.50	0.10	14.19	<b>0.00</b>	1.29	1.70
<b>Edad &gt;65 años</b>			-0.13	0.04	-3.42	<b>0.00</b>	-0.21	-0.05
<b>AST elevada</b>			-0.10	0.03	-2.59	<b>0.01</b>	-0.17	-0.02
<b>Dimero D &gt;500 ug/L</b>			-0.16	0.07	-2.36	<b>0.01</b>	-0.30	-0.02
<b>Masculino</b>			0.04	0.03	1.17	0.24	-0.03	0.11
<b>Ferritina elevada</b>			0.00	0.06	0.04	0.96	-0.12	0.12

R<sup>2</sup>, coeficiente de correlación, F, Prueba exacta de Fisher, B, coeficiente de regresión, DE, desviación estándar, p, valor p, CI, intervalo de confianza.



**GRAFICO 1.** Comparación de variables en pacientes con y sin requerimientos de intubación

## DISCUSIÓN.

En este estudio, de acuerdo con el género los hombres mostraron una mayor proporción de ingreso hospitalario, lo cual pudiera relacionarse a las diferencias en cuanto a la producción de hormonas sexuales, ya que en hombres la mayor sensibilidad a los andrógenos está determinada por variantes genéticas del receptor de andrógenos, ya que este, regula la transcripción de la proteasa transmembrana, serina 2 (TMPRSS2) que es necesaria para la infectividad del SARS-CoV-2 y prepara a la proteína Spike del virus, lo que permite disminuir el reconocimiento viral al neutralizar los anticuerpos y activar al SARS-CoV-2 para la fusión virus-celular. (42) La media de edad fue de 54.7 años, lo cual coincide con los reportes epidemiológicos acerca del mayor requerimiento de hospitalización en el rango de edad comprendido de los 55 a los 59 años. (3)

Las principales comorbilidades asociadas a la gravedad por COVID-19 en este estudio fueron la diabetes mellitus tipo 2 (15.6%) y la hipertensión arterial (18,4%), lo cual guarda una estrecha relación con las alteraciones metabólicas y vasculares asociadas, así como en una disminución en la respuesta inmune y una mayor respuesta inflamatoria. La diabetes mellitus puede facilitar la entrada celular de SARS-CoV-2 al aumentar la expresión superficial de ACE2 a través de la reducción mediada por hiperinsulinemia en la actividad de ADAMTS17. (23,43) En este estudio se encontró una mayor proporción de pacientes con COVID-19 mayores de 65 años, con diabetes mellitus e hipertensión, las cuales de acuerdo con Zhou & col, se asociaron con un mayor riesgo de complicaciones y COVID-19 más grave. (12)

De los pacientes que requirieron intubación endotraqueal un 31.9% eran mayores de 65 años ( $p=0.00$ ) y un 86.1% padecían diabetes mellitus ( $p=0.06$ ), por lo que la alta proporción de pacientes con estas características se asocian a un estado de inflamación en pacientes con COVID-19, con el aumento de la liberación de citocinas inflamatorias y enzimas cardíacas como la troponina, que pueden causar microangiopatía difusa con trombosis. (44) De igual forma de acuerdo con Roncon et. al; los pacientes diabéticos tuvieron un riesgo significativamente mayor de ingreso en la UCI (OR 2,79,  $p <0,0001$ ), y un mayor riesgo de mortalidad (OR 3,21,  $p <0,0001$ ) (45)

Se debe considerar la hipertensión arterial como un factor de riesgo relacionado con intubación endotraqueal ( $p=0.00$ ), lo cual también coincide con otros estudios, en los que se reporta de acuerdo a la presencia o ausencia de hipertensión, que quienes eran hipertensos presentaron mayor mortalidad (65% vs 40%,  $p < 0,001$ ). (23) Hasta el momento se sugiere la existencia de múltiples interacciones entre el SARS-CoV-2 y el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) especialmente el papel de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). Por un lado, el SARS-CoV-2 requiere la ACE2 para entrar en la célula (46) pudiendo favorecer los niveles altos la infección. también se considera que la depleción de la ACE2, como se observa con la edad, en la diabetes y en las enfermedades cardiovasculares, permite la sobreexpresión de mecanismos inflamatorios dependientes de la angiotensina 2, pudiendo favorecer las formas severas de la infección. La ACE2 está ampliamente expresada en los neumocitos tipo II, el corazón y los vasos sanguíneos, lo que podría explicar la predilección del virus por el pulmón y el sistema cardiovascular. (47)

En este estudio, una mayor proporción de pacientes con requerimiento de intubación endotraqueal mostraron niveles elevados de AST (78%), siendo esta relación significativa ( $p=0.01$ ). Lo que puede reflejar daño a órgano diana y lesión hepática. Debido a que ha llegado a observarse una elevación de AST en 62% de los pacientes en la UCI en comparación con 25% que no requirieron atención en la UCI. (27) Por otro lado, los pacientes que tenían COVID-19 confirmado por tomografía computada mientras se encontraban en la fase subclínica (es decir, antes del inicio de los síntomas) tenían una incidencia significativamente menor de anomalías en la AST que los pacientes diagnosticados después del inicio de los síntomas, por lo tanto, la lesión hepática es más frecuente en casos graves que en casos leves de COVID-19 (48).

