



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

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

**HOSPITAL GENERAL DE ZONA NUMERO 27
“DR. ALFREDO BADALLO GARCIA”**

**CORRELACION ENTRE HIPOALBUMINEMIA Y SEVERIDAD
CLÍNICA EN UNA COHORTE RETROSPECTIVA DE PACIENTES
MAYORES DE 65 AÑOS CON SARS -COV 2 EN EL HOSPITAL GENERAL ZONA
27 DEL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL:
TÍTULO DE ESPECIALISTA

EN:
GERIATRIA

PRESENTA:
GABRIELA DE LOS ANGELES GÓMEZ ESCENARIO

TUTORES DE TESIS:
DR. FABIAN ALEJANDRO CHÁVEZ LEMUS.
DR. RODRIGO COLLADO CHAGOYA

CIUDAD DE MEXICO, SEPTIEMBRE 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

A mi familia que siempre ha estado conmigo, en especial a mis padres que me han apoyado incondicionalmente, que me han ayudado a crecer como mujer y como persona, que me han amado infinitamente y que me han enseñado valores y sobre todo a jamás rendirme, y a pensar en que todo lo que me proponga es posible. Gracias por darme las herramientas para volar. A mi hermano que ha estado conmigo apoyándome desde pequeña y me ha guiado y me alentado a querer ser mejor y a que puedo lograrlo.

Al amor de mi vida, Julio, que siempre me ha dado su apoyo y su amor incondicional, gracias por toda tu paciencia y por toda tu dedicación, quiero decirte que sin ti nada de esto hubiera sido posible.

A mis amigas que se han vuelto como hermanas, hicieron la residencia un lugar mejor.

A mis profesores que se volvieron mis maestros de vida, los admiro como profesionistas, pero también por su calidad humana, gracias por alentarme cuando creía que no podría hacerlo más, gracias por ver y explotar cualidades que no sabía que tenía.

INDICE

| | |
|--|----|
| RESUMEN..... | 4 |
| ANTECEDENTES..... | 5 |
| MARCO TEORICO..... | 6 |
| JUSTIFICACIÓN..... | 19 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 20 |
| PREGUNTA DE INVESTIGACION..... | 21 |
| OBJETIVOS..... | 21 |
| HIPOTESIS..... | 21 |
| MATERIAL Y METODO..... | 22 |
| VARIABLES..... | 24 |
| INSTRUMENTOS..... | 28 |
| ANALISIS DE DATOS..... | 29 |
| ASPECTOS ETICOS | 29 |
| RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD..... | 33 |
| RESULTADOS..... | 34 |
| DISCUSION..... | 42 |
| CONCLUSION..... | 47 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS..... | 49 |
| ANEXOS..... | 56 |

Resumen

Antecedentes: En enero del 2020 se identificó a un nuevo coronavirus como agente causal de la enfermedad COVID-19. Hacia marzo del 2020 el SARS-CoV-2 era responsable de más de 16,000 muertes. Se han descrito diversos factores de riesgo asociados a severidad y mortalidad por COVID-19: interleucinas inflamatorias, Diabetes Tipo 2, obesidad, dímero D y edad mayor a 70 años. Esta última cobra gran importancia, pues la inmuno-senescencia está implicada en una respuesta alterada a la infección (aún más si existen comorbilidades asociadas), resultando en desenlaces adversos. La hipoalbuminemia se correlaciona también con mortalidad y puede ser resultado de factores predisponentes en el paciente anciano, como desnutrición e inflamación sistémica durante la enfermedad. La hipoalbuminemia se correlaciona con mortalidad en el anciano, sin embargo, no existen estudios que correlacionen la hipoalbuminemia con severidad clínica del COVID-19 en el adulto mayor. **Objetivo:** Identificar la correlación entre hipoalbuminemia y severidad clínica de la enfermedad por COVID 19 en adultos mayores de 65 años en el Hospital General de Zona Número 27. **Material y métodos:** Estudio transversal, retrospectivo, observacional y analítico, se llevó a cabo un análisis de correlación entre variables cualitativas y en el que la unidad de estudio es el expediente clínico. Se recolectó información contenida en expedientes clínicos del periodo de enero-abril 2021. **Resultados:** En total fueron 147 expedientes, 79 eran mujeres (54%), y 68 hombres (46%) la mediana de edad fue de 75 años; el 49% de los pacientes tuvieron COVID 19 crítico, 51% tuvieron COVID -19 grave. La hipoalbuminemia se en el 80% de la muestra, la mediana de albumina fue 2.9 mg/dL. El IMC de la mayoría de los pacientes se encontraba en peso normal (40%), la comorbilidad más frecuente fue la enfermedad cardiovascular en un 70%. El desenlace por egreso a domicilio fue del 59%. La hipoalbuminemia se asoció a la ocurrencia de Covid crítico con un valor de un valor de 2.03 ($P = 0.002$), con una fuerza de asociación (determinada por el OR calculado a IC 95%) de 7.62 veces más riesgo, la enfermedad cardiovascular y linfopenia 1.91, ($P = 0.000$) y (1.20, $P = 0.01$) respectivamente. En el caso de desenlace de defunción, se asoció al covid-19 crítico en un valor de 1.48 ($P = 0.001$), con una fuerza de asociación (determinada por el OR calculado a IC 95%) de 4.4 veces más riesgo. **Conclusión:** Se concluyó que la presencia de hipoalbuminemia se relaciona y, además, predice la ocurrencia de la enfermedad crítica por COVID 19, aumentando el riesgo en hasta 7.62 veces más en adultos mayores.

Palabras Clave: hipoalbuminemia, Severidad, Covid, Critico, Linfopenia, Adultos mayores

Antecedentes

En diciembre de 2019 se reportaron las primeras series de casos de neumonías atípicas de etiología no conocida con epicentro en la ciudad de Wuhan, China, iniciando así la búsqueda del microorganismo asociado. En enero del 2020 se identificó a un nuevo coronavirus como agente causal de la enfermedad COVID-19 nombrado coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2). Posteriormente, se identificó que este virus es capaz de transmitirse de humano a humano y esparcirse rápidamente a otras partes de China y al resto del mundo. Hacia el 24 de marzo del 2020 el SARS-CoV-2 había infectado a más de 381,000 personas a través de 195 países y era responsable de más de 16,000 muertes, es entonces cuando la OMS decide declarar al COVID-19 como pandemia.^{1, 2, 3} Actualmente, existe un incremento en los reportes de nuevos casos, así como en la mortalidad, dependiendo del país y la región geográfica en donde se encuentre.

