



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

HOSPITAL GENERAL DR. ENRIQUE CABRERA COSIO

**APLICACIÓN DEL INDICE LACTATO ALBUMINA COMO PREDICTOR DE
MORTALIDAD A LOS 7 DIAS EN PACIENTES CON COVID 19**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL:
TÍTULO DE ESPECIALISTA

EN:
MEDICINA DE URGENCIAS

PRESENTA:
SAAVEDRA LUNA RODRIGO

TUTOR-DIRECTOR DE TESIS Y/O
ASESOR(ES) PRINCIPAL(ES)
DRA. ADRIANA CLEMENTE HERRERA

CIUDAD UNIVERSITARIA. CD. MX 2022

ESCUDO DE LA
FACULTAD DE MEDICINA

O

UNIDAD SEDE
HOSPITALARIA

(OPCIONAL)



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Indice

I. Introducción.....	1
II. Marco teórico y antecedentes.....	1
2.1 Introducción.....	1
2.2 Taxonomía.....	2
2.3 Epidemiología.	3
2.4 Rutas de transmisión	3
2.5 Características epidemiológicas.....	4
2.6 Patogénesis	5
2.7 Manifestaciones clínicas.	6
2.8 Diagnóstico	7
2.9 Índice lactato albumina	8
III. Planteamiento del problema y pregunta de investigación	10
IV. Justificación.....	11
V. Hipótesis	11
VI. Objetivos	12
6.1 Objetivo general	12
6.2 Objetivo específico.	12
VII. Metodología.....	12
7.1 Tipo de estudio	12
7.2 Población de estudio.....	13
7.3 Muestra.....	13
7.4 Variables	13
7.5 Mediciones e instrumento de medición	15
7.6 Análisis estadístico de los datos	15
VIII. Implicaciones éticas	15
IX. Resultados.....	16
X. Análisis de resultados	24
XI. Discusión	30
XII. Conclusiones	32
XIII. Referencias.....	33

I. Introducción

Desde siempre la humanidad ha estado en constantes procesos de lucha contra diversos patógenos infecciosos, en muchas de estas batallas nuestro excelente sistema inmune ha logrado crear mecanismos de defensa y limitación del daño de manera increíblemente rápida, y lo mejor, demasiado eficaces, sin embargo, esta condición si bien es lo más frecuente se escapa a esta regla algunos microorganismos que han causado grandes epidemias e incluso pandemias a lo largo de nuestra historia.

Hace casi 2 años a finales de marzo doctor Tedros Adhanom Ghebreyesus declaraba la condición de pandemia causada por el SARS CoV2, la última gran pandemia del siglo, esta pandemia puso en el reflector diversas situaciones que hacen cuestionarse la factibilidad y sustentabilidad de los recursos humanos, materiales y económicos en materia de salud. Sin embargo, el cuerpo médico, de enfermería, científicos del área de las ciencias químico-biológicas, no descansaron ni por un momento, en el primer avistamiento del grave problema que representaba este nuevo virus todos los científicos del mundo pusieron manos a la obra para realizar trabajos de investigación enfocados en la caracterización, detección, aislamiento, manejo, tratamiento, pronóstico, demás áreas del conocimiento sobre esta novísima enfermedad.

Durante la pandemia se han explorado diversos métodos (desde los más sencillos, hasta los más costosos e inaccesibles) para su aplicación dentro del pronóstico, factores de riesgo, estadificación, gravedad y otras condiciones relacionadas con el proceso de esta enfermedad. El diseño de sistemas de predicción con recursos accesibles para entornos con recursos limitados es de gran importancia ya que son más las unidades de estas características que las que cuentan con infraestructuras ultraespecializadas.

El uso del índice lactato albumina se ha evaluado en otras patologías con un contexto similar al desarrollado dentro de la infección por SARS CoV2, por lo que este trabajo busca resolver este campo de la investigación clínica para ofrecer mejores herramientas pronósticas a los pacientes con COVID 19.

II. Marco teórico y antecedentes

2.1 Introducción.

El COVID 19, es causado por el Coronavirus tipo 2 asociado al Síndrome Respiratorio Agudo Severo, el cual es un virus de ARN genómico, detectada por primera vez en diciembre de 2019 cuando se informó de un brote de neumonía atípica aguda adquirida en la comunidad de etiología desconocida en Wuhan, la capital de la provincia de Hubei, en el centro de China. El grupo inicial de casos estaba relacionado con el mercado mayorista de mariscos de Huanan, donde también se vendían animales de caza silvestre

(To et al., 2021). Durante la investigación posterior, se detectó el Coronavirus 2 asociado al Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS) (SARS-CoV-2) en 33 de las 585 muestras ambientales tomadas del mercado (Tangid et al., 2020). Los estudios retrospectivos de inferencia de biología molecular utilizando análisis filogenético sugirieron que los primeros casos 2 probablemente surgieron entre octubre y noviembre de 2019 (Pekar et al., n.d.). El virus culpable se identificó utilizando secuenciación de próxima generación en fluidos de lavado bronco alveolar de tres pacientes de Wuhan. Las secuencias completas del genoma del SARS-CoV-2 se agruparon en un grupo distinto del SARS-CoV dentro del género *Sarbecovirus* (Zhu et al., 2020) A finales de enero de 2020, se informó de SARS-CoV-2 en 31 provincias de China, en el este y sudeste de Asia, y en Europa y Estados Unidos. La transmisión comunitaria se detectó en otros países asiáticos, una gran parte de Europa, Oriente Medio y Estados Unidos desde febrero de 2020 (Steffens, n.d.) (Bialek et al., 2020).

2.2 Taxonomía

El SARS-CoV-2 pertenece al género *Betacoronavirus* de la familia *Coronaviridae*. Este género también incluye los patógenos respiratorios humanos SARS-CoV-1, coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) (MERS-CoV), coronavirus humano (HCoV)-HKU1 y HCoV-OC4 (J. F. W. Chan et al., 2015). Junto con el coronavirus de murciélago estrechamente relacionado RaTG13 y SARS-CoV-1, sars-CoV-2 se clasifica como miembro del subgénero *Sarbecovirus* de coronavirus relacionados con sarspa (Zhou et al., 2012). Gracias a su rápida caracterización se pudo determinar que Sars-CoV2 es un virus pleomórfico envuelto (rango de tamaño: 60-140 nm) tachonado con picos de superficie distintivos, el genoma de ARN monocatenario de sentido positivo del SARS-CoV-2 tiene un tamaño de alrededor de 29-30 kB y está organizado como cola de metil-tapa-5'UTR-ORF1a/b-S-ORF3-E-M-ORF6-ORF7a/b-ORF8-N/ORF9b-ORF10-3'UTR-poly A (Fuk-Woo Chan et al., 2020). El genoma carece del gen de la hemaglutinina esterasa que se encuentra en algunos otros betacoronavirus. ORF1ab, que comprende dos tercios de todo el genoma, codifica una gran poliproteína pp1ab, que se divide proteolíticamente en 16 proteínas no estructurales (Nsps) críticas para la replicación viral (Fuk-Woo Chan et al., 2020). Hacia el extremo 3' del genoma, los genes S, E, M y N codifican proteínas estructurales clave que se encuentran en el virión maduro. La glicoproteína espiga (S) forma trímeros en la superficie del virión y se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) para la entrada celular (Yan et al., 2020). La proteína de la envoltura (E) probablemente forma una viroporina, que es importante para el ensamblaje y liberación del virus, y también es un determinante de virulencia putativa, la proteína de membrana (M) es una proteína estructural abundantemente expresada dentro de la envoltura lipídica que también es importante para la morfogénesis viral y la supresión del interferón, finalmente, la proteína nucleocápside (N) estabiliza el genoma del ARN en un complejo helicoidal y sirve como un objetivo clave de la inmunidad adaptativa (Mandala et al., n.d.).

2.3 Epidemiología.

A nivel mundial, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha reportado que el número de nuevos casos de COVID-19 ha ido en aumento, hasta el 30 de enero de 2022, se han notificado más de 370 millones de casos confirmados y más de 5,6 millones de muertes en todo el mundo (Organización mundial de la salud. Febrero de 2022). La región del Mediterráneo oriental registró el mayor aumento en el número de nuevos casos (18 231 556), seguida de la región de Asia sudoriental (36%) y la región europea (13%). El número de nuevas muertes semanales aumentó en la Región de Asia Sudoriental (44%), la Región del Mediterráneo Oriental (15%) y la Región de las Américas (7%), mientras que las otras Regiones informaron disminuciones en las nuevas muertes semanales (Organización Mundial de la Salud. Febrero de 2022).

En México hasta el día 4 de febrero del 2021 el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica reportó 5068985 de casos positivos de COVID 19 de los cuales el 51.61 % (2616103) son hombres y 48.39% mujeres (2452881) así mismo se han reportado 308141 muertes por COVID 19 (Dirección General de Epidemiología, 2022). En la Ciudad de México se acuerdo a datos proporcionados por la Dirección General de Epidemiología (DGE) hasta el día 3 de febrero del 2021 se han registrado 1240411 casos positivos de COVID 19 de los cuales la mayor parte de los casos están presentes en los grupos de 18 a 29 años, seguido del grupo de 30 a 39 años y 40 a 49 años (Secretaría de Salud, 2022). Así mismo el sistema de vigilancia epidemiológica de la ciudad de México ha reportado 307 000 muertes por COVID 19 desde el inicio de la pandemia (Secretaría de Salud, 2022)

2.4 Rutas de transmisión

De acuerdo con estudios realizados se cree que el SARS-CoV-2 se propaga predominantemente a través de aerosoles aéreos de corto alcance, gotitas respiratorias y contacto directo o indirecto con gotitas respiratorias infecciosas estos datos demostrados en laboratorio con el hámster sirio (J. F. W. Chan et al., 2020). Un estudio realizado por Lednicky A et al ha demostrado que el virus viable del SARS-CoV-2 podría aislarse de muestras de aire recogidas hasta 4,8 m de distancia de los pacientes con COVID-19 con concentraciones virales estimadas de 6-74 TCID₅₀ unidades/L de aire, corroborando la hipótesis de que la diseminación en aerosol del SARS-CoV-2 puede servir como fuente de infección (Lednicky et al., 2020). Durante una conversación normal se pueden emitir grandes cantidades de partículas, con la mayoría de menos de 5 micras esto llevo a demostrar en un estudio que las partículas producidas en el tracto respiratorio humano representan un continuo de tamaños en lugar de una distinción aguda en gotas respiratorias (≥ 5 micras) o aerosoles en el aire (< 5 micras), la concentración de gotitas respiratorias y aerosoles en el aire que transportan el SARS-CoV-2 debe ser inversamente proporcional a la distancia del paciente de origen, llevando

a la conclusión que la propagación aérea de corto alcance debe ser la ruta predominante de transmisión del SARS-CoV-2 (Asadi et al., 2019). Otra forma de transmisión del SARS – CoV2 que también se ha demostrado es el contacto con superficies que se tocan con frecuencia, artículos compartidos y alimentos contaminados por gotitas respiratorias infecciosas, un estudio encontró que el 5% de las muestras ambientales cercanas al paciente contenían ARN del SARS-CoV-2 con una carga viral media de $9,2 \times 10^2$ copias/ml, con las tasas de contaminación más altas en los teléfonos móviles, pisos, barandillas de cama y salidas de escape de aire de los pacientes (V. W. M. Chan et al., 2020). Aun que han falta datos por investigar y confirmar, también se ha estudiado la infectividad del SARS-CoV-2, el estudio realizado por Shane Riddell y colaboradores demostró que la vida media de infectividad fue de 1,7 a 2,7 días a 20 °C, que se reduce a unas pocas horas a 40 °C, la carga viral más alta excretada por pacientes infecciosos, las partículas virales permanecieron viables hasta 28 días a 20 ° C en superficies comunes como vidrio, acero inoxidable y billetes de polímero (Riddell et al., 2020). Se han postulado otras vías de transmisión, como lo es la vía fecal-oral, y el contacto con varios fluidos corporales incluyendo orina, lágrimas y leche materna, así como la transmisión transplacentaria, sin embargo, dichas vías continúan en investigación (Fenizia et al., 2020; Vivanti et al., 2020).

2.5 Características epidemiológicas

Dentro de las características epidemiológicas se han realizado una gran diversidad de estudios sobre el período medio de incubación de la infección por SARS-CoV-2, en promedio dicho periodo fue de 4,0 a 5,2 días, y se ha informado de un período de incubación de más de 14 días, durante la etapa inicial de la pandemia, el intervalo serial medio fue de 4,0 a 7,5 días (Guan et al., 2020b). Dichos datos han ido cambiando durante la pandemia por las características epidemiológicas como lo son las variantes del SARS-CoV-2, la población estudiada y los métodos de detección.

Diversos factores han propiciado a la rápida propagación del COVID 19, una de estas es la presencia de transmisión asintomática y presintomática. Los casos asintomáticos o levemente sintomáticos constituyen el 30-60% de todos los pacientes infectados con SARS-CoV-2 (R. Yang et al., 2020). Las actividades sin mascarilla como comer, cantar, nadar y otras actividades físicas también han sido factor para la propagación de la pandemia por COVID 19 ya que son especialmente peligrosas en lugares interiores superpoblados con ventilación subóptima o superficies contaminadas que se tocan con frecuencia y que están mal desinfectadas, por lo tanto, los brotes se han reportado como grupos en hogares familiares, restaurantes, bares, mercados, locales religiosos, cruceros, transportistas, sitios de construcción, estudios de baile, escuelas, hogares de ancianos e instalaciones de atención médica (Li et al., 2020). La larga supervivencia ambiental del SARS-CoV-2, la alta proporción de pacientes asintomáticos o levemente sintomáticos, el pico de carga viral antes o en la presentación y, por lo tanto, su alta transmisibilidad justifica la propagación rápida de la pandemia por COVID 19.

2.6 Patogénesis

Desde el inicio de la pandemia se han realizado múltiples investigaciones para comprender la patogénesis del SARS-CoV2 con el fin de desarrollar nuevas estrategias para la prevención, detección y tratamiento de la enfermedad por COVID 19. Se ha visto en investigaciones que para ingresar a la célula huésped, SARS-CoV-2 reconoce a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) como puerta de entrada para establecer la infección, mismo receptor utilizado por SARS-CoV pero con una afinidad 10 a 20 veces mayor (Matheson & Lehner, 2020). Los ACE2 de membrana se encuentran ampliamente expresados en casi todos los tejidos como pulmón, corazón, riñón, vía biliar, hígado e intestino, estos son una proteína transmembrana responsable de la conversión de angiotensina I en angiotensina II, la que tiene un rol importante en la homeostasis y en la respuesta proinflamatoria, gracias a la expresión y distribución de los receptores ACE2 es que se puede regular el tropismo del virus a los distintos tejidos como también la patogenia (Matheson & Lehner, 2020). En el tejido pulmonar los ACE2 están expresados en las células alveolares tipo 2 y también están presentes en monocitos, macrófagos y células endoteliales lo cual explica las manifestaciones clínicas pulmonares, en el proceso de unión al receptor ACE2, SARS-CoV-2 utiliza la glicoproteína S, responsable de mediar dos procesos fundamentales en la infección a través de sus dos subunidades denominadas S1 y S2. La subunidad S1 se une al receptor ACE2 y la subunidad S2 determina la fusión permitiendo la entrada del virus por endocitosis, en este proceso además participa una proteasa transmembrana de la célula huésped que escinde la glicoproteína S poco después de unirse a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina (García-Salido, 2020; Matheson & Lehner, 2020).