De igual modo, un 95.2% de pacientes con requerimiento de intubación endotraqueal mostraron niveles elevados de Dímero D ( $p=0.00$ ). Esto puede explicarse a que la elevación del dímero D indica per se, un estado de hipercoagulabilidad en el paciente con Covid-19, atribuyéndose a diversos factores, como pueden ser: una agresiva respuesta proinflamatoria y control insuficiente de una respuesta antiinflamatoria. (31) La disfunción de las células endoteliales, lo que resultaría en una generación excesiva de trombina; (49) por otro lado, la hipoxia que se encuentra en pacientes con Covid-19

grave que puede estimular la trombosis aumentando la viscosidad sanguínea, y una vía de señalización dependiente del factor de transcripción inducible por hipoxia.(50,51)El reposo en cama a largo plazo y tratamiento invasivo, que fueron todos factores de riesgo de hipercoagulación o trombosis (52). Otro factor implicado que se ha descrito es el desarrollo de coagulopatía inducida por sepsis o incluso coagulación intravascular diseminada.(32) Concluyendo que el dímero D elevado siempre se asoció con eventos desfavorables. (33,34).

En este estudio los niveles elevados de Ferritina no mostraron una relación significativa con la necesidad de intubación endotraqueal, por lo que a pesar de que la infección por SARS-COV-2 se ha asociado a la presencia de alteraciones en la homeostasis del hierro, este biomarcador se puede encontrar elevado por otras causas como el síndrome de activación de macrófagos, síndrome antifosfolípido catastrófico, enfermedad de Still del adulto y choque séptico (36,37).

El modelo de regresión logística multivariable incluyendo la edad mayor a 65 años, los niveles de AST elevados y los valores de Dímero D mayores a 500 U/L explicaron el 21% de la varianza para el requerimiento de intubación endotraqueal y siendo los niveles elevados de AST una variable con mayor peso de predicción en dichos modelos ( $B^2 = 0.10$ ). Por lo que al comparar con otras calculadoras predictoras de riesgo para COVID-19, en este estudio resalta la importancia de considerar los niveles de Dímero D como un marcador predictor de disfunción pulmonar debido a que refleja un estado de alta coagulabilidad, disfunción endotelial y alteración en la permeabilidad alveolocapilar.

Fortalezas y debilidades del estudio: no se incluyeron en los modelos de predicción otras variables que pudieran explicar la necesidad de intubación. Además de que la realización de este estudio se realizó previo a la disponibilidad de la vacuna, por lo que las características de los pacientes mostraron una mayor carga de morbilidad, así como un grupo etario con mayor vulnerabilidad para la adquisición de enfermedades infecciosas y un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas.

## **CONCLUSIONES.**

Este trabajo representa un adecuado método de diseño para evaluar la sensibilidad y especificidad de diferentes variables, así como de valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de cada una de ellas, así mismo aporta ventajas como la facilidad en cuanto a disponibilidad de los datos empleados para el modelo, se pueden obtener rápidamente y de esta manera predecir el curso de la enfermedad, especialmente en relación a la gravedad de la enfermedad y con requerimiento de intubación; tomando en cuenta el aun incierto futuro en cuanto a la pandemia por COVID-19.

Este modelo, podría someterse a validación como instrumento de predicción, al representar un adecuado peso estadístico, lo que traduce en su significancia práctica, lo cual resulta imperioso, al considerar la necesidad de disponer de nuevos instrumentos que se puedan utilizar en la práctica clínica e investigación. Para garantizar la calidad de su medición se deben continuar en seguimiento a través de otros estudios, preferentemente de tipo cohorte o ensayos clínicos aleatorizados, por lo que este proyecto también da pauta a continuar con futuras investigaciones.

Los niveles elevados de Dimero D y AST, pudieran predecir de forma temprana el requerimiento de intubación endotraqueal en individuos con COVID-19 gravemente enfermos, lo que a su vez se relaciona con una mejor toma de decisiones, menor mortalidad, reducción en los días de estancia hospitalaria y finalmente disminución de costos a nivel de salud pública.