El virus es transmitido de humano a humano mediante gotas y rutas de contacto, sin embargo, aún no se descartan a la vía aérea, fecal o intrauterina como posibles vías de transmisión. El valor reproductivo básico (R0) del SARS-CoV-2 es de 2.3, pero puede ser tan alto como 5.7 y su tasa de letalidad se reporta en 6.3, aunque esta es diferente dependiendo del grupo etario y la región afectada, donde puede sobrepasar el 15%.^{4, 5} Con base en la información epidemiológica obtenida por los comunicados de la OMS, se reportan al 31 de mayo de 2020, 5, 934, 936 casos confirmados (117,551 casos nuevos) de SARSCoV-2 y 367, 705 defunciones (4,461 nuevas defunciones), con una tasa de letalidad global del 6.2. Por otro lado, en nuestro país se reportan a la misma fecha 90,664 nuevos casos, con un total de 9, 415 muertes, convirtiéndonos así en el sexto país con mayores casos positivos del continente americano.⁶

La mayoría de las infecciones no son severas (80%), sin embargo, muchos pacientes con COVID-19 tienen enfermedad crítica (5% en los reportes del Centro Chino Para el Control y Prevención de Enfermedades) y la cual progresa a SIRA en un promedio de 8-9 días después del inicio de los síntomas. Por lo anterior, se han realizado un gran número de estudios con la finalidad de identificar los factores de riesgo asociados a la enfermedad, así como al desarrollo de su forma crítica.^{7, 8} Cualquier individuo, sin importar su edad, puede infectarse con SARS-CoV-2, pero en los adultos mayores de 65 años la enfermedad se incrementa significativamente. La edad avanzada también está asociada a un incremento

en la mortalidad, con una tasa de fatalidad del 8 y 15% en individuos de 70 a 79 años y de 80 o más años, respectivamente; adicionalmente, la tasa de fatalidad es diferente entre hombres (2.8%) y mujeres (1.7%).^{7,8}

De acuerdo con los datos obtenidos en hospitales de Wuhan, se concluyó que una edad avanzada, un puntaje de evaluación de falla orgánica secuencial (SOFA) alto, la determinación del dímero D mayor a 1µg/mL al momento de la admisión hospitalaria, linfopenia, niveles altos de ferritina, lactato deshidrogenasa y troponina I, ALT, creatinina, procalcitonina y la presencia de enfermedad arterial coronaria, diabetes e hipertensión, fueron factores de riesgo para muerte intrahospitalaria. Además, se han descrito resultados adversos en el curso de la enfermedad asociados a enfermedad pulmonar, tabaquismo y alcoholismo.⁹

A pesar de los esfuerzos gubernamentales para contener la infección, las cifras de contagio se encuentran en aumento y las posibilidades terapéuticas en vías del desarrollo de una vacuna efectiva siguen siendo escasas y, algunas otras, descartadas en el contexto clínico tales como la hidroxiquina y los macrólidos secundario a la falta de beneficio terapéutico, aunado a posibles efectos nocivos; fármacos que en nuestro país conformaron parte del pilar terapéutico de muchos hospitales al inicio de la pandemia en México.^{10,11} Por lo anterior, existe una necesidad urgente en el entendimiento de la biología, factores de riesgo asociados, fisiopatología e interacciones inmunológicas entre el huésped y el agente causal de COVID-19 que nos permita identificar potenciales terapéuticos, con especial atención a la población de adultos mayores, quienes son más vulnerables a los resultados adversos de la enfermedad.

Marco Teórico

Patogénesis del COVID-19.

El SARS-CoV-2 pertenece a una familia de beta coronavirus capaces de provocar infección en los humanos y a la cual pertenecen otros miembros como el Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Grave del Este Medio (MERS-CoV) y el Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Grave (SARS-CoV), con quien comparte una similitud genética del 79%. A diferencia de otros alfa coronavirus humanos como el 229E, NL63, OC43 y el HKU1, los beta coronavirus tienen la capacidad de infectar el tracto respiratorio inferior y provocar

neumonía. Los coronavirus son virus RNA monocatenarios con sentido positivo de aproximadamente 30 kilobases y los cuales poseen largos genomas virales RNA que consisten de 50 regiones no traducidas (UTR), un complejo replicasa (ORF1AB), proteínas codificantes no estructurales (NSPS), un gen de proteína espiga (S), un gen de proteína de envoltura (E), un gen de proteína de membrana (M), un gen de proteína de nucleocápside (N), 30-UTR y varios marcos de lectura abiertos no estructurales no identificados¹². La proteína S se expresa en la superficie viral, dando así la apariencia de “corona” característica del virus y está formada por dos subunidades: S1 Y S2. La subunidad S1 contiene un dominio de unión a receptor, a través del cual se une a su receptor, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en el huésped, iniciando así el proceso de infección mediante la endocitosis del virión SARS-CoV-2; por otro lado, la subunidad S2 contiene a la región péptido de fusión, necesaria para la fusión de membrana y liberación del paquete viral en el citoplasma del huésped. Varios modelos computacionales y cuantificaciones biofísicas indican que el SARS-CoV-2 se une a ACE2 con mayor afinidad que su homólogo SARS-CoV. Por otro lado, la característica única del SARS-CoV-2 de entre todos los coronavirus es la existencia de un sitio de escisión de furina (secuencia “RPPA”) en S1/S2 y el cual contribuye a la gran infectividad del virus. Finalmente, también se requiere de la acción de la serina proteasa celular TMPRSS2 para procesar adecuadamente la proteína S de SARS-CoV-2 y facilitar así la entrada a la célula huésped.^{13, 14, 15, 16, 17}

Así, la entrada de los coronavirus (SARS 1 y SARS 2) a las células huésped ocurre mediante la unión y acoplamiento de la proteína S vírica al receptor de superficie celular de la enzima convertidora de angiotensina2 (ACE2). La expresión de ACE2 es alta en las células epiteliales del espacio alveolar (especialmente los neumocitos tipo II), por lo que el virus puede entrar y destruir a las mismas con facilidad, además, el corazón, íleo, riñón y endotelio también expresan cantidades considerables de ACE2, lo cual puede explicar la disfunción de dichos órganos en el curso de la enfermedad, así como el estado pro-coagulante característico de la misma. Aún más, estudios recientes sugieren que el virus puede infectar también a linfocitos T, macrófagos y células dendríticas derivadas de monocitos, sustentando así la teoría de desregulación inflamatoria responsable del daño multiorgánico, especialmente de los sistemas cardíaco, hepático y renal.^{18, 19, 20, 21, 22}

Después de ocurrida la fusión de membrana e ingreso del virus al citoplasma, inicia la traducción del marco de lectura abierto en la secuencia 5' (correspondiente a dos tercios del genoma y contenedor de 16 enzimas necesarias para la replicación viral). Posteriormente, la nucleocápside del virus se libera y permite la salida del RNA genómico viral. Esta secuencia de RNA actúa como un RNAm donde se transcribe directamente el gen de la replicasa viral (hacia el extremo 5') por medio de ORF1 a y ORF1ab, traducándose en las poliproteínas pp1a y pp1ab. Estas últimas son escindidas proteolíticamente por enzimas proteasas como quimiotripsina codificada viralmente (3CLpro), proteasa principal (Mpro) y proteasas similares a la papaína, lo que da lugar a la producción de las 16 proteínas no estructurales (nsps) designadas nsp1 a nsp16. Estas proteínas son necesarias para formar el llamado complejo replicasa transcriptasa (RTC), el cual, ensamblado en vesículas de doble membrana desde el retículo endoplasmático (RE). La mayoría de las nsps están implicadas en la replicación y transcripción genómica del virus ejerciendo actividades enzimáticas de tipo proteasa, RNA polimerasa dependiente de RNA (RdRp), helicasa, exorribonucleasa, endorribonucleasa y metiltransferasa. Finalmente, el complejo (RTC) replica y sintetiza un conjunto de RNAm subgenómicos (sgRNA), que codifican para la elaboración de las proteínas estructurales principales (S), (M), (E), (N) y para las proteínas accesorias (hacia el extremo 3'). El RNA genómico viral recientemente sintetizado, se asocia con la proteína (N) formando la nucleocápside. Las proteínas estructurales (S), (M) y (E); y las proteínas accesorias, expresadas a partir de los sgRNA, son elaboradas en las membranas del retículo endoplasmático (RE) y posteriormente transportadas al complejo de Golgi donde son ensambladas junto con la nucleocápside para producir nuevas partículas víricas, las que serán exportadas hacia la membrana plasmática celular en forma de vesículas, produciéndose así la liberación del virus, finalizando el proceso de replicación viral.²³

Respuesta inmune frente a SARS-COV-2.