Se ha planteado que la rápida replicación de SARS-CoV-2 en el tejido pulmonar inicia una potente respuesta inflamatoria con migración de linfocitos, principalmente por macrófagos, que inducen el daño intersticial y produciendo como consecuencia la alteración severa del intercambio gaseoso alveolo capilar (Pérez A et al., 2020). El descenso relativo de linfocitos en sangre periférica se ha descrito como un marcador indirecto de la inflamación pulmonar subyacente. En estos pacientes además se produce una respuesta desregulada de secreción de citoquinas lo que se manifiesta como un síndrome de hiperinflamación sistémica o también denominada tormenta de citoquinas, induciendo niveles aumentados de IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF, IP-10, MCP-1, MIP-1A y TNF- α . La elevación de citoquinas además produce daño microvascular, activación del sistema de coagulación, inhibición de la fibrinólisis con inducción de coagulación intravascular diseminada expresada en el aumento progresivo del dímero D, Troponina I y Fibrinógeno, estos fenómenos explicarían el síndrome de dificultad respiratoria aguda, la insuficiencia respiratoria y la falla orgánica múltiple, principales causas de muerte en pacientes con COVID-19 (Yonker et al., 2020). Con respecto a la respuesta serológica inducida por COVID-19, se ha descrito elevación de IgM a partir del día 9 desde el inicio

de los síntomas y desde el día 14 para IgG. La magnitud de la respuesta de anticuerpos neutralizantes parece estar correlacionada con la severidad de la enfermedad, siendo menor en individuos asintomáticos, los que además presentan una declinación más rápida. (Yonker et al., 2020). Hasta estos días las investigaciones sobre la respuesta inmunológica continúan arduamente para el desarrollo de nuevas y vacunas y mejoras de las que ya existen.

2.7 Manifestaciones clínicas.

El cuadro clínico por COVID-19 es principalmente síntomas respiratorios que puede manifestarse como síndrome agudo del tracto respiratorio superior o inferior de gravedad variable. Es más probable que el inicio de los síntomas de COVID-19 sea gradual a comparación de otros virus como el de la influenza. El paciente puede manifestarse con diseminación asintomática del virus, o un síndrome autolimitado de fiebre, fatiga, mialgia, artralgia, rinorrea, dolor de garganta y / o conjuntivitis en un extremo del espectro, pero también puede progresar a fiebre persistente, tos, hemoptisis, hipoxia silenciosa, malestar o dolor en el pecho, insuficiencia respiratoria o incluso insuficiencia multiorgánica (Ortiz-Brizuela, Villanueva-Reza, González-Lara, Tamez-Torres, Román-Montes, Díaz-Mejía, Pérez-García, Olivas-Martínez, Rajme-López, Martínez-Guerra, de-León-Cividanes, et al., 2020).

Un estudio de cohorte prospectivo realizado en México en el 2020 sobre las características clínicas de pacientes diagnosticados con covid-19 describieron que los síntomas predominantes en pacientes hospitalizados presentaron fiebre (93,6 %) tos (91,4 % frente a 80,7 %) de un total de 309 pacientes así como disnea (62,9 %) y malestar general (84,3 %) más y menos frecuentemente con rinorrea (31,4 %) conjuntivitis (17,9 %) y anosmia (64,3%) (Ortiz-Brizuela, Villanueva-Reza, González-Lara, Tamez-Torres, Román-Montes, Díaz-Mejía, Pérez-García, Olivas-Martínez, Rajme-López, Martínez-Guerra, de-León-Cividanes, et al., 2020).

Otras manifestaciones clínicas como el deterioro del olfato (hiposmia, anosmia y parosmia) o del gusto (disgeusia) se ha reconocido como trastornos quimio sensoriales importantes en COVID-19 e incluso se ha descrito como; la disfunción olfativa no conductora como la única manifestación(Chung et al., 2020; Richardson et al., 2020b). Otras manifestaciones extrapulmonares incluyen diarrea, linfopenia, trombocitopenia, función hepática y renal trastornada, rabdomiólisis, meningoencefalitis, accidente cerebrovascular, convulsiones, síndrome de Guillain-Barré, arritmia cardíaca o bloqueo cardíaco, pancreatitis, enfermedad de Kawasaki como vasculitis multisistémica, erupción cutánea o lesiones similares a los sabañones, tromboembolismo y tiroiditis aguda (Feldstein et al., 2020; Toscano et al., 2020).un estudio de seguimiento a los 6 meses después del inicio de los síntomas de COVID-19 mostró que más del 60% de estos pacientes tenían síntomas persistentes de fatiga o debilidad muscular, las dificultades

para dormir, la ansiedad o la depresión no fueron infrecuente (C. Huang et al., 2021). Las manifestaciones clínicas descritas son muy heterogéneas debido a la aparición de nuevas variantes, así como de la población estudiada por lo que continúan en desarrollo diversos estudios en la descripción de la sintomatología.

2.8 Diagnóstico

Uno de los temas pilares de investigación en la pandemia de COVID 19 para mejorar el pronóstico es el diagnóstico rápido pero preciso de la infección, seguido de un aislamiento oportuno y el tratamiento. Las pruebas moleculares son ahora el pilar del diagnóstico, complementadas por las pruebas de antígenos en el punto de atención (Ji et al., 2020). La prueba del aspirado nasofaríngeo, el hisopo nasofaríngeo o el hisopo de garganta son adecuados para la infección en etapa temprana, especialmente las infecciones asintomáticas o leves del tracto respiratorio superior ya que la carga viral en el tracto respiratorio es más alta en o poco después del inicio de los síntomas los pacientes con síntomas del tracto respiratorio inferior deben enviar esputo para mejorar la sensibilidad (Organización Mundial de la Salud, 2020). De acuerdo a los últimos estudios realizados el lavado bronco alveolar ha mostrado la tasa positiva más alta entre diferentes especímenes respiratorios sin embargo solo está indicado en aquellos con afectación grave del tracto respiratorio inferior cuando las muestras nasofaríngeas y de faringe son negativas (W. Wang et al., 2020).

Dentro de las pruebas moleculares la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) es la técnica más utilizada. Los objetivos moleculares potenciales para el SARS-CoV-2 incluyen proteínas estructurales (por ejemplo, S, E, helicasa (hel), N, M y regiones no estructurales como la región de la ARN polimerasa dependiente de ARN (Rdrp) (Mutesa et al., 2021). Actualmente no hay consenso sobre qué gen confiere el mejor rendimiento diagnóstico. Actualmente, se recomienda conservar un CoV relacionado con el SARS en murciélago y una región objetivo-específica del SARS-CoV-2 para mitigar el efecto de la mutación aleatoria o la deriva genética mientras se mantiene la especificidad (Mutesa et al., 2021)

Las pruebas de detección de antígenos se basan en que la proteína N de la estructura del SARS-CoV2 se expresa abundantemente y, por lo tanto, se usa ampliamente como objetivo para la prueba de antígeno COVID-19 (Zeng et al., 2020). La detección se logra mediante la captura de antígeno viral en muestras clínicas mediante anticuerpos monoclonales fijados en una membrana en inmunoensayos laterales colorimétricos, sin embargo, este ensayo se puede administrar como detección en puntos de atención primaria, en un entorno ambulatorio o incluso fuera del entorno de las áreas de salud, tiene una sensibilidad baja en comparación con los ensayos de RT-PCR, especialmente para muestras con baja carga viral (Zeng et al., 2020).

Las pruebas de detección de anticuerpos generalmente no son útiles para el manejo agudo, pero pueden ser usadas para el diagnóstico retrospectivo y el estudio de seroprevalencia para comprender la inmunidad colectiva (Krammer & Simon, 2020). La mediana de los tiempos de seroconversión después del inicio de los síntomas es de 11 días para los anticuerpos totales, 12 y 14 días para IgM e IgG respectivamente (Zhao et al., 2020). Después de 14 días, el 56-97% de los pacientes desarrollan IgM y el 91-100% de los pacientes desarrollan IgG, sin diferencias de tiempo significativas entre la respuesta IgM e IgG, la IgM alcanza su punto máximo alrededor de 3 semanas después del inicio de los síntomas y cae al nivel basal después del día 3 (O Murchu et al., 2021; Shu et al., 2020).

Los cultivos virales solo se utilizan para estudiar la infecciosidad del SARS-CoV-2 en muestras clínicas ya que solo puede demostrarse mediante ensayos de cultivo celular en instalaciones de nivel 3 de bioseguridad, estos los cultivos celulares son esenciales para la evaluación de posibles compuestos antivirales y vacunas (Stelzer-Braid et al., 2020).

Todas estas herramientas diagnosticas continúan en ardua investigación por diferentes instituciones con el fin de establecer un panorama más amplio y claro sobre la pandemia de COVID 19 y así poder obtener un gran beneficio para la humanidad.

2.9 Índice lactato albumina

Hasta el día de hoy la pandemia por COVID 19 continúa representado un problema de atención clínica a pesar de su dinámica epidemiológica y posterior a diversas alzas de los casos positivos, la patogénesis de la enfermedad ha llevado a que un número elevado de pacientes desarrollen sintomatología grave ya que es una enfermedad proinflamatoria conlleva a que los pacientes desarrollen cuadros de sepsis o incluso choque séptico. El pronóstico de los pacientes críticos es central en la rutina clínica, especialmente teniendo en cuenta su alta relevancia en la determinación de estrategias de terapia adicionales y el aumento del riesgo de muerte incluso después del alta hospitalaria (Kaplan & Angus, 2003) .

Centrándose el pronóstico a corto y largo plazo de los pacientes críticos se han desarrollado múltiples sistemas de puntuación predictiva para evaluar objetivamente el pronóstico y la mortalidad en pacientes críticos como en la sepsis o en el choque séptico; todos han mostrado resultados variables tanto en sensibilidad como en especificidad (Minne et al., 2008;).

Derivado de lo anterior se han realizado investigaciones sobre la patogénesis de los estados de sepsis de los pacientes, se ha encontrado que como resultado de la baja saturación de oxígeno y suministro inadecuado de oxígeno a los tejidos se lleva a cabo un metabolismo anaeróbico y, en consecuencia, aumento en la producción de lactato (Gibot, 2012). En la práctica clínica actual, los niveles de lactato se utilizan

habitualmente para detectar la hipoxia tisular; sin embargo, el aumento de los niveles de lactato refleja algo más que este aspecto. El hallazgo de hiperlactatemia en pacientes con perfusión tisular normal y suministro de oxígeno sugiere adicionalmente que una sobreestimulación de la bomba Na-K-ATPasa conduce a un aumento de la producción de lactato en pacientes sépticos similar a la hipopotasemia (James et al., 1999). Diversos estudios han demostrado que los niveles de lactato son un parámetro confiable en el diagnóstico, la evaluación de la terapia y el pronóstico en los pacientes críticamente enfermos que cursan con un estado de choque (Mikkelsen et al., 2009; Weil & Afifi, 1970)

Los niveles de albúmina también reflejan la gravedad de la inflamación, ya que la albúmina es una proteína reactiva en fase aguda. Los estudios han demostrado que la albúmina podría servir como un parámetro adicional para la mortalidad y el pronóstico en pacientes críticos (Domínguez de Villota et al., 1980). Dado que la hipoalbuminemia también es un hallazgo frecuente en las enfermedades crónicas, los datos estudiados en la sepsis sugirieron que la hipoalbuminemia está relacionada con la infección y mostraron que la albúmina puede servir como un parámetro de riesgo independiente (Artero et al., 2010). El análisis de los niveles séricos de albúmina después de la bacteriemia y la infección, los niveles séricos de albúmina mostraron una disminución aguda como resultado de la infección, correlacionándose nuevamente con el mal pronóstico (Magnussen et al., 2016).

Como cada uno de los dos parámetros, lactato y albumina, predice la mortalidad de forma independiente, una combinación de ambos estaba destinada a aumentar aún más el valor predictivo. Se encontraron dos estudios que investigaron este campo. Uno se centró en pacientes pediátricos y el otro en el síndrome de disfunción multiorgánica (MODS) y la mortalidad en 54 pacientes con sepsis grave y shock séptico. Ambos estudios muestran una asociación significativa entre la relación lactato/albumina sérica y la mortalidad (B. Wang et al., 2015a)

Otro estudio publicado en 2017 por Lichtenauer M. y colaboradores en 348 pacientes sépticos ingresados al área de cuidados intensivos, sugieren que la relación lactato/albumina se asocia independientemente con la mortalidad de estos pacientes. Un aumento de la relación lactato/albumina se asoció con el desarrollo de insuficiencia orgánica. Con un valor de corte de 0,15, la relación lactato/albumina ofreció una buena sensibilidad diagnóstica, especificidad y valor predictivo positivo y negativo para la disfunción multiorgánica y la mortalidad en estos pacientes (Lichtenauer et al., 2017). En un estudio realizado por Biao Wang et al, evaluaron la asociación de lactato/albumina en el pronóstico de falla orgánica múltiple y mortalidad en pacientes con sepsis y shock séptico encontrando con el valor de corte de 1,735, la relación lactato/albumina ofreció una buena sensibilidad diagnóstica, especificidad, y valor predictivo positivo y negativo para falla orgánica múltiple y mortalidad en esos pacientes (B. Wang et al., 2015b).

A pesar de la emergencia sanitaria que se vive en el mundo, diversas instituciones continúan con la búsqueda de nuevas herramientas para el beneficio de los pacientes como lo es un estudio realizado en Turquía en donde se investigó el papel pronóstico del índice lactato albumina el día de la admisión en la UCI en pacientes en estado crítico, pacientes enfermos de COVID-19, el principal resultado que este estudio ha demostrado es que el índice lactato albumina con un valor $>0,60$ se asoció con un tiempo de supervivencia más corto y tuvo un mejor rendimiento pronóstico para predecir la mortalidad a los 30 días en pacientes con COVID-19 en estado crítico (Gok et al., 2021)

III. Planteamiento del problema y pregunta de investigación

Derivado de la gravedad de la pandemia por la enfermedad por COVID-19; causada por el SARS-CoV-2; se han obtenido grandes avances en la investigación básica y clínica de dicha enfermedad sin embargo la pandemia continua hasta nuestros días, que de acuerdo con los reportes de la organización mundial de la salud continúa siendo de las primeras causas de mortalidad y morbilidad a nivel mundial.