## REFERENCIAS

1. World Health Organization. Covid-19 Situation Report. World Health Organization. 2020; disponible en <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
2. Secretaría de Salud (SSa). Datos Abiertos de México - Información referente a casos COVID-19 en México. Secretaría de Salud (SSa). 2020.
3. Palacio Mejía LS, Wheatley Fernández JL, Ordoñez Hernández I, López Ridaura R, Lopez-Gatell Ramirez H, Hernandez Avila M, et al. Estimación del exceso de mortalidad por todas las causas durante la pandemia del Covid-19 en México. Salud Pública de México. 2021 26;63: 211-224.
4. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot -Raoul J, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nat Microbiol. 2020 Apr;5(4):536-544.
5. Wei WE, Li Z, Chiew CJ, Yong SE, Toh MP, Lee VJ. Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2 — Singapore, January 23–March 16, 2020. MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report. 2020 Apr 10;69(14):411-415.
6. Rabaan AA, Al-Ahmed SH, Haque S, Sah R, Tiwari R, Malik YS, et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV: A comparative overview. Infezioni in Medicina. 2020 Ahead Of Print Jun 1;28(2):174-184
7. Sanche S, Lin YT, Xu C, Romero-Severson E, Hengartner N, Ke R. RESEARCH High Contagiousness and Rapid Spread of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. Emerging Infectious Diseases. 2020 Jul;26(7):1470-1477.
8. Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, Mack M, Zhao J, Meyerholz DK, et al. Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage

- Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice. *Cell Host and Microbe*. 2016 Feb 10;19(2):181-93.
9. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, et al. Immunology of COVID-19: Current State of the Science. *Immunity*. 2020. Jun 16;52(6):910-941.
  10. Gao YM, Xu G, Wang B, Liu BC. Cytokine storm syndrome in coronavirus disease 2019: A narrative review. *Journal of Internal Medicine*. 2021 Feb;289(2):147-161.
  11. Kang S, Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Targeting Interleukin-6 Signaling in Clinic. *Immunity*. 2019 Apr 16;50(4):1007-1023
  12. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062.
  13. Garg S, Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Cummings C, Holstein R, et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 — COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020 Apr 17;69(15):458-464
  14. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19). Centers for Disease Control and Prevention. 2020;
  15. Lei J, Li J, Li X, Qi X. CT imaging of the 2019 novel coronavirus (2019-NCoV) pneumonia. *Radiology*. 2020 Apr;295(1):18.
  16. To KKW, Tsang OTY, Leung WS, Tam AR, Wu TC, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020 May;20(5):565-574
  17. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. *JAMA*. 2020 Apr 7;323(13):1239-1242.

18. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020 Dec 17;383(25):2451-2460.
19. Fan E, Brodie D, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome advances in diagnosis and treatment. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2018 Feb 20;319(7):698-710
20. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1033-1034
21. Hur K, Price CPE, Gray EL, Gulati RK, Maksimoski M, Racette SD, et al. Factors Associated With Intubation and Prolonged Intubation in Hospitalized Patients With COVID-19. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery (United States)*. 2020 Jul;163(1):170-178.
22. Bellan M, Patti G, Hayden E, Azzolina D, Pirisi M, Acquaviva A, et al. Fatality rate and predictors of mortality in an Italian cohort of hospitalized COVID-19 patients. *Scientific Reports*. 2020 Nov 26;10(1):20731.
23. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected with SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2020; 323(16):1574-1581
24. Palaiodimos L, Kokkinidis DG, Li W, Karamanis D, Ognibene J, Arora S, et al. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism*. 2020 Jul;108:154262.
25. Alqahtani SA, Schattenberg JM. Liver injury in COVID-19: The current evidence. *United European Gastroenterology Journal*. 2020 Jun;8(5):509-519
26. Ridruejo E, Soza A. The liver in times of COVID-19: What hepatologists should know. *Annals of Hepatology*. Jul-Aug 2020;19(4):353-358.

27. Cai Q, Huang D, Yu H, Zhu Z, Xia Z, Su Y, et al. COVID-19: Abnormal liver function tests. *Journal of Hepatology*. 2020, Sep;73(3):566-574
28. Iba T, Levy JH, Levi M, Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020 Sep;18(9):2103-2109
29. Yu HH, Qin C, Chen M, Wang W, Tian DS. D-dimer level is associated with the severity of COVID-19. *Thrombosis Research*. 2020 Nov;195:219-225
30. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020; Jun;18(6):1324-1329.
31. Wong JP, Viswanathan S, Wang M, Sun LQ, Clark GC, D'elia R v. Current and future developments in the treatment of virus-induced hypercytokinemia. *Future Medicinal Chemistry*. 2017 Feb;9(2):169-178
32. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020 Apr;18(4):844-847
33. Zhang L, Zheng X, Long Y, Wu M, Chen Y, Yang J, et al. D-dimer to guide the intensity of anticoagulation in Chinese patients after mechanical heart valve replacement: a randomized controlled trial. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2017 Oct;15(10):1934-1941.
34. Tripodi A. D-dimer testing in laboratory practice. *Clinical Chemistry*. 2011 Sep;57(9):1256-62
35. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *American Journal of Hematology*. 2020 Jul;95(7):834-847
36. Colafrancesco S, Alessandri C, Conti F, Priori R. COVID-19 gone bad: A new character in the spectrum of the hyperferritinemic syndrome? *Autoimmunity Reviews*. 2020. Jul;19(7):102573.