La evolución de nuestro sistema inmune a lo largo de miles de años, ha permitido otorgar al ser humano defensas contra microorganismos invasores mediante el desarrollo de mecanismos de detección de virus, lo que permite montar una respuesta inmune capaz de movilizar componentes celulares y moleculares secundario a invasión o daño y que tienen por objetivo la destrucción del microorganismo; así mismo, el sistema inmune tiene la capacidad de generar una respuesta de memoria con el objetivo de ensamblar una defensa

más rápida y efectiva a través de la generación de anticuerpos específicos. Las respuestas antes mencionadas son llevadas a cabo por el sistema inmune innato y adaptativo.

La inmunidad innata es aquella que lleva a cabo la respuesta inmediata e inespecífica ante la detección de infección, más del 95% de los organismos vivos usan mecanismos de inmunidad innata para su supervivencia, mientras que menos del 5% dependen de funciones de células B y T. La infección viral inicia la respuesta inmune innata mediante la activación de los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) tales como los receptores Tipo Toll (TLR 3, 7, 9), los receptores citoplasmáticos tipo-RIG (RLR 1), principales responsables de la detección de virus RNA y los receptores tipo-dominio de oligomerización de unión a nucleótidos (NOD). Los PRR están distribuidos en las membranas plasmáticas, membranas endosomales y en el citosol de las células del huésped para asegurar la máxima detección de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) virales, incluyendo motivos de ácido nucléico, restos de carbohidratos, glicoproteínas, lipoproteínas y otras moléculas pequeñas presentes dentro del ciclo de vida viral. Las cascadas de señalización activadas por el reconocimiento PAMPs virales, desencadenan la estimulación de promotores de interferones tipo I (α , β , ϵ , κ) y III ($\lambda 1-4$). Los interferones tipo I y III son potentes citocinas con una gran importancia en el control de infecciones virales, así como en el inicio de las respuestas inmunes adaptativas mediante la inducción/expresión de genes estimulados por interferón (ISG); todas las células nucleadas pueden producirlos, aunque las células dendríticas plasmocitoides tienen una capacidad de producción de IFN de hasta 1000 veces más que otras células.²⁴

Estudios recientes sugieren la existencia actual de más de 300 ISGs y se estima que el 10% del genoma humano está sujeto a la regulación de interferones. Los ISGs, mediante vías dependientes de la unión de IFN tipo I y tipo III a su receptor en la superficie celular, tienen la finalidad de inhibir puntos clave en el ciclo de la replicación viral tales como: a) la unión y entrada; b) producción de proteínas virales y replicación genómica; y c) ensamblaje de partículas virales y egreso mediante la inducción de genes como HPSE, IFITM, CH25H, NCOA7, TRIM5 α , MX1-2, IFI16, RBBP6, PKR, EIF2 α , ZAP, Viperina, TDRD7, APOBEC, OAS, teterina, entre otros implicados en la respuesta a múltiples virus. Por otro lado, la cascada de señalización en la inducción de IFN tipo I, así como la detección de patrones moleculares asociados a daño (DAMPs) generados por las células infectadas, son también capaces de activar al factor de transcripción nuclear kappa B (NF- κ B), responsable de la inducción de interleucinas y quimiocinas pro inflamatorias como IL-1 β , IL-6, TNF α , MCP1 e

IP-10 y a las cuales se les ha atribuido efectos deletéreos en el curso de enfermedades ocasionadas por infecciones virales como SARS-CoV.^{24, 25, 26}

El SARS CoV es capaz de activar al sistema inmune innato mediante la expresión de varios factores de transcripción dependientes de la señalización de RLRs, tales como IRF3, IRF7 y NF-kB. El IRF3 e IRF7; inician la transcripción de los IFN tipo I (INF- α e IFN- β), implicados en la respuesta antiviral; por otro lado, el NF-kB se relaciona a la transcripción de IL-6 e IL-8 y los cuales se han ligado a la patogénesis del SIRA, al igual que IL-1 y TNF α . Adicionalmente, estudios de SARS-CoV in vitro y en modelos animales han demostrado que los transcritos de NF-kB son expresados desde las primeras 12 horas post infección y se encuentran altamente expresadas en macacos y ratones envejecidos, esto relacionado a un mayor daño pulmonar; mientras que las respuestas asociadas a IFN tipo I se retrasan hasta las 48 horas. Conjuntamente, otros estudios en animales infectados han demostrado que el SARS-Cov tiene la capacidad de evadir y modificar la respuesta inmune mediante la proteína nsp1, la cual antagoniza a las respuestas de IFN tipo I, inhibiendo la fosforilación de STAT 1 (factor de transcripción protector en estos modelos) y degradando el material genético del huésped. Adicionalmente, la proteína estructural PLP bloquea la fosforilación de IRF3; por otro lado, las proteínas nsp7 y nsp15 también antagonizan las respuestas de IFN tipo I. Existen también otros componentes virales capaces de antagonizar la respuesta al virus, por ejemplo, la proteína M, la cual bloquea la transcripción de IFN β ; la proteína ORF3b, que inhibe la activación de RIG-1 y MAVs; y la proteína ORF6, la cual inhibe las vías de transporte nuclear de factores de transcripción como STAT1.²⁷ De forma análoga, la infección por MERS-CoV también se caracterizó por una respuesta inflamatoria desregulada y en la cual se evidenciaron concentraciones altas de IFN γ , TNF α , IL15 e IL17²⁸. Lo antes mencionado, sugiere que el homólogo SARS-CoV-2 puede tener vías similares en la alteración de la respuesta inmune.