Las características de esta nueva enfermedad la cual es altamente contagiosa y letal han llevado a que diferentes organizaciones establezcan medidas extraordinarias alrededor del mundo como lo ha sido la declaración del estado de emergencia así como medidas de aislamiento de la misma forma los sistemas de asistencia médica han adoptado medidas para la atención de las personas con esta afección sin embargo se han visto superados, por lo que a nivel mundial existe un incremento acelerado en la investigación sobre los eventos relacionados de la enfermedad por COVID 19 en busca de resultados favorables para la humanidad.

Si bien, a casi 2 años de pandemia de COVID 19, aún se desconoce una cura para la infección de esta novedosa enfermedad, se han realizado diversos estudios analizando diversos métodos diagnósticos, terapéuticos, así como de herramientas pronosticas que ayuden a mejorar el desenlace de estos pacientes; el uso del índice lactato albumina se ha empleado como marcador de mortalidad en pacientes críticamente enfermos como lo es en la sepsis y en el choque séptico, ya que se ha demostrado que esta patología tiene un componente inflamatorio por lo que puede ser usado en contexto de pacientes con COVID 19. con el fin de aportar a la discusión científica, nace la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la utilidad del índice lactato albumina como predictor de mortalidad a 7 días en los pacientes con COVID 19?

IV. Justificación

Hasta este momento la pandemia por COVID 19 ha provocado más de 5.5 millones de muertes en todo el mundo a pesar de la implementación de diversas medidas sanitarias y herramientas que ayuden a determinar el pronóstico de los pacientes afectados, con los grandes avances y el aporte a la investigación clínica se han estudiado escalas e índices que orienten al desenlace de esta patología, así como su utilidad de dichas herramientas en el contexto de pacientes afectados por COVID 19

El uso de lactato, así como de la albumina se han estudiado como marcadores pronósticos de mortalidad en pacientes críticamente enfermos sin embargo se han realizado por separado demostrando diversos grados de sensibilidad y especificidad. Existen diversos estudios que han evaluado el índice lactato albumina como predictor de mortalidad en pacientes con COVID 19, por lo que con el apoyo de una química sanguínea de fácil acceso y de bajo costo, la población atendida podría verse beneficiado al mejorar la confiabilidad en el uso del índice lactato albumina como predictor de mortalidad en pacientes con COVID 19.

V. Hipótesis

Hipótesis.

Valores del índice lactato albumina >0.6 se relacionan con un incremento en la mortalidad en los pacientes con COVID 19.

Hipótesis nula.

No existe relación del incremento de los valores del índice lactato albumina con la mortalidad en los pacientes con COVID 19.

Hipótesis Alternativa.

El índice lactato albumina presenta un mejor desempeño pronóstico de la mortalidad frente al índice PCR Albumina en los pacientes con infección confirmada por SARS CoV2.

VI. Objetivos

6.1 Objetivo general

- a. Emplear el índice lactato albumina como predictor de mortalidad a 7 días en los pacientes con COVID 19 del servicio de urgencias del Hospital General Dr. Enrique Cabrera de la Ciudad de México.

6.2 Objetivo específico.

- Describir las comorbilidades más frecuentemente observadas en la población analizada.
- Reportar las diferencias observadas en el índice lactato albumina de acuerdo con el sexo de la población usuaria del Hospital General Dr. Enrique Cabrera.
- Asociar el índice lactato albumina con el requerimiento de ventilación mecánica de los pacientes ingresados al servicio de urgencias.
- Comparar la capacidad predictiva del índice lactato albumina frente al índice PCR/Albumina como predictor de mortalidad en los pacientes con COVID 19.
- Proponer una estratificación del riesgo de mortalidad con relación al índice lactato albumina en pacientes con COVID 19

VII. Metodología

7.1 Tipo de estudio

De acuerdo diseño arquitectónico del presente trabajo de investigación se propone realizar un estudio de evaluación de prueba diagnóstica en el cual se consideran los siguientes aspectos dentro de su diseño:

- a) Estado basal. Pacientes con enfermedad por SARS CoV2 confirmada por RT PCR.
- b) Maniobra a comparar: Valores por arriba del punto de corte versus menores al punto de corte del índice Lactato albumina.
- c) Desenlace: Mortalidad a 7 días, analizada mediante sensibilidad, especificidad y área por debajo de la curva.

De acuerdo con su diseño metodológico se propone en un estudio de tipo observacional, descriptivo, transversal de tipo retrospectivo.

7.2 Población de estudio

Se realizó durante los meses de abril a junio de 2020 en el Hospital General Dr. Enrique Cabrera perteneciente a la red de Hospitales de la secretaria de Salud de la Ciudad de México, el protocolo original del cual se desprende el presente trabajo y otros más fue aprobado por el comité de bioética de la Secretaria de Salud de la Ciudad de México.

Se incluyeron a los pacientes que presentaron prueba positiva de tipo RT-PCR al ingreso a urgencias, que fueran mayores a 18 años, de ambos sexos. Se excluyeron aquellos pacientes en quienes no se contaba con expedientes completos, o no fueron posibles de encontrar tales registros en el Sistema de Administración Médica e Información Hospitalaria usado en dicha unidad. Se registraron diversos datos de los pacientes, tanto demográficos como bioquímicos y citológicos.

El índice lactato albumina se construyó de la relación de la concentración sérica de lactato sobre la concentración sérica de albumina, los cuales se expresan en unidades sin medida.

7.3 Muestra

Se realizará un muestreo no probabilístico en base al censo de pacientes que ingresan al servicio de Urgencias del Hospital Dr. Enrique Cabrera.

7.4 Variables

VARIABLE/ CONSTRUCTO (Índice- indicador/categoría- criterio)	TIPO	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	CALIFICACIÓN
Edad	Escalar	Tiempo cronológico de vida cumplido al momento de su ingreso al servicio de urgencias.	Ordinal	1,2,3...90,91,92...
Sexo	Cualitativa	Condición orgánica que distingue a lo masculino de lo femenino	Nominal	Masculino, femenino

Enfermedades crónicas preexistentes	Cualitativa	Enfermedades que presentan los pacientes previos a su ingreso que pueden alterar el curso de la enfermedad.	Nominal	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, Diabetes, Hipertensión Arterial Sistémica, Obesidad, Enfermedad Coronaria, Enfermedad Vascular Cerebral, Enfermedad renal Crónica, Oncológicas, Inmunodeficiencias.
Lactato	Escalar	Concentración de lactato en sangre arterial	Ordinaria	1.1, 1.2, 1.3, etc. (mmol/L)
SpO2	Escalar	Saturación de oxígeno capilar periférico.	Ordinaria	89,90,91,92,93,94, etc. (%)
Fio2	Escalar	Fracción inspirada de oxígeno.	Ordinaria	21,22, 23, 24, 25, 26, 27... Etc. (%)
Leucocitos	Escalar	Cantidad de leucocitos en un microlitro de sangre.	Ordinaria	4.5, 4.6, 4.7, 4.8, etc. ($10^3/\mu\text{L}$)
Neutrófilos	Escalar	Cantidad de neutrófilos en un microlitro de sangre.	Ordinaria	1.8, 1.9, 2, 2.1, etc. ($10^3/\mu\text{L}$)
Linfocitos	Escalar	Cantidad de linfocitos en un microlitro de sangre.	Ordinaria	1, 1.2, 1.3, 1.4, etc. ($10^3/\mu\text{L}$)
Plaquetas	Escalar	Cantidad de plaquetas en un microlitro de sangre	Ordinaria	150, 151, 152, etc. ($10^3/\mu\text{L}$)
Glucosa	Escalar	Concentración de glucosa en un decilitro de sangre	Ordinaria	60, 61, 62, 64, 65, etc. (mg/dl)
Urea	Escalar	Concentración de urea en un decilitro de sangre.	Ordinaria	30, 31, 32, 33, 34, 35, etc. (mg/dl)
Nitrógeno ureico	Escalar	Concentración de nitrógeno ureico en un decilitro de sangre	Ordinaria	10, 11, 12, 13, 14, 15, etc. (mg/dl)
Creatinina	Escalar	Concentración de creatinina en un decilitro de sangre.	Ordinaria	0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, etc. (mg/dl)
Albumina	Escalar	Concentración de albumina en un decilitro de sangre.	Ordinaria	3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, etc. (g/dl)
Deshidrogenasa láctica	Escalar	Concentración de deshidrogenasa láctica en un litro de sangre.	Ordinaria	300, 301, 302, 303, 304, 305, etc. (UI/l)
Proteína C reactiva	Escalar	Concentración de Proteína C reactiva en un litro de sangre.	Ordinaria	2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, etc. (mg/L)
Motivo de egreso	Cualitativa	Circunstancias del estado clínico del paciente durante su estancia en UCI que conlleven a su egreso del hospital	Nominal dicotómica	Alta domicilio. Defunción.
Requerimiento de ventilación mecánica	Cualitativa	El paciente requirió algún tipo de ventilación mecánica.	Nominal dicotómica	Si / no

7.5 Mediciones e instrumento de medición

Se realizó un instrumento diseñado ex profeso para la recolección de datos en la Suite de Google Forms, en el cual posteriormente se recopilará la información en una base de datos de Excel, para su optimización y su posterior análisis estadístico en JASP 0.9.2, JAMOVİ 2.2.5 y GraphPad 7.0.

7.6 Análisis estadístico de los datos

Para el análisis estadístico se utilizaron medias, desviación estándar, frecuencias absolutas y relativas para el análisis descriptivo, mientras que para el análisis inferencial se utilizaron pruebas no paramétricas como U de Mann Whitney para la comparación de medias de acuerdo a las características de distribución y varianza de la población.

La capacidad diagnóstica del índice inflamación inmunidad sistémica se evaluó mediante la aplicación de curvas de características de receptor-operador (ROC), cuantificándose la capacidad predictiva de estas pruebas mediante el área por debajo de la curva (AUC), asociado a sus correspondientes intervalos de confianza del 95% y estableciéndose un punto de corte con relación a la mejor capacidad predictiva posible mediante el cálculo de sensibilidad y especificidad.

La relación del índice lactato albumina con el pronóstico de los pacientes hospitalizados fue cuantificada mediante curvas de supervivencia de Kaplan Meier, comparándose ambas curvas mediante el estadístico de logrank, se cuantificaron las asociaciones medidas con la función Hazard ratio, con su correspondiente intervalo de confianza del 95%. Los análisis fueron realizados a través del software estadísticos de JASP 0.9.2 optimizado para MacOS (OpenSource auspiciado por la Universidad de Ámsterdam), y el software estadístico Graphpad Prism 9.0.2 optimizado para MacOS.

VIII. Implicaciones éticas

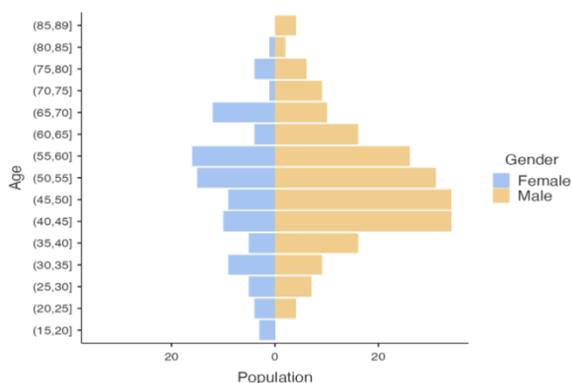
El presente estudio entra dentro de la clasificación de investigación con riesgo menor al mínimo de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación, título segundo, capítulo primero, artículo 17 numeral I (Cámara de diputados del H Congreso de la Unión, 2014)

Así mismo esta investigación no contraviene a los principios bioéticos estipulados en la declaración de Helsinki de la World Medical Association (W.M.A, 2001)

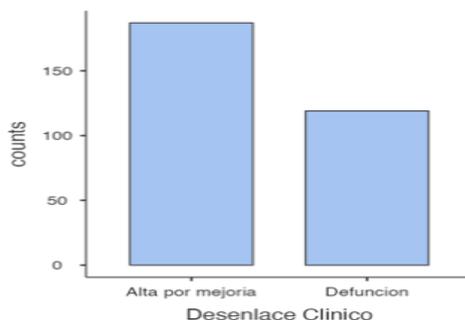
Así mismo toda la información vertida en el instrumento de recolección de datos se hará bajo los principios de confidencialidad. Todos los datos personales de los pacientes incluidos se manejarán bajo un número de identificación y se evitara la identificación de los pacientes por su nombre.

IX. Resultados

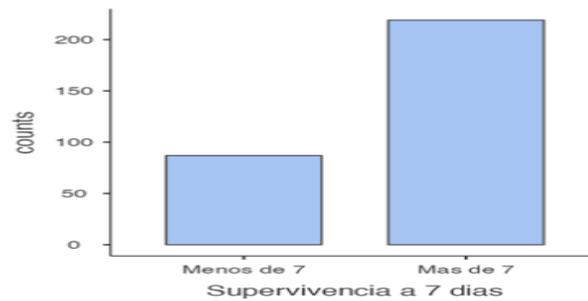
Se realizo el análisis de 306 expedientes clínicos del Sistema de Administración Medica e Información Hospitalaria (SAMIH) del Hospital General Dr. Enrique Cabrera encontrando los siguientes resultados. El sexo predominante fue el masculino en un 68%, con una edad promedio de 51.2 años (± 14 , mínimo 18, máximo 89) (Grafica 1), el 61.1% se tuvo egreso por mejoría mientras que el 38.9% falleció durante su estancia hospitalaria (grafica 2), el seguimiento general de los pacientes se dio a el punto de corte de 7 días, encontrando que el 28.4% fallecieron a menos de 7 días y el 71.6% sobrevivió pasado este punto de corte (grafica 3),



Grafica 1 Comparación de afección por sexo y edad en pacientes diagnosticados con COVID 19

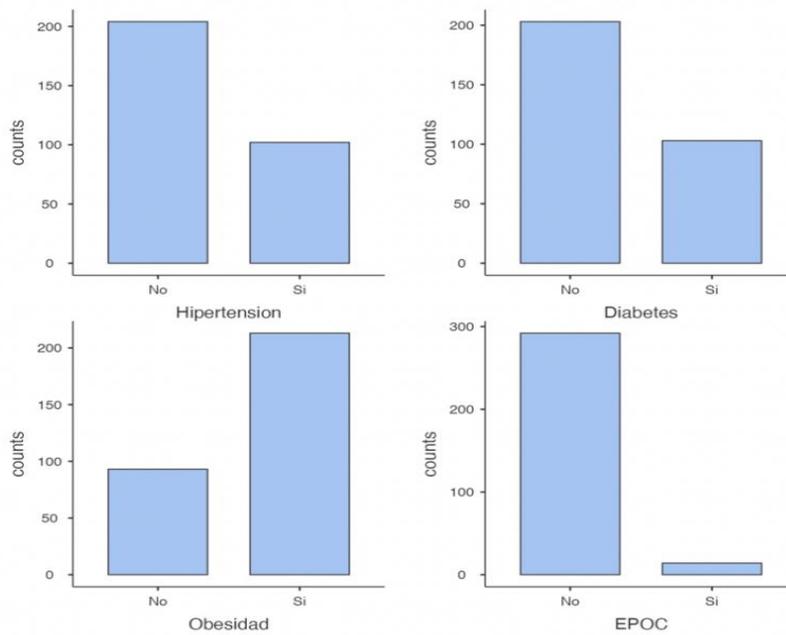


Grafica 2 Diferencia entre pacientes egresados por mejoría vs los pacientes fallecidos.