37. Rosário C, Zandman-Goddard G, Meyron-Holtz EG, D’Cruz DP, Shoenfeld Y. The Hyperferritinemic Syndrome: Macrophage activation syndrome, Still’s disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMC Medicine*. 2013 Aug 22;11:185.
38. Zhou C, Chen Y, Ji Y, He X, Xue D. Increased serum levels of hepcidin and ferritin are associated with severity of COVID-19. *Medical Science Monitor*. 2020; Sep 26;26:e926178.
39. Matta S, Chopra KK, Arora VK. Morbidity and mortality trends of Covid 19 in top 10 countries. *Indian Journal of Tuberculosis*. 2020. Dec;67(4S):S167-S172.
40. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, Pichelin M, Al-Salameh A, Allix I, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia*. 2020; Aug;63(8):1500-1515.
41. CDC. Interim Guidelines for Clinical Specimens for COVID-19 | CDC. Centers for Disease Control and Prevention. 2020.
42. Stopsack KH, Mucci LA, Antonarakis ES, Nelson PS, Kantoff PW. TMPRSS2 and COVID-19: Serendipity or opportunity for intervention? *Cancer Discovery*. 2020 Jun;10(6):779-782.
43. Imam Z, Odish F, Gill I, O’Connor D, Armstrong J, Vanood A, et al. Older age and comorbidity are independent mortality predictors in a large cohort of 1305 COVID-19 patients in Michigan, United States. *Journal of Internal Medicine*. 2020 Oct;288(4):469-476
44. Li JW, Han TW, Woodward M, Anderson CS, Zhou H, Chen YD, et al. The impact of 2019 novel coronavirus on heart injury: A Systematic review and Meta-analysis. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2020;63(4):518-524
45. Roncon L, Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G. Diabetic patients with COVID-19 infection are at higher risk of ICU admission and poor short-term outcome. *Journal of Clinical Virology*. 2020 Jun; 127: 104354.

46. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):271-280.
47. Salazar M, Barochiner J, Espeche W, Ennis I. COVID-19 and its relationship with hypertension and cardiovascular disease. *Hipertension y Riesgo Vascular*. Oct-Dec 2020;37(4):176-180
48. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*. 2020 May;5(5):428-430.
49. Levi M, van der Poll T. Coagulation and sepsis. *Thrombosis Research*. 2017. Jan;149:38-44.
50. Gupta N, Zhao YY, Evans CE. The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thrombosis Research*. 2019 Sep;181:77-83
51. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020 May;18(5):1094-1099.
52. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari A, Brandolin B, Perlati M, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: The Padua Prediction Score. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010, Nov;8(11):2450-7

**ANEXO. 1 HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.**

 <p><b>SALUD</b> SECRETARÍA DE SALUD</p>  <p><b>HOSPITAL GENERAL de MÉXICO</b> DR. EDUARDO LICEAGA</p>	<p align="center"><b>HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO</b> <b>“DR. EDUARDO LICEAGA”</b></p> <p align="center"><b>“Edad, aspartato aminotransferasa, dímero D y ferritina: predictores de intubación en pacientes con SARS-Cov-2”</b></p> <p align="center"><b>HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS</b></p>		<p align="center">115 AÑOS DE DAR VIDA A LOS MEXICANOS</p>  <p align="center"><b>HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO</b> A 115 AÑOS</p> <p align="center">DR. EDUARDO LICEAGA</p>
<p><b>DATOS SOCIODEMOGRAFICOS</b></p>			
<p>NOMBRE COMPLETO</p>			
<p>NUMERO DE EXPEDIENTE</p>			
<p>EDAD</p>		<p>GENERO</p>	
<p><b>DATOS CLINICOS</b></p>			
<p>HIPERTENSION ARTERIAL SISTEMICA</p>			
<p>DIABETES MELLITUS</p>			
<p>INTUBACION ENDOTRAQUEAL DURANTE ESTA HOSPITALIZACION</p>			
<p><b>DATOS BIOQUIMICOS</b></p>			
<p>ALT</p>		<p>DIMERO D</p>	
<p>AST</p>		<p>FERRITINA</p>	