Aunque aún es muy limitado el conocimiento sobre respuesta humoral en SARS-CoV-2, la evidencia muestra que las respuestas específicas de los linfocitos T son importantes para el reconocimiento de SARS-CoV-2 y a su vez, en la eliminación de las células infectadas, particularmente, en los pulmones de los individuos infectados. Respecto a los anticuerpos producidos por los linfocitos B, la inmunoglobulina M (IgM), se produce durante etapas tempranas de la infección (con un pico al noveno día), mientras que la inmunoglobulina G (IgG) se produce en etapas más tardías (pico en la segunda semana). Se han reportado detalles serológicos limitados sobre la acción de los anticuerpos frente a la infección por

SARS-CoV-2 y se desconoce el tiempo de inmunidad ofrecida por dichos anticuerpos, pero como en otros virus de la familia de Coronavirus se cree que la inmunidad es temporal.²⁹

La infección y destrucción del parénquima pulmonar montan la respuesta inmune innata local, atrayendo así a monocitos, macrófagos y células dendríticas que liberan citocinas y quimiocinas en respuesta a la infección; adicionalmente, estos inducen respuestas inmunes adaptativas dependientes de linfocitos T y B. En la mayoría de los casos, estos procesos culminan en la resolución de la infección, sin embargo, en aproximadamente 5% de los casos (enfermedad grave) existe una respuesta inmune disfuncional y la cual es responsable del daño pulmonar y sistémico severo. Por lo anterior, diversas teorías han surgido sobre la desregulación inmune y los factores asociados a la disfunción inmunológica durante la infección por SARS COV2 y los cuales traducen resultados clínicos adversos. La descripción histopatológica de biopsias de pacientes fallecidos por COVID-19 demuestran daño alveolar difuso con exudados de fibromixoides celulares, hiperplasia reactiva de los neumocitos tipo II, descamación de neumocitos y formación de membrana hialina (indicando SIRA), exudados fibrinosos intraalveolares, fibrosis intersticial, microtrombos vasculares, infiltrados inflamatorios crónicos, expresión prominente de la proteína Rp3 NP del SARS-CoV-2 en células epiteliales alveolares e infiltrados inflamatorios mononucleares intersticiales caracterizados por linfocitos. Además, hubo un aumento en la concentración de CCR6 + Th17 altamente proinflamatoria en las células T CD4+ y se encontró que las células T CD8+ expresan altas concentraciones de gránulos citotóxicos. Esto implica que la sobreactivación de las células T (manifestada por el aumento de Th17) y la alta citotoxicidad de las células T CD8 son responsables, en parte, de la lesión inmune grave en estos pacientes.^{30, 31, 32}

Por otro lado, la acción de las citocinas favorece el reclutamiento e infiltración de linfocitos y monocitos, principalmente, hacia el tejido pulmonar en COVID-19, lo cual puede explicar la linfopenia (en particular de linfocitos TCD8+) presente en más del 80% de los pacientes con COVID-19 a su ingreso y la cual puede predecir la severidad de la enfermedad. Actualmente se desconoce la capacidad y repercusión del virus para infectar a células inmunes, sin embargo, los estudios de SARS-CoV evidenciaron que este puede infectar a linfocitos T, macrófagos y células dendríticas, favoreciendo así linfopenia y alteraciones en la respuesta inmune; esto sugiere un posible mecanismo similar en SARS CoV-2.^{31, 33, 34}

Durante la infección por COVID-19, se han descrito alteraciones en la respuesta inducida por linfocitos T, similares a algunas infecciones crónicas, en donde existe disfunción de las células TCD4+, activación excesiva y agotamiento de las células TCD8+ (estado de diferenciación alterado), eventualmente disminuyendo la respuesta antiviral del huésped.^{35,36} Adicionalmente, se ha evidenciado un incremento significativo en el porcentaje de subtipos inflamatorios de monocitos CD14+, CD16+, los cuales tienen una alta expresión de IL-6.¹⁷

Inmuno-senescencia y COVID-19.

La edad es uno de los principales factores de riesgo y progresión de la enfermedad por Coronavirus y varios estudios han reportado un aumento de la tasa de mortalidad del SARS-Cov-2 proporcional a la edad, con reportes de fatalidad hasta del 50% en grupos de edad mayores de 80 años en Italia. Las tasas de letalidad más altas se encuentran en el grupo de edad de 80 años y mayores (7.8%), en contraste a las tasas de letalidad más bajas, reportadas en el grupo de edad de 0 a 9 años (0.00161%). Diversos procesos y características fisiológicas dependientes de edad han sido propuestas como teorías relacionadas a la baja mortalidad en infantes, Bunyavanich y cols. han identificado una menor expresión de la enzima convertidora de angiotensina 2 en la superficie celular (ACE2) de niños, comparados con adultos. Por otro lado, la expresión de ACE2 se encuentra incrementada en adultos mayores de 60 años. Todo esto remarca a la expresión del receptor ACE2 como uno de los factores en la susceptibilidad a la infección por Coronavirus dependientes de la edad, sin embargo, esta correlación solo ha podido explicar una mayor susceptibilidad a la enfermedad y no la tasa de mortalidad por grupos de edad.

37

Adicionalmente, los adultos con COVID-19 grave presentan un retraso en la eliminación del SARS-CoV-2 y se ha observado que el recuento total de linfocitos, células TCD4+yCD8+, células T auxiliares y células T de memoria es significativamente menor en pacientes gravemente afectados, indicando así, alteraciones asociadas a la inmunidad adaptativa. Aún más, se ha demostrado que las citocinas IL-2, IL-6 e IL-10, así como el recuento de neutrófilos están significativamente elevados en pacientes con enfermedad grave, lo que representa una respuesta innata exagerada y disfuncional y la cual es responsable del daño pulmonar³⁸. Estas respuestas apuntan hacia una lesión pulmonar no controlada inducida por el virus y citocinas, resultado de posibles alteraciones inmunológicas asociadas a la edad.

El sistema inmune de los adultos mayores sufre numerosos cambios relacionados con la edad, denominados colectivamente inmuno-senescencia. Los cambios relacionados con la edad comienzan en la vida temprana con la caída en la producción de linfocitos T vírgenes en el timo, tejido donde se lleva a cabo la producción principal de estos últimos durante la infancia; dicha estructura sufre una rápida atrofia durante el crecimiento y al final de la pubertad sólo conservamos el 10% de la producción de estas células. Otra caída en la producción de Linfocitos T Nativos (vírgenes) ocurre entre 40 y 50 años, reduciendo éstos últimos al 1%. Una caída similar en la producción de células B vírgenes se produce debido a una disfunción de la médula ósea, esto más tarde en la edad adulta. ³⁹

Las células T y B vírgenes en los jóvenes se mantienen por largos períodos de tiempo en los ganglios linfáticos (y en menor grado en el bazo y médula ósea para las células B). De hecho, los ganglios linfáticos están a cargo tanto del mantenimiento como de la coordinación de nuevas respuestas inmunes necesarias para controlar virus como SARS-2. Sin embargo, los ganglios linfáticos sufren cambios dramáticos relacionados con la edad, esto durante el tercio final de la vida y cada vez son menos capaces de mantener células T vírgenes y coordinar nuevas respuestas a virus de nueva presentación. Las células T y B, con el envejecimiento, exhiben una proliferación y una diferenciación reducida en los ganglios linfáticos, como consecuencia, las respuestas inmunes a una nueva infección emergente están enlentecidas y la respuesta efectora consta de muchas menos células, las cuales están también menos armadas por moléculas antimicrobianas, haciéndolas así menos efectivas en la defensa contra infecciones. ³⁹

Existen ciertas particularidades del envejecimiento del sistema inmune, como son, el aumento de la incidencia de neoplasias, fenómenos autoinmunes y de procesos infecciosos, por lo que la inmuno-senescencia promete ser un campo de estudio vasto y enriquecedor para los médicos clínicos y los investigadores. El envejecimiento se caracteriza por un estado de inflamación crónico, con una mayor capacidad proinflamatoria donde se ven inmiscuidas interleucinas 6, IL 1 e IL 8, además del factor de necrosis tumoral alfa, promoviendo un estado de pro-inflamación, el cual impide al cuerpo responder de manera adecuada al estrés oxidante resultante, por lo que esta población es más susceptible de los daños derivados de procesos infecciosos. ⁴⁰