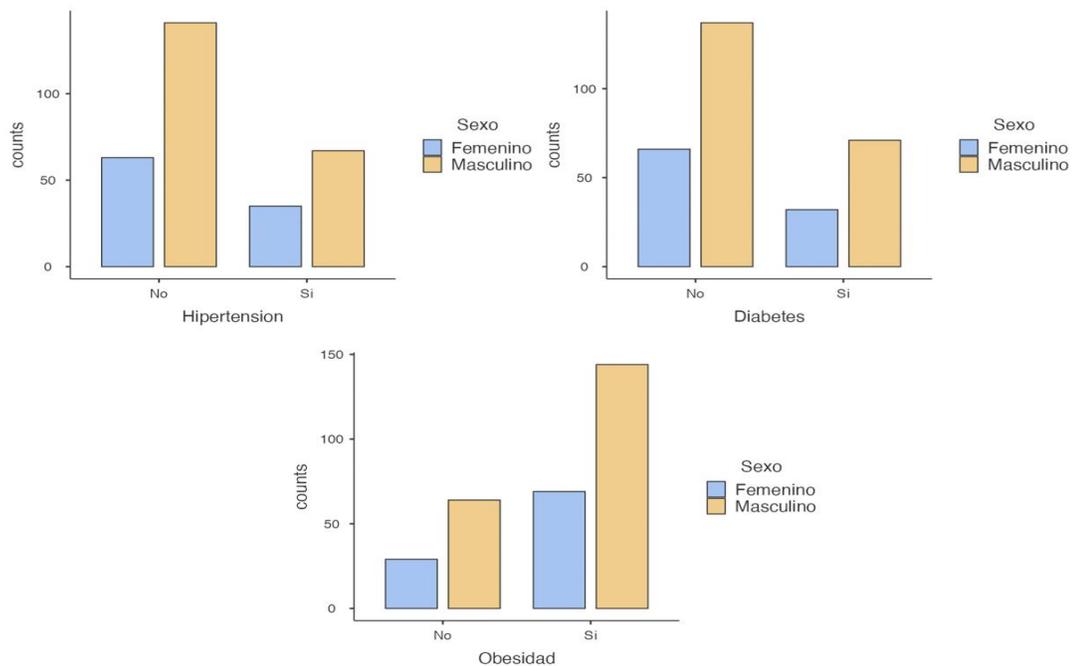


Grafica 3 Comparación de supervivencia a 7 días

Dentro de las comorbilidades observadas en la población analizada se encontró que un 33.7% (n=103) de la población contaba con el diagnóstico de Diabetes tipo 2, un 33.3% (n=102) contaban con el diagnóstico de Hipertensión Arterial Sistémica sin embargo el 69.6% (n=213) de la población contaba con el diagnóstico de obesidad en algunos de sus grados, el 4.6% (n=14) reporto contar con diagnóstico previo de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, y menos del 1% se reportó con otras condiciones como inmunodeficiencias, padecimientos oncológicos, enfermedades renales o enfermedades autoinmunes (grafica 4). De acuerdo al sexo, el 11.43 de las mujeres padecían de Hipertensión Arterial Sistémica frente al 21.89% de los hombres, con el diagnóstico de diabetes tipo 2 el 23.20% de la población fueron hombres, mientras el 10.45 mujeres, pero llama la atención que el 47% de los hombres presentaron algún grado de obesidad, frente al 22.54% de las mujeres (grafica 5).

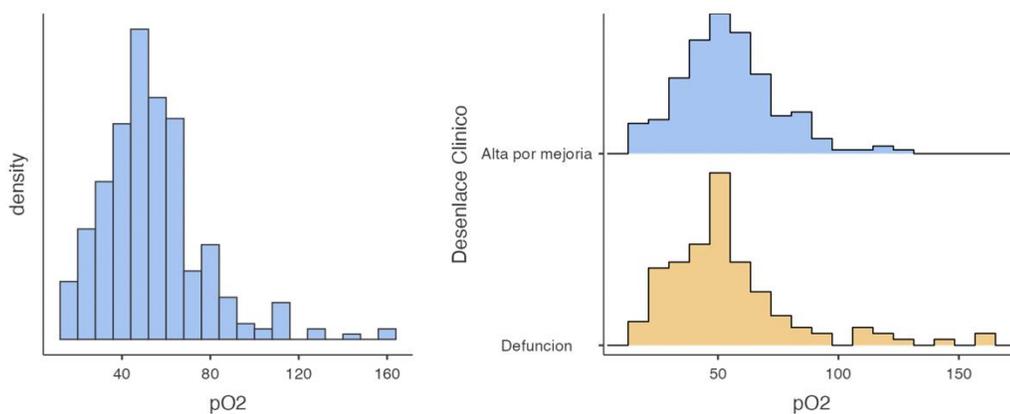


Grafica 4 Proporción de otras enfermedades vistas en la población estudiada

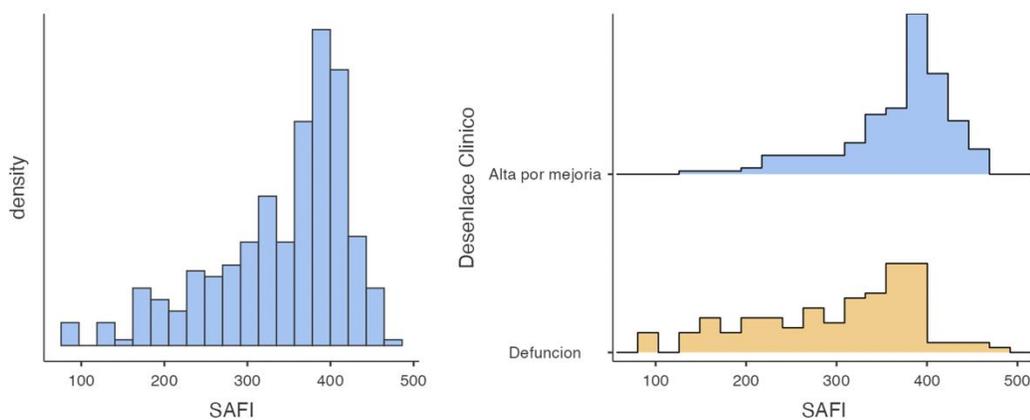


Grafica 5 Diferencia de comorbilidades estudiadas comparadas entre hombres y mujeres

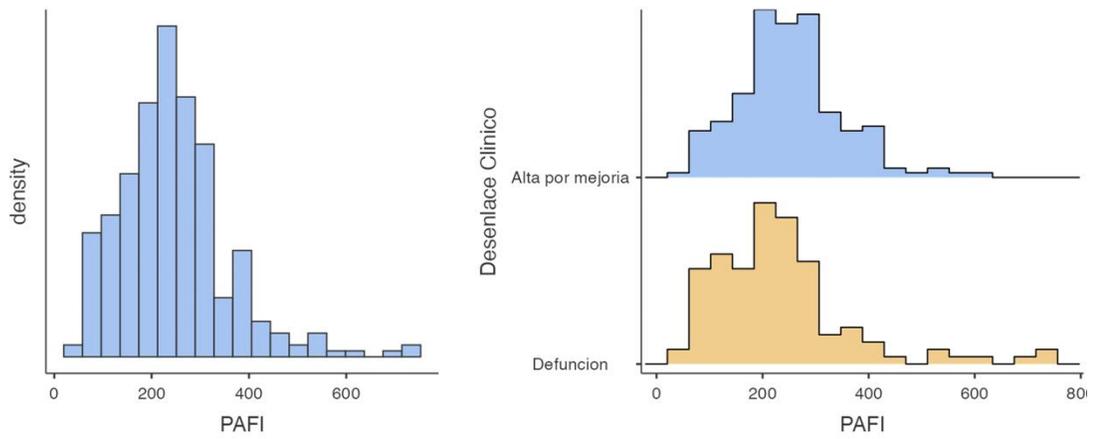
Se realizó el análisis de diversas variables tanto gasométricas, citométrico y séricas para obtener algunas características de la población analizada encontrando los siguientes puntos importantes. En tanto a la presión arterial de oxígeno se encontró en promedio 54.3 mmHg (\pm 23.1), con diferencias de 54.193 vs 54.471 entre los grupos de pacientes recuperados frente a los fallecidos ($p=0.252$) (grafica 6). En tanto a la relación Saturación parcial de Oxígeno/Fracción Inspirada de Oxígeno en el promedio general fue de 367 (\pm 80.123), con diferencias notables entre los grupos de pacientes recuperados (366.31 vs 299.067 $p<0.001$) (grafica 7), en tanto a la relación Presión Arterial de Oxígeno/Fracción Inspirada de Oxígeno se encontró en promedio de 244.621 (\pm 113.26), mientras que si bien los pacientes fallecidos presentaron menor promedio con 234.118 vs 251.305 reportado en los supervivientes ($p=0.011$) (grafica 8). En una de las variables que componen el índice estudiado en este trabajo los niveles séricos de lactato fueron de 2.2 mmol/L (\pm 1.69) en la población general, observándose diferencias notables entre el grupo de pacientes recuperados versus los fallecidos con 1.861 mmol/L versus 2.732 mmol/L respectivamente, con diferencias estadísticamente significativas ($p<0.001$) (grafica 9). En cuanto a las variables citométrico se encontró presencia un valor de 10.496×10^3 (\pm 5.08) de leucocitos en la población en general, con tendencia a la leucocitosis en los pacientes con resultados fatídicos (12.518) frente a 9,21 reportado en los pacientes recuperados ($p<0.001$) (grafica 10), de la misma manera los subgrupos de neutrófilos se encontró con 8.966×10^3 en la población general, con mayor número de estas poblaciones celulares en el grupo de fallecidos (11.049 vs 7.643) ($p<0.001$) (grafica 11), mientras que las poblaciones linfocitarias si bien tienden a mostrar tendencia a la baja estas no son tan marcadas al presentar una cifra de linfocitos de 0.957 (\pm 0.648) para la población general, con una leve diferencia entre los grupos de recuperados frente a los fallecidos de 0.988 vs 0.907 ($P=0.004$) (grafica 12). Y en los niveles séricos de Proteína C reactiva se encontró en promedio en la población analizada una cifra de 21.052 (\pm 10.731mg/dL, con diferencias estadísticamente significativas entre los grupos analizados con 18.546 mg/dL frente a 24.99 mg/dL de los pacientes acaecidos durante el transcurso de la enfermedad ($p<0.001$) (grafica 13), todos los datos anteriormente expresados se recogen en la tabla 1.



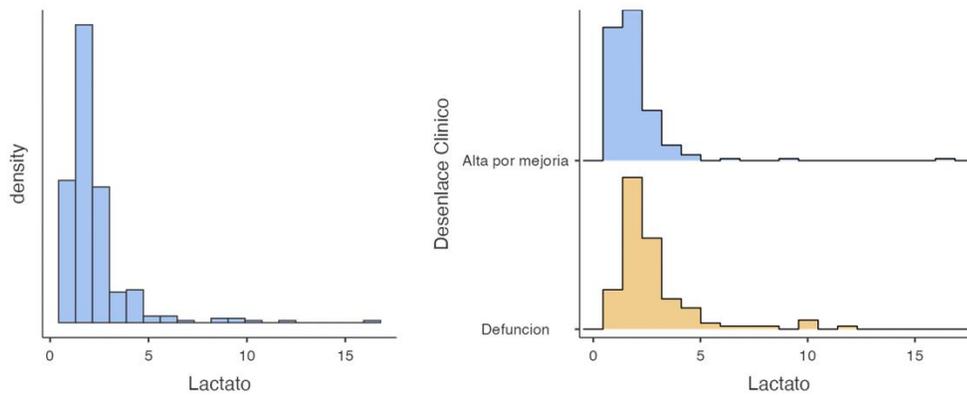
Grafica 6 Comparación de pacientes egresados por mejoría vs pacientes que fallecieron



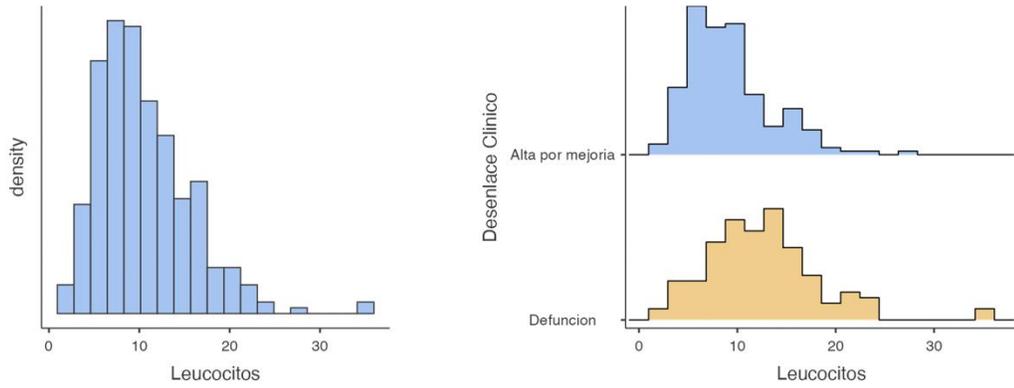
Grafica 7 Relación de la saturación parcial de Oxígeno/Fracción Inspirada de Oxígeno (SAFI) entre los pacientes recuperados y pacientes fallecidos.