Las células del sistema inmune están en continua renovación y se ha reportado que la capacidad para la generación de nuevas células disminuye con la edad, alterando así toda la hematopoyesis. Junto con este cambio también hay una disminución en la capacidad de las células hematopoyéticas de responder al estímulo de proliferación, esto último está aparentemente relacionado con el acortamiento de los telómeros. Pocos linfocitos B son generados en la médula ósea, por lo que dichos cambios no producen alteración en los niveles de estos últimos, sin embargo, se ha demostrado una capacidad reducida para la producción de anticuerpos dependiente de la edad. Adicionalmente, existe una alteración funcional que afecta la diferenciación y diversificación de todas las subespecies de Linfocitos T CD4+ y estos cambios alcanzan su impacto máximo a los 70 años; por otro lado, la afectación en las poblaciones de células T CD8+ ocurre aparentemente en edades más tempranas y está caracterizada por la disminución en la capacidad de amplificar la respuesta inmune y de producir grandes cantidades de IL-1 y en consecuencia, la respuesta a antígenos específicos disminuye.⁴⁰

La edad es otro posible mecanismo implicado en la desregulación de la respuesta inmune frente a COVID-19, atribuible al microambiente del envejecimiento pulmonar, el cual provoca alteraciones en la maduración y migración de células dendríticas y por lo tanto, disfunción en la activación de linfocitos T y B. De hecho, se ha demostrado en modelos de animales envejecidos que existe una respuesta inflamatoria exagerada ante SARS-CoV, en comparación a grupos jóvenes, así como una disminución en la función de linfocitos B. De forma similar, los grupos de edad mayores a 60 años han demostrado un incremento en la mortalidad, lo cual puede explicar también el origen de la diferencia de respuestas a la fase temprana del COVID-19 entre adultos y niños. De hecho, los linfocitos B de los infantes tienen mayor capacidad para generar anticuerpos ante nuevos patógenos, comparados con linfocitos B de adultos.^{33, 35, 36.}

Hipoalbuminemia y COVID-19

Además de los procesos de degeneración inmune, es importante considerar la correlación de otros factores de riesgo y la severidad de la enfermedad en esta población vulnerable, de entre estas, la hipoalbuminemia es un factor correlacionado con mortalidad y desenlaces adversos en diversos padecimientos y se ha demostrado también como un factor asociado a mortalidad en COVID-19. Sin embargo, no existe información sobre el papel que esta ejerce en el adulto mayor con infección por SARS COV 2.

La albúmina sérica (seroalbúmina) es la proteína mayoritaria en el plasma sanguíneo y es la principal transportadora de diversas moléculas apolares. Se trata de una proteína globular electronegativa codificada en el cromosoma 4. Aporta, aproximadamente, el 50% del total de las proteínas plasmáticas y es responsable del 75% de la presión oncótica plasmática debido a su concentración promedio de 4g/dL, así como a su carga negativa, lo que favorece la atracción de sodio y agua. La vida media de la albúmina es de 14-18 días, sin embargo, esto se ve afectado en estados de catabolismo. Cerca de 10-15 gramos de albúmina son sintetizados en el hígado diariamente, lo que constituye aproximadamente un 25-30% de la síntesis proteínica hepática. En la albúmina se encuentran nueve aminoácidos. esenciales: isoleucina, triptófano, histidina, metionina, fenilalanina, leucina, lisina, treonina y valina. Es una única cadena peptídica de 585 aminoácidos en una estructura globular con un peso molecular de aproximadamente 66 kDa.^{42, 43, 44}

La albúmina ejerce funciones clave en el metabolismo, tales como regulación de la presión osmótica, transporte de hormona tiroidea, transporte de nutrientes, detoxificante de sustancias nocivas y regulación del equilibrio ácido-base. Adicionalmente, la albúmina se utiliza como marcador del estado nutricional y como indicador de gravedad de la enfermedad, en particular en pacientes crónicos y críticamente enfermos. Los factores que estimulan la síntesis de albúmina incluyen la acción de hormonas como la insulina y la hormona del crecimiento, la cual puede ser inhibida por mediadores proinflamatorios como la interleucina-6 (IL-6), la interleucina-1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral.⁴⁵

La hipoalbuminemia es uno de los trastornos más prevalentes en pacientes hospitalizados y críticamente enfermos y esta puede ser el resultado de la disminución en la producción o una mayor pérdida de albúmina a través de los riñones, el tracto gastrointestinal, la piel o el espacio extravascular, así como por un aumento del catabolismo de esta última. La disminución en la producción de albúmina es una causa rara de hipoalbuminemia y requiere una insuficiencia hepática crónica significativa antes de que se manifieste una disminución notable de la albúmina plasmática y es una característica de la cirrosis hepática crónica y avanzada. Con mayor frecuencia, la síntesis inadecuada de albúmina en presencia de un mayor catabolismo debido a una enfermedad sistémica significativa contribuye a una hipoalbuminemia general.⁴⁵

La sepsis se asocia con un aumento de la permeabilidad vascular y la fuga capilar que resulta en la pérdida de albúmina desde el compartimento intravascular. Adicionalmente, existe una síntesis reducida y un mayor catabolismo de la albúmina en presencia de sepsis. La enfermedad crítica altera la distribución de la albúmina entre los compartimentos intravascular y extravascular, afecta la tasa de síntesis de la albúmina, aún más, aumenta la depuración y degradación de esta. El aumento de la fuga capilar responsable de la permeabilidad vascular es el resultado de varios factores, incluidos los efectos de citocinas como TNF-alfa e IL-6, quimiocinas, la acción de prostaglandinas y componentes del complemento, así como endotoxinas de bacterias gramnegativas. La tasa de síntesis también disminuye en enfermedades críticas y se cree que esto es el resultado del aumento en la transcripción de genes para las proteínas de fase aguda positivas, como la proteína C reactiva y la disminución en la tasa de transcripción de ARNm de albúmina.⁴⁵

El valor pronóstico de la albúmina sérica se extiende a pacientes críticamente enfermos y en aquellos con sepsis. Una concentración baja de albúmina sérica se correlaciona con una mayor duración de la estadía en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y con tasas de complicaciones, como la dependencia del ventilador, el desarrollo de una nueva infección y mortalidad.^{46,47} Sapijaszko y cols. reportaron que la tendencia diaria de la albúmina sérica puede ser una herramienta útil para predecir la capacidad de destete de los pacientes que necesitan ventilación mecánica.⁴⁸

Se ha demostrado que los pacientes no supervivientes de enfermedades graves y con estancia en UCI tienen concentraciones de albúmina sérica más bajas que los pacientes supervivientes. De forma similar, se han reportado que los no supervivientes tuvieron concentraciones de albúmina sérica más bajas al ingreso en la UCI y las cuales disminuyeron más rápidamente en las primeras 24 a 48 horas, influyendo así en la supervivencia.^{49, 50, 51.}