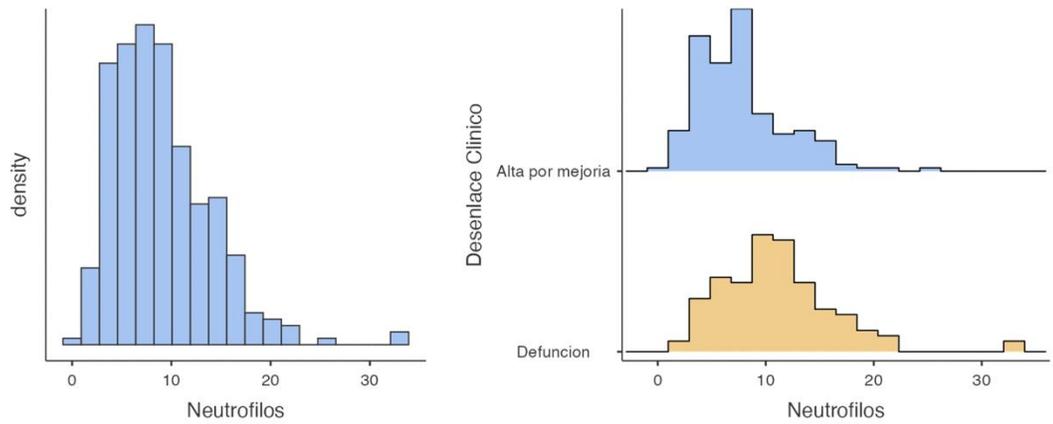
Grafica 8 Relación de la presión arterial de Oxígeno/Fracción Inspirada de Oxígeno entre pacientes recuperados y pacientes fallecidos



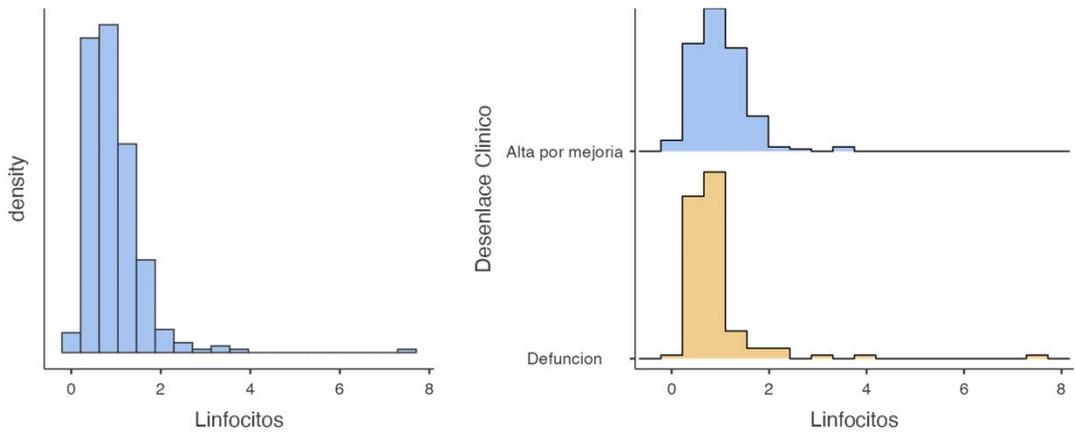
Grafica 9 Diferencia de valores de lactato entre pacientes egresados por mejoría vs los fallecidos.



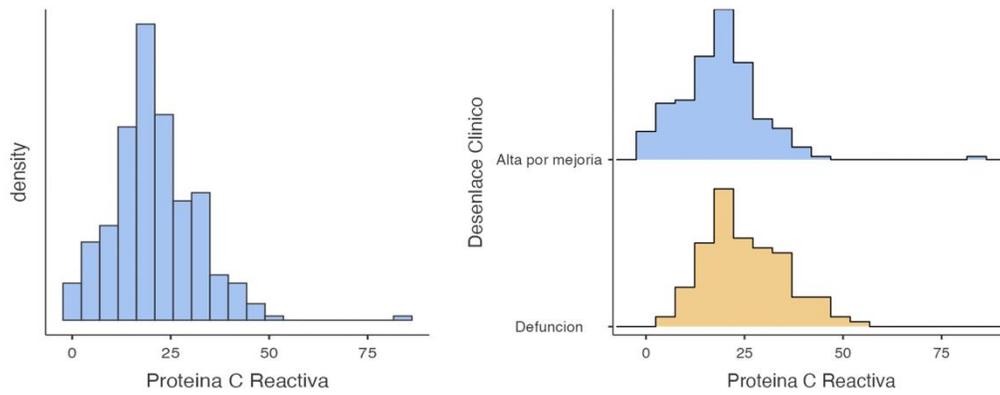
Grafica 10 Diferencia de valores entre pacientes egresados por mejoría contra los pacientes finados.



Grafica 11 Diferencia de valores de neutrófilos en pacientes egresados por mejoría versus los fallecidos.



Grafica 12 Diferencia de valores de linfocitos en pacientes egresados por mejoría versus los fallecidos.



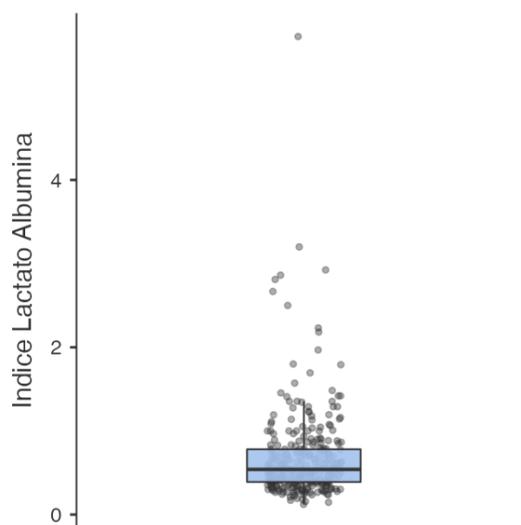
Grafica 13 Diferencia de valores de proteína C reactiva en pacientes egresados por mejoría versus los fallecidos.

Tabla 1. Variables paraclínicas de la población analizada				
Variable		Promedio	Desviación Estandar	p
pO ₂	General	54.301	23.116	0.252
	Alta por mejoría	54.193	14	
	Defunción	54.471	17	
SAFI	General	340.16	80.123	<0.001
	Alta por mejoría	366.31	129	
	Defunción	299.067	87	
PAFI	General	244.621	113.263	0.011
	Alta por mejoría	251.305	61	
	Defunción	234.118	57	
HCO ₃	General	19.155	4.378	0.102
	Alta por mejoría	19.544	2.6	
	Defunción	18.543	3.9	
Lactato	General	2.2	1.69	<0.001
	Alta por mejoría	1.861	0.5	
	Defunción	2.732	0.6	
Leucocitos	General	10.496	5.08	<0.001
	Alta por mejoría	9.21	1.8	
	Defunción	12.518	1.8	
Neutrófilos	General	8.968	4.957	<0.001
	Alta por mejoría	7.643	0.1	
	Defunción	11.049	1.1	
Linfocitos	General	0.957	0.648	0.004
	Alta por mejoría	0.988	0.1	
	Defunción	0.907	0.2	
Proteína C Reactiva	General	21.052	10.731	<0.001
	Alta por mejoría	18.546	0.5	
	Defunción	24.99	6.03	

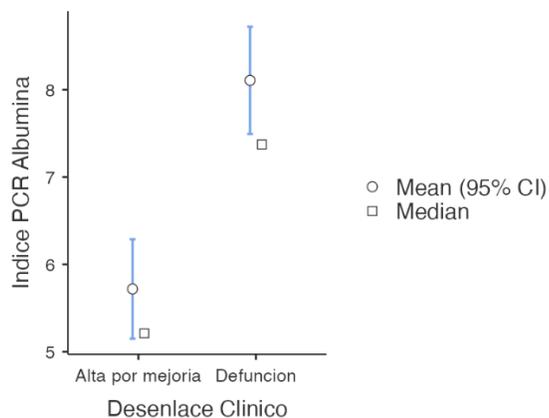
X. Análisis de resultados

Se realizó el análisis del índice construido el cual en promedio fue de 0.687, con una Desviación estándar de 0.541, con un mínimo observado de 0.122 y un valor máximo de 5.71, con un rango intercuartílico de 0.39-0.781 (gráfica 14). En el análisis con relación a la mortalidad observada se encontraron diferencias significativas con 0.562 para los

pacientes recuperados, con una notable elevación para los fallecidos de 0.882 ($p < 0.001$) (grafica 15).



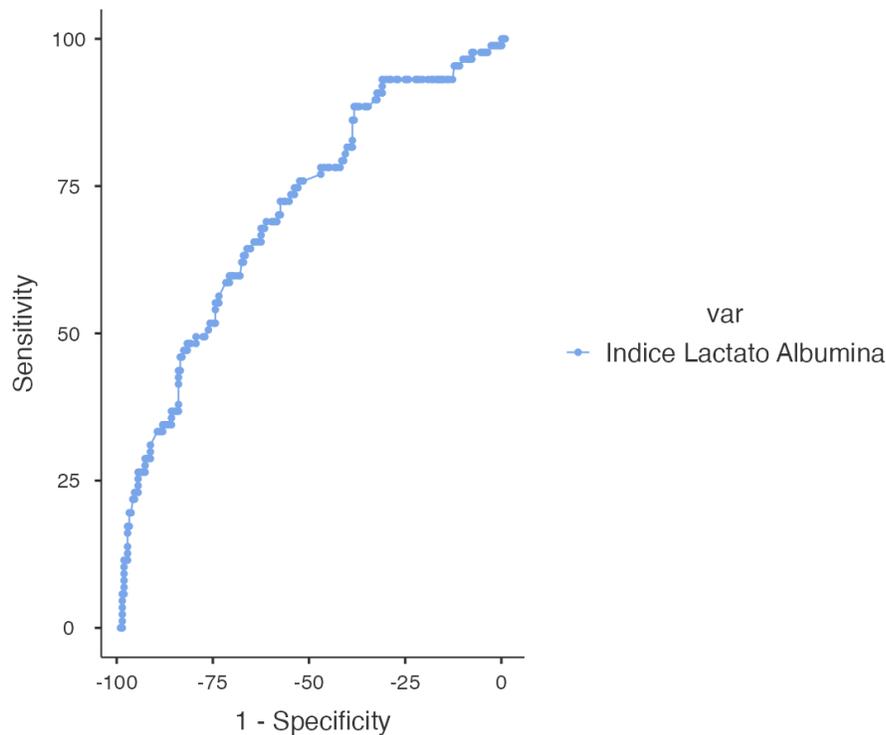
Grafica 14 Relación del índice lactato albumina entre pacientes recuperados entre los fallecidos



Grafica 15 Relación de valores del índice lactato/albumina en pacientes egresados por mejoría vs los pacientes fallecidos.

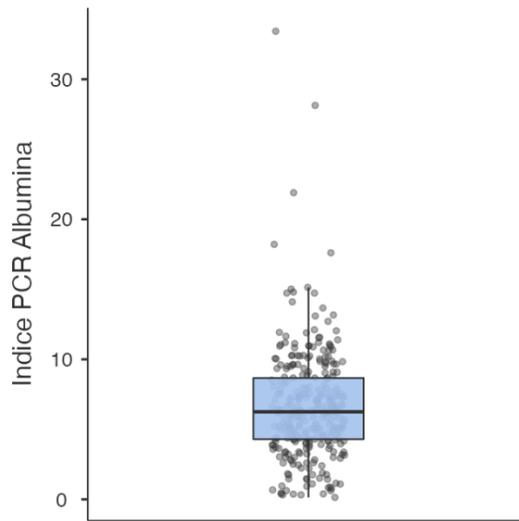
A partir de los datos anteriormente analizados se construyeron curvas ROC (receiver operation característica curve) inicialmente para el índice Lactato albumina, el análisis

completo de esta se encuentra en el anexo 1, encontrando que el valor que muestra mejor sensibilidad y especificidad para este valor es el de 0.6 con una sensibilidad de 65.52%, especificidad de 65.3%, con un valor predictivo positivo de 43.54% y un valor predictivo negativo de 82.66%, con un área por debajo de la curva de 0.711 (grafica 16).

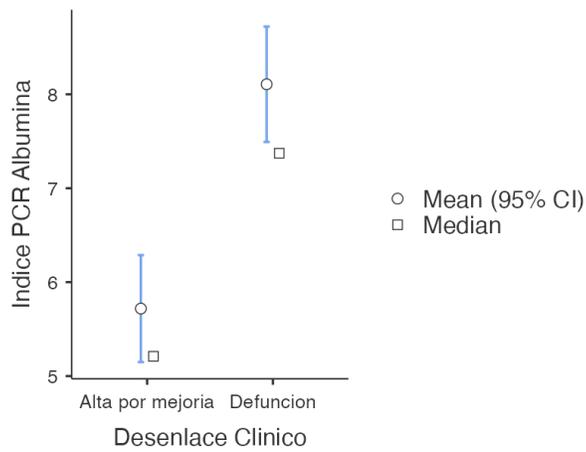


Grafica 16 Sensibilidad y especificidad obtenido del índice lactato/albumina

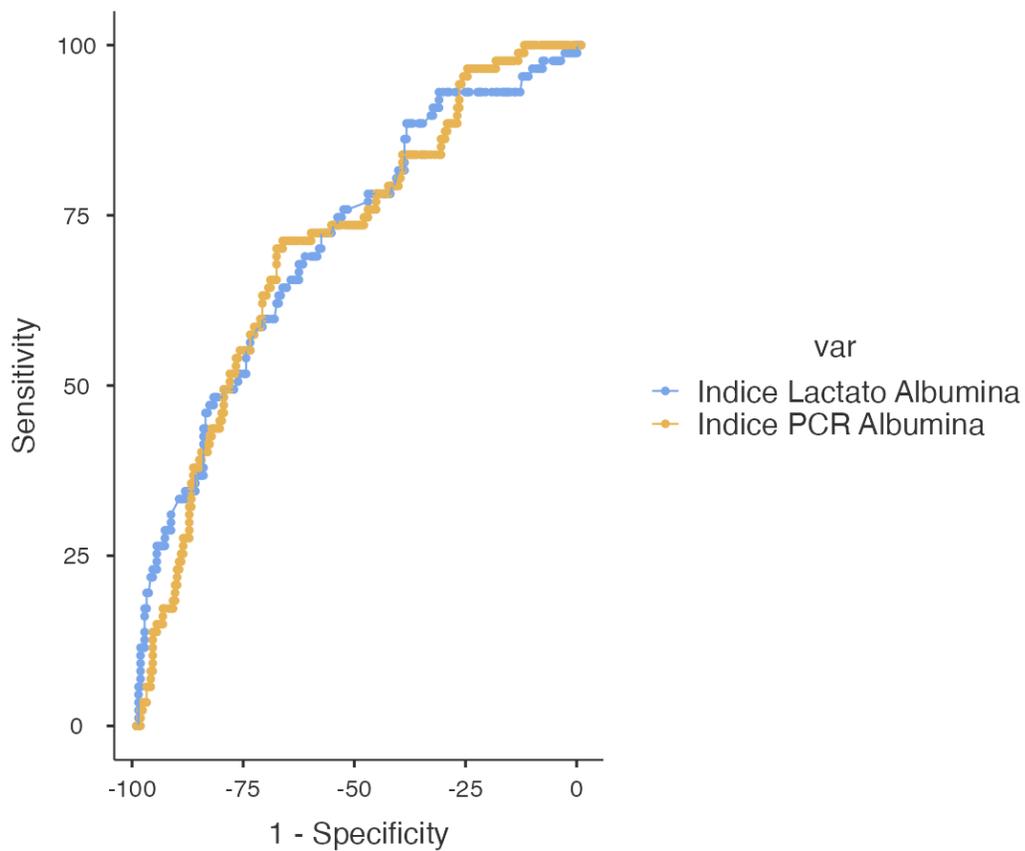
Dentro de los objetivos específicos de este trabajo se propuso la comparación del índice lactato/albumina frente al de proteína C reactiva/albumina como predictores de mortalidad a 7 días encontrando que el valor promedio del índice PCR/Albumina fue de 6.65, con un valor mínimo observado de 0.139 y un máximo de 33.4, con un rango intercuartílico de 4.3-8.67 (grafica 17), con diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de supervivientes con respecto a los fallecidos de 5.72 vs 8.11 respectivamente ($p < 0.001$) (grafica 18). Mientras que en el análisis mediante curvas de ROC se encontró que valores por arriba de 6.7 muestran una sensibilidad de 70.11%, especificidad de 68.49%, valor predictivo positivo 46.56%, valor predictivo negativo 85.14%, con un área por debajo de la curva de 0.705, que al compararlo con el índice propuesto en este trabajo se observa con un mejor comportamiento estadístico en esta prueba como se muestra en la gráfica 19.



Grafica 17 Análisis de índice lactato / albumina con datos obtenidos del SAMIH 2020.

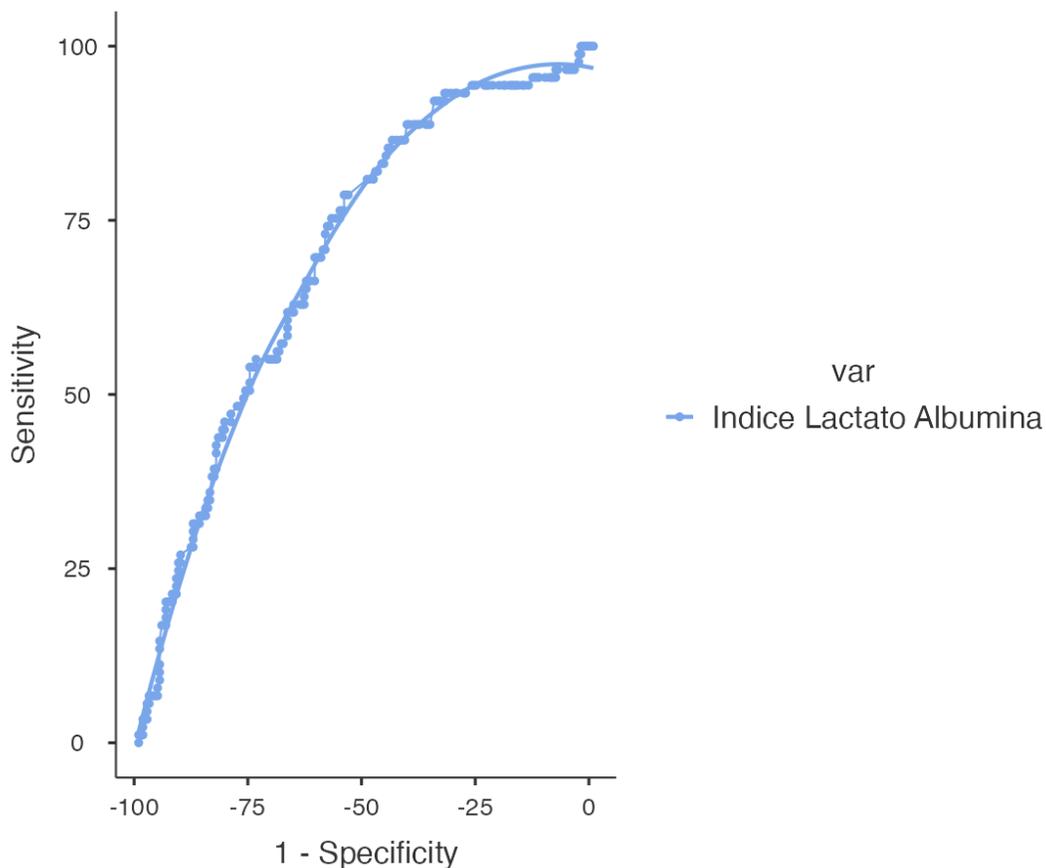


Grafica 18 Relación de valores del índice PCR/albumina en pacientes egresados por mejoría vs los pacientes fallecidos.



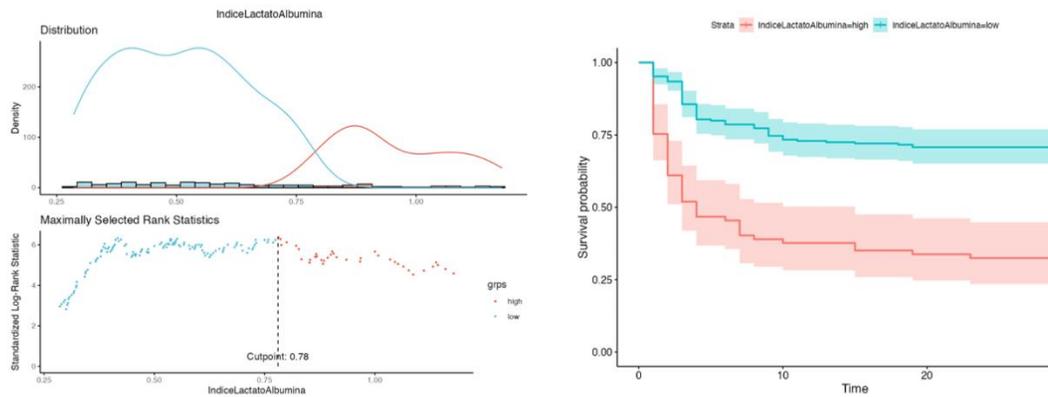
Grafica 19 Comparación de la sensibilidad entre el índice PCR / albumina y el índice lactato/albumina

Otro de los puntos a considerar dentro de los objetivos del presente trabajo fue el análisis de la capacidad predictiva de requerir manejo avanzado de la vía aérea en relación con este índice pronostico encontrando que valores por arriba de 0.56 ofrecen una sensibilidad de 69.66%, especificidad de 62.61%, con Valor predictivo positivo de 41.59%, valor predictivo negativo de 81.82%, con un área por debajo de la curva de 0.703, como se muestra en la gráfica 20.



Grafica 20 Capacidad predictiva de requerir manejo avanzado de la vía aérea en relación con niveles del índice lactato / albumina

Así mismo nuestro análisis se complementó al proponer una estratificación de riesgo de mortalidad a través del índice lactato albumina, el valor de punto de corte de acuerdo a la regresión de Cox nos muestra que el valor con mejor poder estadístico es el de 0.78, con el cual se calculó un Hazard Ratio de 1.59 (1.35-187, $p < 0.001$), con un poder estadístico de 6.38. Con este valor establecido se realizaron cálculos a partir de ello, que muestran los siguientes datos: que en pacientes con valores por arriba de 0.78 la probabilidad de supervivencia a 7 días es de 40.3%, a los 14 días de 37.7%, mientras que al día 28 es de 32.5%, mientras que si los valores son menores a 0.78 la probabilidad de supervivencia a los 7 días es de 78.6%, a los 14 días de 72.5%, mientras que a los 28 días de 70.7% (grafica 21).



Grafica 21 Estratificación de riesgo de mortalidad a través del índice lactato albumina

XI. Discusión

La enfermedad causada por el SARS CoV2 continúa siendo un gran reto a la salud pública de nuestro país debido a los grandes estragos que ha causado en la población, los elevados costos de atención y las altísimas tasas de mortalidad (reportadas y excesos de la misma). el sexo más afectado fue el sexo masculino en una proporción de casi de 2:1, similar a lo reportado por otros autores quienes describen que esta infección se desarrolla mas en los hombres que en las mujeres (C. Huang et al., 2020; Ortiz-Brizuela, Villanueva-Reza, González-Lara, Tamez-Torres, Román-Montes, Díaz-Mejía, Pérez-García, Olivas-Martínez, Rajme-López, Martínez-Guerra, De-León-Cividanes, et al., 2020; Sosa-García et al., 2020; D. Wang et al., 2020). Algunas series de pacientes en otros países como China, Italia y los Estados Unidos de América, han descrito que la edad promedio es mayor a los 60 años (Bhatraju et al., 2020; Giangreco, 2020; C. Huang et al., 2020; D. Wang et al., 2020), mientras que en nuestra población el promedio de edad al ingreso fue de 57.97 años ligeramente menor al promedio reportado por otros autores, pero concordante con lo expresado por otro reporte mexicano en el cual se encontró que la mediana de edad se encontraba entre los 46-57 años (Ortiz-Brizuela, Villanueva-Reza, González-Lara, Tamez-Torres, Román-Montes, Díaz-Mejía, Pérez-García, Olivas-Martínez, Rajme-López, Martínez-Guerra, De-León-Cividanes, et al., 2020). Una gran parte de nuestra población presento alguna comorbilidad las cuales se han descrito previamente, comorbilidades con una proporción muy similar a las

reportadas en otros autores (A Kass et al., 2020; Bhatraju et al., 2020; Guan et al., 2020a; C. Huang et al., 2020; Ortiz-Brizuela, Villanueva-Reza, González-Lara, Tamez-Torres, Román-Montes, Díaz-Mejía, Pérez-García, Olivas-Martínez, Rajme-López, Martínez-Guerra, De-León-Cividanes, et al., 2020; Richardson et al., 2020a; Sosa-García et al., 2020). Algunos autores han explorado la posibilidad de que la reducción en la edad de la población en nuestro país pueda asociarse con los altos índices de sobrepeso y obesidad en nuestro país (Ortiz-Brizuela, Villanueva-Reza, González-Lara, Tamez-Torres, Román-Montes, Díaz-Mejía, Pérez-García, Olivas-Martínez, Rajme-López, Martínez-Guerra, De-León-Cividanes, et al., 2020), asociación que también ha sido reportada por otros autores (A Kass et al., 2020; Lighter et al., 2020).

Dentro de las variables de paraclínicos solicitados al ingreso a nuestra unidad hospitalaria encontramos algunas de ellas que tienen una significancia estadística notable tal como la diferencia del lactato sérico observado en los pacientes, y con ello las alteraciones patológicas de estas vías bioquímicas, las cuales algunos autores han reportado que las concentraciones plasmáticas elevadas de lactato incrementan significativamente la mortalidad en la infección por SARS CoV2 (Alhazzani et al., 2020; Organización Mundial de la Salud, 2020). Dentro de las alteraciones de la citometría hemática encontramos un incremento de la neutrofilia ($10.98 \times 10^3/\text{mm}^3$) la cual se relaciona directamente con la quimiotaxis producida por la liberación de citocinas durante la infección, así mismo se ha reportado que los pacientes no sobrevivientes presentan elevación más marcada de neutrófilos que aquellos que fueron egresados por mejoría (Kerboua, 2020). El recuento linfocitario en nuestra población se encontró por debajo de los rangos normales, tal como se ha descrito en otros trabajos, e incluso en el mismo patrón que los pacientes no sobrevivientes tuvieron un descenso más importante de linfocitos (Ciceri et al., 2020; Hamed et al., 2020). Las concentraciones séricas de la proteína c reactiva, se encontraron significativamente elevadas en nuestra población, sin embargo algunos otros autores (S. Huang et al., 2020; G. Yang et al., 2020) han descrito elevaciones más marcadas de la misma, que se relacionan altamente con la severidad del cuadro clínico.

En tanto al índice analizado por el presente trabajo se ha propuestos en otros estudios como un índice pronóstico de mortalidad en otras enfermedades tales como el trabajo de Ralphe Bou et al, encontró en una muestra de 939 pacientes de origen musulmán, que valores superiores a 0.61 se asocian a un incremento de la mortalidad a 28 días en pacientes con sepsis, con un comportamiento adecuado con un área por debajo de la curva de 0.69 (IC 95%, 0.64-0.74) (Chebl et al., 2021), otros resultados muestran que al evaluar la mortalidad en pacientes con sepsis en el departamento de urgencias valores de 1.22 muestran una sensibilidad de 59% y especificidad de 62% en pacientes con sepsis, mientras que valores de 1.47 presentan una sensibilidad de 60% y especificidad de 67%, en pacientes con choque séptico, con un Odds Ratio de 1.53 (IC 95% 1.32-1.78, $p < 0.001$) por lo que estos autores propone que es un adecuado predictor de

mortalidad en los pacientes con estados sépticos (Bou Chebl et al., 2020). En otro estudio publicado en 2020, en una muestra de 6,414 pacientes, encontraron que el aumento de la relación lactato albumina se asocia con disfunción hepática, renal y sepsis, en un rango de 0.4-0.65, y conforme este se eleva la disfunción orgánica es más marcada en los pacientes críticos (Gharipour et al., 2020). En un análisis realizado en 2021 se analizó la capacidad predictiva de este índice en pacientes con enfermedad severa por COVID 19, encontrando un área por debajo de la curva de 0.824, que fue superior al poder predictivo de la albumina y el lactato por separado como predictores de mortalidad, y estos autores reportan que la mortalidad es mayor en pacientes con un índice lactato albumina mayor a 0.6 (Gök et al., 2021). En nuestros resultados encontramos que valores por arriba de 0.6 son concordantes con el incremento en la mortalidad de los pacientes analizados, datos similares a lo reportado previamente por otros autores por lo que el uso de este índice podría predecir desenlaces fatídicos en los pacientes con COVID 19. Así mismo una de las propuestas de nuestro trabajo fue el diseño de una estratificación de riesgo a través de este índice la cual encontramos que la probabilidad de supervivencia en pacientes con valores mayores a 0.78 disminuye con el paso del tiempo, hasta llegar a su punto menor a los 28 días con una probabilidad de supervivencia de 32.5%.

Aunque si bien estos resultados presentan limitantes como la muestra en una sola unidad hospitalaria, podemos instar a otras unidades a replicar estos estudios para lograr una validación externa de esta propuesta y poder aportar nuevas brechas del conocimiento sobre esta novísima enfermedad, y ayudar a mejorar las intervenciones oportunas y certeras en los pacientes con COVID 19.