Adicionalmente se ha correlacionado a la hipoalbuminemia con el desarrollo de lesión renal aguda e incremento en la mortalidad, en pacientes críticos y hospitalizados. Diversos estudios han demostrado el papel de la hipoalbuminemia con la incidencia de LRA en pacientes no cirróticos, de entre los que destacan estudios observacionales y metaanálisis y en los que se concluye que la hipoalbuminemia es un factor de riesgo independiente para LRA. La hipoalbuminemia también se asoció de forma independiente con un mayor riesgo de mortalidad entre estos pacientes, sugiriendo como posible mecanismo fisiopatológico la vulnerabilidad de los riñones a la hipoalbuminemia. Otro posible mecanismo es la

posibilidad de la hipoalbuminemia como reactante de fase aguda negativo, indicando una alta carga inflamatoria, relacionada con mal pronóstico en esta entidad. En otros estudios en los que incluyó a la hipoalbuminemia y a los marcadores inflamatorios (clínicos y paraclínicos) como factores de riesgo para LRA, la hipoalbuminemia fue la que permaneció como factor de riesgo independiente para mortalidad y morbilidad, aún por encima de otros factores de riesgo, sugiriendo así un mecanismo fisiopatológico no elucidado entre los niveles séricos de albúmina y el deterioro de la función renal. Adicionalmente, se sugiere que las determinaciones de la albúmina sérica pueden ser de utilidad para identificar a los pacientes que tienen mayor riesgo de desarrollo de LRA y muerte después del desarrollo de esta, esto en pacientes críticos.^{52, 53, 54, 55}

Por otro lado, la concentración de albúmina a las 48 horas desde su ingreso, en pacientes críticos, fue tan precisa como la puntuación APACHE II para predecir la mortalidad. El sistema APACHE II incluye la concentración de albúmina sérica y es más predictivo para mortalidad en enfermedades críticas; esto sugiere una correlación muy significativa entre el nivel de albúmina sérica y el riesgo de mortalidad⁴⁵.

Se han reportado diferencias significativas en los niveles de la albúmina en pacientes supervivientes de COVID-19 y los no supervivientes ($37,6 \pm 6,2$ mg/dL frente a $30,5$ mg/dL $\pm 4,0$ mg/dL ; $p < 0,001$), concluyendo así un posible factor de asociación entre los niveles de albumina y mortalidad. Violi y cols. reportaron hallazgos similares, demostrando una asociación entre la mortalidad, los niveles de albumina y la edad (HR: 0,38, IC del 95%, $p = 0,001$); $p < 0,001$) (HR: 1,03, IC del 95%, $p = 0,001$) independientemente del ajuste por variables como sexo, ingreso en UCI, insuficiencia cardíaca, EPOC y niveles de PCR.^{56, 57}

Adicionalmente, un estudio de metaanálisis concluyó que existe una asociación entre hipoalbuminemia y COVID-19 severo, demostrando que un nivel bajo de albúmina puede conducir al reconocimiento temprano de la enfermedad en su presentación grave. Aziz y cols en un estudio de revisión y metaanálisis.^{58, 59}

Los resultados adversos y pronósticos de la hipoalbuminemia han sido estudiados en adultos mayores. Carriere y cols. reportan una razón de riesgo de 2.72 para muerte temprana en individuos con hipoalbuminemia. Torres y Gutiérrez reportan una razón de riesgo de 2.60 de asociación entre hipoalbuminemia y mortalidad en pacientes frágiles mayores de 75 años durante los cinco años de seguimiento, independientemente de la causa de muerte, sexo, edad y funcionalidad. Del mismo modo, otros estudios han

demostrado una correlación entre niveles bajos de albumina sérica con discapacidad y deterioro funcional en personas de edad avanzada.^{60.}

La concentración sérica de albúmina es muy sensible en el diagnóstico de desnutrición en ancianos hospitalizados. Se ha reportado en ancianos con discapacidad funcional y albúmina <35g/L, prevalencia de desnutrición del 70%, mientras que en ancianos dependientes con concentraciones de albúmina > 35 g/L, la prevalencia de desnutrición fue solo del 13%. Adicionalmente, se ha documentado la existencia de asociación entre las concentraciones de albúmina y la fuerza muscular medida por empuñadura en estudios transversales. Por otro lado, diversos estudios, han demostrado que valores más bajos de albúmina se asocian a una mayor discapacidad en las actividades de la vida diaria (AVD).

60,61

Sahyoun y cols. reportaron que en los ancianos existe una clara asociación entre los niveles de albúmina y la mortalidad a largo plazo (entre 3 y 12 años). Mientras que, en ancianos residentes de asilo, la albúmina se asoció con la mortalidad a corto plazo (1 año). Adicionalmente, se han reportaron que los niveles bajos de albúmina se asocian a una mayor mortalidad durante la estancia hospitalaria y que estos niveles estaban más estrechamente asociados con la mortalidad a largo plazo, a diferencia de los pacientes con niveles de albúmina en rangos normales en el momento del alta.^{62, 63.}

A pesar de la disminución en la síntesis de proteínas relacionadas con la edad, no hay evidencia de que los valores de albúmina disminuyan hasta rangos patológicos durante el envejecimiento. Varios estudios demostraron una reducción progresiva de la concentración sérica de albumina entre 0.08 y 0.17 g/L por año, asociada al envejecimiento; con mayores reducciones en hombres que en mujeres. Greenblatt informó que la concentración media de albúmina sérica cayó significativamente, de 3,97 a 3,58 g/L entre la cuarta y octava década de la vida (0,01 g/dL/año). A pesar de estos cambios secundarios a la edad, los valores de albúmina en ancianos sanos de la comunidad se mantienen por encima de 38 g/L hasta después de los 90 años y la disminución de estos indican patología subyacente.^{60.}

64

La fragilidad incrementa la vulnerabilidad del individuo a otras entidades perniciosas, como caídas, inmovilidad, fractura de cadera, infecciones, discapacidad, dependencia y muerte. Se reporta en México una prevalencia de fragilidad entre el 15-40%, el cual es uno de los principales factores etiológicos para el desarrollo de hipoalbuminemia. En estos pacientes,

el estado inflamatorio está permanentemente activado y se registra aumento de citocinas, principalmente IL-6, IL-1 y factor de necrosis tumoral, mismos que se correlacionan con la anorexia del envejecimiento y, a su vez, con el estado nutricional y la masa muscular. A pesar de que el mecanismo no es del todo claro, la elevación de citocinas resulta en disminución progresiva del número de fibras musculares, pérdida de peso, pérdida de masa y fuerza muscular, que se correlacionan con el “nivel” de fragilidad en población anciana.⁶⁵

El estado nutricional y las concentraciones elevadas de citocinas, principalmente IL-6, secundarias a enfermedades como sepsis, cáncer, insuficiencia cardiaca, trauma y cirugía, provocan el catabolismo acelerado de proteínas e influyen de manera negativa en la síntesis de albúmina.⁶⁰

Los niveles bajos de albúmina sérica son, por tanto, un factor relacionado con la severidad de la COVID-19, y aunque aún no se encuentran elucidados los mecanismos implicados en la patogénesis de complicaciones asociadas a hipoalbuminemia, esta puede indicar la magnitud de la inflamación, situación relacionada con severidad de COVID-19; adicionalmente, la hipoalbuminemia se asocia a severidad, comorbilidades y mortalidad en pacientes críticos de etiologías diferentes a COVID-19. Por otro lado, se ha correlacionado a la hipoalbuminemia con distintas complicaciones en el anciano, lo que, en conjunto, suponen que esta última puede estar correlacionada a severidad y desenlaces adversos en el adulto mayor con COVID-19, situación no estudiada hasta el momento.