XII. Conclusiones

- El grupo etario más afectado sigue siendo la población en edad productiva por lo cual el incremento de los estragos socioeconómicos seguirá siendo un grave problema para la sociedad en años venideros post pandemia.
- En nuestra población variables paraclínicas; tales como lactato, leucocitos, neutrófilos, linfocitos, proteína C reactiva, muestran diferencias significativas entre los pacientes recuperados frente a aquellos acaecidos durante la enfermedad.
- El índice lactato albumina nos permite una aproximación a conocer el estado metabólico basal del paciente y su relación con cambios de metabolismo anaerobio que impactan sobre eventos fisiopatológicos propios de la enfermedad causada por SARS CoV2.
- El índice lactato albumina con valores mayores a 0.6 nos aproximan a predecir la mortalidad en pacientes con COVID 19 con una sensibilidad de 62.52% y una especificidad de 65.3%, con un área por debajo de la curva 0.711.

- En comparación del índice lactato albumina versus índice PCR Albumina, la segunda muestra un mejor comportamiento predictor sin embargo hacen falta más estudios para validar estas propuestas.
- A valores mayores a 0.78 la probabilidad de supervivencia a 7, 14 y 28 días se ve mermada hasta un 32.5% en los pacientes con COVID 19.
- Hacen falta realizar más estudios clínicos para validar estos resultados, y optimizar su uso en el servicio de urgencias para poder ofrecer mejores intervenciones a los pacientes con COVID 19.

XIII. Referencias

- A Kass, D., Duggal, P., & Cingolani, O. (2020). Obesity could shift severe COVID-19 disease to younger ages Coronavirus. *The Lancet*, 395(January).
[https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31024-2](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31024-2) Obesity
- Alhazzani, W., Møller, M. H., Arabi, Y. M., Loeb, M., Gong, M. N., Fan, E., Oczkowski, S., Levy, M. M., Derde, L., Dzierba, A., Du, B., Aboodi, M., Wunsch, H., Cecconi, M., Koh, Y., Chertow, D. S., Maitland, K., Alshamsi, F., Belley-Cote, E., ... Rhodes, A. (2020). Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). In *Intensive Care Medicine* (Vol. 46, Issue 5). Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06022-5>
- Artero, A., Zaragoza, R., Camarena, J. J., Sancho, S., González, R., & Nogueira, J. M. (2010). Prognostic factors of mortality in patients with community-acquired bloodstream infection with severe sepsis and septic shock. *Journal of Critical Care*, 25(2), 276–281. <https://doi.org/10.1016/J.JCRC.2009.12.004>
- Asadi, S., Wexler, A. S., Cappa, C. D., Barreda, S., Bouvier, N. M., & Ristenpart, W. D. (2019). Aerosol emission and superemission during human speech increase with voice loudness. *Scientific Reports*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/S41598-019-38808-Z>
- Bhatraju, P. K., Ghassemieh, B. J., Nichols, M., Kim, R., Jerome, K. R., Nalla, A. K., Greninger, A. L., Pipavath, S., Wurfel, M. M., Evans, L., Kritek, P. A., West, T. E., Luks, A., Gerbino, A., Dale, C. R., Goldman, J. D., O’Mahony, S., & Mikacenic, C. (2020). COVID-19 in critically ill patients in the Seattle region — Case series. *New England Journal of Medicine*, 382(21), 2012–2022.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004500>
- Bialek, S., Bowen, V., Chow, N., Curns, A., Gierke, R., Hall, A., Hughes, M., Pilishvili, T., Ritchey, M., Roguski, K., Silk, B., Skoff, T., Sundararaman, P., Ussery, E., Vasser, M.,

- Whitham, H., & Wen, J. (2020). Geographic Differences in COVID-19 Cases, Deaths, and Incidence — United States, February 12–April 7, 2020. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 69(15), 465–471.
<https://doi.org/10.15585/MMWR.MM6915E4>
- Bou Chebl, R., Jamali, S., Sabra, M., Safa, R., Berbari, I., Shami, A., Makki, M., Tamim, H., & Abou Dagher, G. (2020). Lactate/Albumin Ratio as a Predictor of In-Hospital Mortality in Septic Patients Presenting to the Emergency Department. *Frontiers in Medicine*, 7, 550182. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.550182>
- Cámara de diputados del H Congreso de la Unión. (2014). Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigaciones para la Salud. In *Ley General de Salud: Vol. DOF 02-04-* (pp. 1–31).
https://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regley/Reg_LGS_MIS.pdf
- Chan, J. F. W., Lau, S. K. P., To, K. K. W., Cheng, V. C. C., Woo, P. C. Y., & Yuen, K.-Y. (2015). *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus: Another Zoonotic Betacoronavirus Causing SARS-Like Disease*. <https://doi.org/10.1128/CMR.00102-14>
- Chan, J. F. W., Zhang, A. J., Yuan, S., Poon, V. K. M., Chan, C. C. S., Lee, A. C. Y., Chan, W. M., Fan, Z., Tsoi, H. W., Wen, L., Liang, R., Cao, J., Chen, Y., Tang, K., Luo, C., Cai, J. P., Kok, K. H., Chu, H., Chan, K. H., ... Yuen, K. Y. (2020). Simulation of the Clinical and Pathological Manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a Golden Syrian Hamster Model: Implications for Disease Pathogenesis and Transmissibility. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(9), 2428–2446.
<https://doi.org/10.1093/CID/CIAA325>
- Chan, V. W. M., So, S. Y. C., Chen, J. H. K., Yip, C. C. Y., Chan, K. H., Chu, H., Chung, T. W. H., Sridhar, S., To, K. K. W., Chan, J. F. W., Hung, I. F. N., Ho, P. L., & Yuen, K. Y. (2020). Air and environmental sampling for SARS-CoV-2 around hospitalized patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 41(11), 1258–1265. <https://doi.org/10.1017/ICE.2020.282>
- Chebl, R. B., Geha, M., Assaf, M., Kattouf, N., Haidar, S., Abdeldaem, K., Halawi, N., Khamis, M., Makki, M., Tamim, H., & Dagher, G. A. (2021). The prognostic value of the lactate/albumin ratio for predicting mortality in septic patients presenting to the emergency department: a prospective study. *Annals of Medicine*, 53(1), 2268–2277. <https://doi.org/10.1080/07853890.2021.2009125>
- Chung, T. W. H., Sridhar, S., Zhang, A. J., Chan, K. H., Li, H. L., Wong, F. K. C., Ng, M. Y., Tsang, R. K. Y., Lee, A. C. Y., Fan, Z., Ho, R. S. L., Luk, S. Y., Kan, W. K., Lam, S. H. Y., Wu, A. K. L., Leung, S. M., Chan, W. M., Ng, P. Y., To, K. K. W., ... Yuen, K. Y. (2020).

- Olfactory Dysfunction in Coronavirus Disease 2019 Patients: Observational Cohort Study and Systematic Review. *Open Forum Infectious Diseases*, 7(6).
<https://doi.org/10.1093/OFID/OFAA199>
- Ciceri, F., Castagna, A., Rovere-Querini, P., De Cobelli, F., Ruggeri, A., Galli, L., Conte, C., De Lorenzo, R., Poli, A., Ambrosio, A., Signorelli, C., Bossi, E., Fazio, M., Tresoldi, C., Colombo, S., Monti, G., Fominskiy, E., Franchini, S., Spessot, M., ... Zangrillo, A. (2020). Early predictors of clinical outcomes of COVID-19 outbreak in Milan, Italy. *Clinical Immunology*, 217(June), 108509.
<https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108509>
- Dirección General de Epidemiología. (2022). *COVID-19 Tablero México - CONACYT - CentroGeo - GeoInt - DataLab*. <https://datos.covid-19.conacyt.mx/>
- Domínguez de Villota, E., Mosquera, J. M., Rubio, J. J., Galdos, P., Díez Balda, V., de la Serna, J. L., & Tomás, M. I. (1980). Association of a low serum albumin with infection and increased mortality in critically ill patients. *Intensive Care Medicine*, 7(1), 19–22. <https://doi.org/10.1007/BF01692917>
- Feldstein, L. R., Rose, E. B., Horwitz, S. M., Collins, J. P., Newhams, M. M., Son, M. B. F., Newburger, J. W., Kleinman, L. C., Heidemann, S. M., Martin, A. A., Singh, A. R., Li, S., Tarquinio, K. M., Jaggi, P., Oster, M. E., Zackai, S. P., Gillen, J., Ratner, A. J., Walsh, R. F., ... Randolph, A. G. (2020). Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *The New England Journal of Medicine*, 383(4), 334–346. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA2021680>
- Fenzia, C., Biasin, M., Cetin, I., Vergani, P., Mileto, D., Spinillo, A., Gismondo, M. R., Perotti, F., Callegari, C., Mancon, A., Cammarata, S., Beretta, I., Nebuloni, M., Trabattoni, D., Clerici, M., & Savasi, V. (2020). Analysis of SARS-CoV-2 vertical transmission during pregnancy. *Nature Communications*, 11(1).
<https://doi.org/10.1038/S41467-020-18933-4>
- Fuk-Woo Chan, J., Kok, K.-H., Zhu, Z., Chu, H., Kai-Wang To, K., Yuan, S., & Yuen, K.-Y. (2020). *Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan*.
<https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1737364>
- García-Salido, A. (2020). Revisión narrativa sobre la respuesta inmunitaria frente a coronavirus: descripción general, aplicabilidad para SARS-COV-2 e implicaciones terapéuticas. *Anales De Pediatría (Barcelona, Spain : 2003)*, 93(1), 60.e1.
<https://doi.org/10.1016/J.ANPEDI.2020.04.016>
- Gharipour, A., Razavi, R., Gharipour, M., & Mukasa, D. (2020). Lactate/albumin ratio: An early prognostic marker in critically ill patients. *The American Journal of*

- Emergency Medicine*, 38(10), 2088–2095.
<https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.06.067>
- Giangreco, G. (2020). Case fatality rate analysis of Italian COVID-19 outbreak. *Journal of Medical Virology*, 92(7), 919–923. <https://doi.org/10.1002/jmv.25894>
- Gibot, S. (2012). On the origins of lactate during sepsis. *Critical Care (London, England)*, 16(5). <https://doi.org/10.1186/CC11472>
- Gok, A., Kasapoglu, U. S., Acun Delen, L., Ozmen, F., & Banazili, S. (2021). *The Lactate/Albumin Ratio As A Prognostic Factor For Short Time Mortality In Critically Ill COVID-19 Patients*. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-478051/v1>
- Gök, A., Kasapoğlu, U. S., Delen, L. A., Özmen, F., & Banazılı, S. (2021). Lactate/Albumin Ratio as a Prognostic Factor for Short-time Mortality in Critically Ill Patients with Coronavirus Disease-2019. *Turkish Journal of Intensive Care*, 19(1), 62–72. <https://doi.org/10.4274/tybd.galenos.2021.37167>
- Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., Liu, L., Shan, H., Lei, C., Hui, D. S. C., Du, B., Li, L., Zeng, G., Yuen, K.-Y., Chen, R., Tang, C., Wang, T., Chen, P., Xiang, J., ... Zhong, N. (2020a). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, 1–13. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2002032>
- Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., Liu, L., Shan, H., Lei, C., Hui, D. S. C., Du, B., Li, L., Zeng, G., Yuen, K.-Y., Chen, R., Tang, C., Wang, T., Chen, P., Xiang, J., ... Zhong, N. (2020b). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England Journal of Medicine*, 382(18), 1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA2002032>
- Hamed, A., Tabrizi, R., Lankarani, K. B., Aria, H., Vakili, S., Asadian, F., Noroozi, S., Keshavarz, P., & Faramarz, S. (2020). The role of cytokine profile and lymphocyte subsets in the severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis Hamed. In *Life Sciences*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.136126>
- Huang, C., Huang, L., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Gu, X., Kang, L., Guo, L., Liu, M., Zhou, X., Luo, J., Huang, Z., Tu, S., Zhao, Y., Chen, L., Xu, D., Li, Y., Li, C., Peng, L., ... Cao, B. (2021). 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet (London, England)*, 397(10270), 220–232. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8)
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)

- Huang, S., Wang, J., Liu, F., Liu, J., Cao, G., Yang, C., Liu, W., Tu, C., Zhu, M., & Xiong, B. (2020). COVID-19 patients with hypertension have more severe disease: a multicenter retrospective observational study. *Hypertension Research*.
<https://doi.org/10.1038/s41440-020-0485-2>
- James, J. H., Luchette, F. A., McCarter, F. D., & Fischer, J. E. (1999). Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. *Lancet (London, England)*, 354(9177), 505–508. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)91132-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)91132-1)
- Ji, T., Liu, Z., Wang, G. Q., Guo, X., Akbar khan, S., Lai, C., Chen, H., Huang, S., Xia, S., Chen, B., Jia, H., Chen, Y., & Zhou, Q. (2020). Detection of COVID-19: A review of the current literature and future perspectives. *Biosensors & Bioelectronics*, 166.
<https://doi.org/10.1016/J.BIOS.2020.112455>
- Kaplan, V., & Angus, D. (2003). Surviving Intensive Care. *Undefined*, 39.
<https://doi.org/10.1007/978-3-642-55733-0>
- Kerboua, K. E. (2020). NLR: A Cost-effective Nomogram to Guide Therapeutic Interventions in COVID-19. *Immunological Investigations*, 00(00), 1–9.
<https://doi.org/10.1080/08820139.2020.1773850>
- Krammer, F., & Simon, V. (2020). Serology assays to manage COVID-19. *Science (New York, N.Y.)*, 368(6495), 1060–1061. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.ABC1227>
- Kuzniewicz, M., V. E., L. R., D. M., T. N., R. D., C. T., K. P. L., D. R. A. (n.d.). Variación en la mortalidad ajustada por riesgo en la UCI: impacto de los métodos de evaluación y posibles factores de confusión | Fundación Robert Wood Johnson - Premios al Investigador en Investigación de Políticas de Salud. In 2008. Retrieved February 4, 2022, from <http://investigatorawards.org/publications/variation-icu-risk-adjusted-mortality-impact-methods-assessment-and-potential.html>
- Lednický, J. A., Lazard, M., Fan, Z. H., Jutla, A., Tilly, T. B., Gangwar, M., Usmani, M., Shankar, S. N., Mohamed, K., Eiguren-Fernandez, A., Stephenson, C. J., Alam, M. M., Elbadry, M. A., Loeb, J. C., Subramaniam, K., Waltzek, T. B., Cherabuddi, K., Morris, J. G., & Wu, C. Y. (2020). Viable SARS-CoV-2 in the air of a hospital room with COVID-19 patients. *International Journal of Infectious Diseases : IJID : Official Publication of the International Society for Infectious Diseases*, 100, 476–482.
<https://doi.org/10.1016/J.IJID.2020.09.025>
- Li, X., Sridhar, S., & Chan, J. F. W. (2020). The Coronavirus Disease 2019 pandemic: how does it spread and how do we stop it? *Curr Opin HIV AIDS*, 15(6), 328–335.
<https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000650>
- Lichtenauer, M., Wernly, B., Ohnewein, B., Franz, M., Kabisch, B., Muessig, J., Masyuk, M., Lauten, A., Schulze, P. C., Hoppe, U. C., Kelm, M., & Jung, C. (2017). The Lactate/Albumin Ratio: A Valuable Tool for Risk Stratification in Septic Patients