Justificación

La albúmina es un importante predictor de mortalidad, días estancia hospitalaria, días de dependencia al ventilador y destete de la ventilación en pacientes con enfermedad crítica. De manera similar, existe una correlación entre hipoalbuminemia y mortalidad en pacientes con COVID-19. Por otro lado, se ha correlacionado a la hipoalbuminemia con distintas complicaciones en el anciano, tales como enfermedad subclínica, síndrome de fragilidad, reducción de la masa muscular, mal estado nutricional y mortalidad; de hecho, se ha demostrado que la hipoalbuminemia y la edad son factores de riesgo independientes de mortalidad para la COVID-19. Sin embargo, no existe un estudio con enfoque en la población geriátrica. Por lo anterior, es concebible estudiar la posible correlación de la hipoalbuminemia con la mortalidad en pacientes adultos mayores con COVID-19 en el Hospital General de Zona 27 del Instituto Mexicano del Seguro Social. El protocolo expuesto

anteriormente es pionero en este tema, pues no existen protocolos de investigación, hasta nuestro conocimiento, que abarquen este campo de investigación en la población a estudiar.

Se espera que con los resultados obtenidos de este proyecto se pueda beneficiar a la población vulnerable, debido a que se pueden realizar acciones encaminadas a corregir los factores que conllevan a complicaciones relacionadas, tales como un estricto control nutricional y de los niveles séricos de albúmina en estos pacientes, así como al desarrollo de nuevos campos de investigación orientados en la comprensión fisiopatológica de esta enfermedad y enfocados en el proceso del envejecimiento. De manera secundaria, puede impactar de forma positiva a la institución, al orientar el tratamiento de comorbilidades, así como a la disminución días de estancia, costos y complicaciones asociadas a la hospitalización, incluyendo la disminución en la mortalidad. Se estima que los gastos al día por Infección por SARS COV-2 fueron de \$80,000 y \$ 100,000; la estancia media de hasta 14 días, 18 días en terapia intensiva y 17 días en hospitalización, los cuales superan gastos de \$4,000,300. Las muertes reportadas en hombres mayores de 65 son de hasta 86,868 y mujeres 58,875 muertes.⁶⁶

Planteamiento del problema

El COVID-19 es la pandemia más reciente en un siglo y es un problema de salud pública en nuestro país, pues la cantidad de casos condicionaron saturación de los sistemas de salud, estancias intrahospitalarias prolongadas y altos costos de atención hospitalaria. Se reporta una mortalidad elevada asociada a múltiples factores de riesgo, de los cuales, destaca la edad avanzada (mayor a 65 años). Por otro lado, la hipoalbuminemia también es un factor de riesgo importante para mortalidad en COVID 19, ésta última evaluada en población general. Existen estudios que correlacionan la hipoalbuminemia con desenlaces adversos y mortalidad en el adulto mayor en múltiples padecimientos, sin embargo, no existen estudios que correlacionen a la hipoalbuminemia con severidad de COVID-19 en el adulto mayor. En este estudio se plantea evaluar la correlación entre la hipoalbuminemia y la severidad de COVID 19 en pacientes adultos mayores del hospital General de Zona Numero 27 y la cual, según lo reportado en la literatura, favorece un mayor riesgo de severidad y, por lo tanto, de mortalidad.

Es un estudio factible ya que no requiere financiamiento y los datos serán obtenidos de expedientes clínicos. De acuerdo con lo anteriormente descrito, esta enfermedad es altamente transmisible y se asocia a mayor severidad en el adulto mayor, población altamente vulnerable. La hipoalbuminemia puede interferir en el curso de la enfermedad en este grupo de pacientes y detectarla puede ofrecer orientación para la toma de decisiones clínicas, valor pronóstico y disminución de mortalidad en los adultos mayores del hospital; adicionalmente, estas acciones pueden favorecer la disminución en costos de atención por estancias prolongadas.

Pregunta de investigación:

Por lo anterior, se buscará responder a la siguiente pregunta de investigación:

¿Existe correlación entre hipoalbuminemia y severidad de COVID-19 en pacientes adultos mayores de 65 años en el Hospital General de Zona Número 27 del Instituto Mexicano del Seguro Social?

Objetivos

Objetivo General:

Identificar la correlación entre hipoalbuminemia y severidad clínica de la enfermedad por COVID 19 en adultos mayores de 65 años en el Hospital General de Zona Número 27.

Objetivos específicos:

Definir la frecuencia de hipoalbuminemia en este grupo de pacientes.

Determinar la frecuencia de mortalidad este grupo de pacientes.

Identificar las principales comorbilidades en este grupo de pacientes.

Hipótesis

Se establece que la hipoalbuminemia se correlaciona con severidad clínica de COVID-19 en pacientes adultos mayores de 65 años en el Hospital General de Zona Número 27 del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Material y métodos.

Características donde se realizará el estudio:

La captura de la información y el desarrollo del estudio se llevó a cabo en el Hospital General de Zona Número 27 del Instituto Mexicano del Seguro Social entre el período de septiembre del 2022. Se obtendrá información de los expedientes clínicos de pacientes ingresados durante el enero-abril de 2021.

Diseño y descripción del estudio:

Estudio transversal, retrolectivo, analítico, observacional, se realizó un estudio de regresión logística entre variables cualitativas y en el que la unidad de estudio es el expediente clínico. La captura de información se realizó en el periodo de septiembre del 2022 de los pacientes que estuvieron hospitalizados en el servicio de medicina interna durante el periodo de enero- abril 2021; se realizó una base de datos previo consentimiento informado y autorización por el comité de ética del Sirelcis. Se recolectarán los datos en el programa SPSS para su análisis estadístico.

Universo de trabajo:

Expedientes clínicos de pacientes mayores de 65 años hospitalizados en el Hospital General de Zona 27 del Instituto Mexicano del Seguro Social, durante el período comprendido entre enero-abril del 2021 y que cumplan con los criterios de inclusión determinados para el estudio.

Criterios de selección:

- Criterios de inclusión:
 - Se seleccionarán expedientes clínicos de pacientes de ambos sexos, edad mayor a 65 años, con el diagnóstico de COVID-19, confirmado a través de prueba de antígeno o Prueba de Cadena de la Polimerasa en Tiempo Real (PCR-RT) para SARS-COV-2.
 - Expedientes clínicos de pacientes ingresados al servicio de Medicina Interna-COVID del Hospital General de Zona Número 27 del Instituto Mexicano del Seguro Social entre el período enero-abril del 2021.

- Criterios de exclusión:
 - Expedientes clínicos de pacientes con enfermedad neoplásica asociada.
 - Expedientes clínicos de pacientes con Insuficiencia Hepática Crónica (cualquier estadio Child-Pugh).
 - Expedientes clínicos de pacientes con datos clínicos de síndrome nefrótico.

- Criterios de eliminación:
 - Incapacidad para obtener información del expediente clínico.
 - Pérdida de información.