- Admitted to ICU. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(9).
<https://doi.org/10.3390/IJMS18091893>
- Lighter, J., Phillips, M., Hochman, S., Sterling, S., Johnson, D., Francois, F., Stachel, A., & Accepted. (2020). Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for Covid-19 hospital admission. *Clin Infect Dis.*, April. <https://doi.org/Lighter J, Phillips M, Hochman S, Sterling S, Johnson D, Francois F, Stachel A. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for Covid-19 hospital admission. Clin Infect Dis. 2020 Apr 9;ciaa415. doi: 10.1093/cid/ciaa415. Epub ahead of print. PMID: 32271368; PMCID: PMC7184372.>
- Magnussen, B., Gradel, K. O., Jensen, T. G., Kolmos, H. J., Pedersen, C., Vinholt, P. J., & Lassen, A. T. (2016). Association between Hypoalbuminaemia and Mortality in Patients with Community-Acquired Bacteraemia Is Primarily Related to Acute Disorders. *Plos One*, 11(9), e0160466–e0160466.
<https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0160466>
- Mandala, V. S., Mckay, M. J., Shcherbakov, A. A., Dregni, A. J., Kolocouris, A., & Hong, M. (n.d.). Structure and drug binding of the SARS-CoV-2 envelope protein transmembrane domain in lipid bilayers. *Nature Structural & Molecular Biology*.
<https://doi.org/10.1038/s41594-020-00536-8>
- Matheson, N. J., & Lehner, P. J. (2020). How does SARS-CoV-2 cause COVID-19? *Science*, 369(6503), 510–511.
https://doi.org/10.1126/SCIENCE.ABC6156/ASSET/2C021EE8-89C0-42FB-8006-8F45F32D5BA9/ASSETS/GRAPHIC/369_510_F1.JPEG
- Mikkelsen, M. E., Miltiades, A. N., Gaieski, D. F., Goyal, M., Fuchs, B. D., Shah, C. v., Bellamy, S. L., & Christie, J. D. (2009). Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Critical Care Medicine*, 37(5), 1670–1677. <https://doi.org/10.1097/CCM.0B013E31819FCF68>
- Minerva Pediatrics - Minerva Medica - Revistas*. (n.d.). Retrieved February 4, 2022, from <https://www.minervamedica.it/en/journals/minerva-pediatrics/index.php>
- Minne, L., Abu-Hanna, A., & de Jonge, E. (2008). Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: A systematic review. *Critical Care (London, England)*, 12(6). <https://doi.org/10.1186/CC7160>
- Mutesa, L., Ndishimye, P., Butera, Y., Souopgui, J., Uwineza, A., Rutayisire, R., Nduricimpaye, E. L., Musoni, E., Rujeni, N., Nyatanyi, T., Ntagwabira, E., Semakula, M., Musanabaganwa, C., Nyamwasa, D., Ndashimye, M., Ujeneza, E., Mwikarago, I. E., Muvunyi, C. M., Mazarati, J. B., ... Ndifon, W. (2021). A pooled testing strategy for identifying SARS-CoV-2 at low prevalence. *Nature*, 589(7841), 276–280.
<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2885-5>

- O Murchu, E., Byrne, P., Walsh, K. A., Carty, P. G., Connolly, M., de Gascun, C., Jordan, K., Keoghán, M., O'Brien, K. K., O'Neill, M., Smith, S. M., Teljeur, C., Ryan, M., & Harrington, P. (2021). Immune response following infection with SARS-CoV-2 and other coronaviruses: A rapid review. *Reviews in Medical Virology*, 31(2). <https://doi.org/10.1002/RMV.2162>
- Organización mundial de la salud. (2022). Actualización epidemiológica semanal sobre COVID-19 - 1 de febrero de 2022. In *Organización Mundial de la Salud*. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---1-february-2022>
- Organización Mundial de la Salud. (2020). *Manejo clínico de la infección respiratoria aguda grave (IRAG) en caso de sospecha de COVID-19*. 1–23.
- Organización Mundial de la Salud. (2020). *Testes de diagnóstico para SARS-CoV-2*.
- Ortiz-Brizuela, E., Villanueva-Reza, M., González-Lara, M. F., Tamez-Torres, K. M., Román-Montes, C. M., Díaz-Mejía, B. A., Pérez-García, E., Olivas-Martínez, A., Rajme-López, S., Martínez-Guerra, B. A., De-León-Cividanes, N. A., Fernández-García, O. A., Guerrero-Torres, L., Torres-González, L., & Carrera-Patiño, F. A. (2020). Clinical and Epidemiological Characteristics of Patients Diagnosed with COVID-19 in a Tertiary Care Center in Mexico City: A Prospective Cohort Study. *Revista de Investigación Clínica*, 72(3). <https://doi.org/10.24875/ric.20000211>
- Ortiz-Brizuela, E., Villanueva-Reza, M., González-Lara, M. F., Tamez-Torres, K. M., Román-Montes, C. M., Díaz-Mejía, B. A., Pérez-García, E., Olivas-Martínez, A., Rajme-López, S., Martínez-Guerra, B. A., de-León-Cividanes, N. A., Fernández-García, O. A., Guerrero-Torres, L., Torres-González, L., Carrera-Patiño, F. A., Corral-Herrera, E. A., Hernández-Alemón, A. N., de los Á Tovar-Vargas, M., Serrano-Pinto, Y. G., ... Ponce-de-León, A. (2020). *Clinical and Epidemiological Characteristics of Patients Diagnosed with COVID-19 in a Tertiary Care Center in Mexico City: A Prospective Cohort Study*. <https://doi.org/10.24875/RIC.20000211>
- Pekar, J., Worobey, M., Moshiri, N., Scheffler, K., & Wertheim, J. O. (n.d.). *Timing the SARS-CoV-2 Index Case in Hubei Province*. <https://doi.org/10.1101/2020.11.20.392126>
- Pérez A, G., Cordero R, C., & Avendaño C, L. F. (2020). Otro desafío de la naturaleza: el nuevo coronavirus virología y fisiopatología del SARS-COV-2. *Neumol. Pediatr. (En Línea)*, 301–307.
- Richardson, S., Hirsch, J. S., Narasimhan, M., Crawford, J. M., McGinn, T., Davidson, K. W., Barnaby, D. P., Becker, L. B., Chelico, J. D., Cohen, S. L., Cookingham, J., Coppa, K., Diefenbach, M. A., Dominello, A. J., Duer-Hefe, J., Falzon, L., Gitlin, J., Hajizadeh, N., Harvin, T. G., ... Zanos, T. P. (2020a). Presenting Characteristics,

- Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 323(20), 2052–2059. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
- Richardson, S., Hirsch, J. S., Narasimhan, M., Crawford, J. M., McGinn, T., Davidson, K. W., Barnaby, D. P., Becker, L. B., Chelico, J. D., Cohen, S. L., Cookingham, J., Coppa, K., Diefenbach, M. A., Dominello, A. J., Duer-Hefe, J., Falzon, L., Gitlin, J., Hajizadeh, N., Harvin, T. G., ... Zanos, T. P. (2020b). Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*, 323(20), 2052–2059. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2020.6775>
- Riddell, S., Goldie, S., Hill, A., Eagles, D., & Drew, T. W. (2020). The effect of temperature on persistence of SARS-CoV-2 on common surfaces. *Virology Journal*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/S12985-020-01418-7>
- Secretaria de salud. (2022). *Total de pruebas, total de positivos y tasa de positividad - Conjunto de datos - Portal de Datos Abiertos de la CDMX*. <https://datos.cdmx.gob.mx/dataset/total-de-pruebas-total-de-positivos-y-tasa-de-positividad>
- Secretaria de Sañud. (2022). *Covid-19 SINAVE Ciudad de México - Conjunto de datos - Portal de Datos Abiertos de la CDMX*. <https://datos.cdmx.gob.mx/dataset/base-covid-sinave>
- Shu, H., Wang, S., Ruan, S., Wang, Y., Zhang, J., Yuan, Y., Liu, H., Wu, Y., Li, R., Pan, S., Ouyang, Y., Yuan, S., Zhou, P., & Shang, Y. (2020). Dynamic Changes of Antibodies to SARS-CoV-2 in COVID-19 Patients at Early Stage of Outbreak. *Virologica Sinica*, 35(6), 744–751. <https://doi.org/10.1007/S12250-020-00268-5>
- Sosa-García, J. O., Gutiérrez-Villaseñor, A. O., García-Briones, A., Romero-González, J. P., Juárez-Hernández, E., & González-Chon, O. (2020). Clinical Characteristics of Severe COVID-19 Patients in an ICU in Mexico. *SSRN Electronic Journal*. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3605185>
- Steffens, I. (n.d.). *A hundred days into the coronavirus disease (COVID-19) pandemic*. 1. <https://doi.org/10.2807/1560-7917>
- Stelzer-Braid, S., Walker, G. J., Aggarwal, A., Isaacs, S. R., Yeang, M., Naing, Z., Ospina Stella, A., Turville, S. G., & Rawlinson, W. D. (2020). Virus isolation of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) for diagnostic and research purposes. *Pathology*, 52(7), 760–763. <https://doi.org/10.1016/J.PATHOL.2020.09.012>
- Tangid, D., Comishid, P., & Kang, R. (2020). *The hallmarks of COVID-19 disease*. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008536>

- To, K. K. W., Sridhar, S., Chiu, K. H. Y., Hung, D. L. L., Li, X., Hung, I. F. N., Tam, A. R., Chung, T. W. H., Chan, J. F. W., Zhang, A. J. X., Cheng, V. C. C., & Yuen, K. Y. (2021). Lessons learned 1 year after SARS-CoV-2 emergence leading to COVID-19 pandemic. In *Emerging Microbes and Infections* (Vol. 10, Issue 1, pp. 507–535). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/22221751.2021.1898291>
- Toscano, G., Palmerini, F., Ravaglia, S., Ruiz, L., Invernizzi, P., Cuzzoni, M. G., Franciotta, D., Baldanti, F., Daturi, R., Postorino, P., Cavallini, A., & Micieli, G. (2020). Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *The New England Journal of Medicine*, *382*(26), 2574–2576. <https://doi.org/10.1056/NEJMC2009191>
- Vivanti, A. J., Vauloup-Fellous, C., Prevot, S., Zupan, V., Suffee, C., do Cao, J., Benachi, A., & de Luca, D. (2020). Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nature Communications*, *11*(1). <https://doi.org/10.1038/S41467-020-17436-6>
- Wang, B., Chen, G., Cao, Y., Xue, J., Li, J., & Wu, Y. (2015a). Correlation of lactate/albumin ratio level to organ failure and mortality in severe sepsis and septic shock. *Journal of Critical Care*, *30*(2), 271–275. <https://doi.org/10.1016/J.JCRC.2014.10.030>
- Wang, B., Chen, G., Cao, Y., Xue, J., Li, J., & Wu, Y. (2015b). Correlation of lactate/albumin ratio level to organ failure and mortality in severe sepsis and septic shock. *Journal of Critical Care*, *30*(2), 271–275. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.10.030>
- Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Wang, B., Xiang, H., Cheng, Z., Xiong, Y., Zhao, Y., Li, Y., Wang, X., & Peng, Z. (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, *323*(11), 1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
- Wang, W., Xu, Y., Gao, R., Lu, R., Han, K., Wu, G., & Tan, W. (2020). Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*, *323*(18), 1843–1844. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2020.3786>
- Weil, M. H., & Afifi, A. A. (1970). Experimental and clinical studies on lactate and pyruvate as indicators of the severity of acute circulatory failure (shock). *Circulation*, *41*(6), 989–1001. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.41.6.989>
- W.M.A. (2001). World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. *Bulletin of the World Health Organization*, *79*(4), 373–374.
- Yan, R., Zhang, Y., Li, Y., Xia, L., Guo, Y., & Zhou, Q. (2020). Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. In *Science* (Vol. 367).

- Yang, G., Zihu Tan, Zhou, L., Yang, M., Peng, L., Liu, J., Cai, J., Yang, R., Han, J., Huang, Y., He, S., & Se. (2020). Effects of Angiotensin II Receptor Blockers and ACE Infection, Inflammatory Status, and Clinical Outcomes in A Single-Center Retrospective Study. *Hypertension*, July, 51–58.
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15143>
- Yang, R., Gui, X., & Xiong, Y. (2020). Comparison of Clinical Characteristics of Patients with Asymptomatic vs Symptomatic Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Network Open*, 3(5).
<https://doi.org/10.1001/JAMANETWORKOPEN.2020.10182>
- Yonker, L. M., Neilan, A. M., Bartsch, Y., Patel, A. B., Regan, J., Arya, P., Gootkind, E., Park, G., Hardcastle, M., St. John, A., Appleman, L., Chiu, M. L., Fialkowski, A., de la Flor, D., Lima, R., Bordt, E. A., Yockey, L. J., D'Avino, P., Fischinger, S., ... Fasano, A. (2020). Pediatric Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Clinical Presentation, Infectivity, and Immune Responses. *The Journal of Pediatrics*, 227, 45-52.e5. <https://doi.org/10.1016/J.JPEDI.2020.08.037>
- Zeng, W., Liu, G., Ma, H., Zhao, D., Yang, Y., Liu, M., Mohammed, A., Zhao, C., Yang, Y., Xie, J., Ding, C., Ma, X., Weng, J., Gao, Y., He, H., & Jin, T. (2020). Biochemical characterization of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 527(3), 618–623.
<https://doi.org/10.1016/J.BBRC.2020.04.136>
- Zhao, J., Yuan, Q., Wang, H., Liu, W., Liao, X., Su, Y., Wang, X., Yuan, J., Li, T., Li, J., Qian, S., Hong, C., Wang, F., Liu, Y., Wang, Z., He, Q., Li, Z., He, B., Zhang, T., ... Zhang, Z. (2020). Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients With Novel Coronavirus Disease 2019. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(16), 2027–2034.
<https://doi.org/10.1093/CID/CIAA344>
- Zhou, P., Yang, X.-L., Wang, X.-G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Si, H.-R., Zhu, Y., Li, B., Huang, C.-L., Chen, H.-D., Chen, J., Luo, Y., Guo, H., Jiang, R.-D., Liu, M.-Q., Chen, Y., Shen, X.-R., Wang, X., ... Shi, Z.-L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *270 | Nature |*, 579.
<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
- Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., Niu, P., Zhan, F., Ma, X., Wang, D., Xu, W., Wu, G., Gao, G. F., & Tan, W. (2020). A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *The New England Journal of Medicine*, 382(8), 727–733. <https://doi.org/10.1056/NEJM0A2001017>