Cálculo de la muestra:

Se tomará en cuenta, para el cálculo de tamaño de muestra, la prevalencia de pacientes de la tercera edad con COVID-19 e hipoalbuminemia severa, de acuerdo con lo reportado en la literatura, y que corresponde al 43.8%. Se utilizó la fórmula para el cálculo de una proporción con un nivel de confianza del 95% $\alpha = 0.05$; $Z_{\alpha} = 1.96$, Precisión 0.08.

Con la siguiente fórmula:

$$\frac{Z_{\alpha}^2 \times P_0 \times q_0}{d^2} = n$$

$$\frac{1.96^2 \times 0.43 \times 0.57}{0.08^2} = n$$

$$\frac{3.84 \times 0.43 \times 0.57}{0.0064} = n$$

$$\frac{0.941}{0.0064} = n$$

n=147.06

Definición de variables.

Variables Dependientes:

Severidad COVID- 19.

Definición conceptual: La Organización mundial de la salud clasificó y actualizó el término en enero del 2021 a la enfermedad por COVID-19 en casos con enfermedad leve, moderada, grave y crítica.

Enfermedad crítica: Se define atendiendo a los criterios de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), síndrome séptico, choque séptico u otros procesos patológicos que normalmente harían necesario realizar intervenciones de apoyo vital, tales como la ventilación mecánica (invasiva o no invasiva) o el tratamiento con vasopresores.

Enfermedad grave: Se define por la presencia de cualquiera de los siguientes signos: saturación de oxígeno < 90% con aire ambiente; o frecuencia respiratoria > 30 respiraciones por minuto en adultos o signos de disnea grave (uso de músculos accesorios, incapacidad para terminar las frases al hablar, tiraje intercostal muy pronunciado, quejido espiratorio, cianosis central o presencia de cualquier otro signo general de alarma).

Enfermedad moderada: con signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, taquipnea) pero sin signos de neumonía grave, en particular SpO₂ ≥ 90% con aire ambiente.

Enfermedad leve: pacientes sintomáticos que se ajustan a la definición de caso de COVID-19, pero no presentan neumonía vírica ni hipoxia.

Definición operacional: para este protocolo, se obtendrán de los expedientes clínicos aquellos casos que cumplan con el diagnóstico de COVID 19 y, de acuerdo con los criterios de severidad, se clasificarán en dos grupos para el estudio de correlación: leve/moderado y graves/críticos.

Tipo de variable: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal, categórica

Unidad de medición: 1. Leve, 2. Moderada, 3. Grave, 4. Crítica

Desenlace de la Hospitalización

Definición conceptual: Resultado al egreso de la estancia hospitalaria.

Definición operativa: se recabará, del expediente clínico, la información acerca de la forma de egreso del paciente; es decir, si el paciente fue egresado por mejoría clínica o defunción.

Esta última se corroborará mediante el certificado de defunción

Tipo de variable: Cualitativa

Escala de medición: nominal, dicotómica.

Unidad de medición: 0.- Alta a domicilio. 1.- Defunción.

VARIABLES INDEPENDIENTES:

Hipoalbuminemia.

Definición conceptual: niveles plasmáticos de albúmina sérica menor a 3.5 g/dl.

Definición operacional: Niveles reportados en los estudios de laboratorio que se realizaron al paciente durante su hospitalización, si el resultado es menor o a 3.5 se clasificará como hipoalbuminemia.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala de medición: Nominal, dicotómica.

Unidad de medición: 0. Si 1. No

COVARIABLES

Edad

Definición conceptual: Tiempo transcurrido desde la fecha de nacimiento hasta la fecha del último seguimiento, y cuya unidad de medición se realiza en años.

Definición operacional: se obtendrá, del expediente clínico, la edad de cada paciente incluido en la muestra del estudio.

Tipo de variable: Cuantitativa

Escala de medición: Discreta

Unidad de medición: número de años

Género.

Definición conceptual: Grupo al que pertenecen los seres humanos de cada sexo, entendido este desde un punto de vista sociocultural en lugar de exclusivamente biológico.

Definición operacional: Dato obtenido del expediente clínico.

Tipo de variable: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal, dicotómica.

Unidad de medición: 0. Hombre. 1. Mujer.

Días de Estancia Hospitalaria

Definición conceptual: Se refiere a los días que permaneció hospitalizado el paciente desde la fecha de ingreso hasta el día de alta hospitalaria o fallecimiento.

Definición operativa: número de días de hospitalización registrados en el expediente clínico.

Tipo de variable: Cuantitativa.

Escala de medición: Discreta

Unidad de medición: número de días.

Índice de Masa Corporal

Definición conceptual: Es el peso de una persona en kilogramos dividido por el cuadrado de la estatura en metros.

Definición operativa: Se tomará la información de peso y talla reportada en el expediente clínico y se calculará el índice de masa corporal.

Tipo de variable: Cualitativa.

Escala de medición: Ordinal.

Unidad de medición: 1. Bajo peso < 23 kg/m². 2 peso normal 23.1-27.9 kg/m². 3. Sobrepeso: 28-31.9 kg/m², 4. Obesidad > 32

Hipertensión Arterial Sistémica

Definición conceptual: es un Síndrome de etiología múltiple caracterizado por la elevación persistente de las cifras de presión arterial a cifras $\geq 140/90$ mmHg.

Definición operativa: Dato tomado de expediente clínico, en donde se reporte aquellos pacientes con antecedente de hipertensión arterial sistémica, o quienes hayan sido diagnosticados durante la estancia intrahospitalaria.

Tipo de variable: Cualitativa.

Escala de medición Nominal, dicotómica.

Unidad de medición 0.- Ausente 1.- Presente.

Diabetes Mellitus tipo 2

Definición conceptual: comprende un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia, resultante de defectos en la secreción o en la acción de la insulina o de ambos mecanismos; el diagnóstico se realiza con niveles de glucosa sérica en ayuno > 126 mg/dl o > 200 mg/dl en una determinación al azar o HbA1c > 6.5%.

Definición operativa: Pacientes que reporten en el expediente clínico el antecedente de diabetes, o quienes hayan sido diagnosticados durante la estancia intrahospitalaria.

Tipo de variable: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal, dicotómica.

Unidad de medición: 0.- Ausente.1.- Presente

Enfermedad Renal Crónica

Definición conceptual: presencia de una alteración estructural o funcional renal (sedimento, imagen, histología) que persiste más de 3 meses, con o sin deterioro de la función renal; o un filtrado glomerular (FG) < 60 ml/min/1,73 m² sin otros signos de enfermedad renal.

Definición operativa: Pacientes que reporten en el expediente clínico diagnóstico previo de enfermedad renal crónica.

Tipo de variable: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal, dicotómica.

Unidad de medición: 0.- Ausente 1.- Presente

Enfermedad Cardiovascular

Definición conceptual: conjunto de enfermedad que afectan el corazón o los vasos sanguíneos. Incluyen enfermedades como la cardiopatía isquémica, enfermedad vascular cerebral, insuficiencia cardíaca, arritmias, las cardiopatías congénitas, enfermedad valvular y endocarditis

Definición operativa: pacientes que en el expediente clínico reporten antecedente de enfermedad cardiovascular, o quienes hayan sido diagnosticados durante la estancia intrahospitalaria.

Tipo de variable: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal, dicotómica.

Unidad de medición: 0.- Ausente 1.- Presente.

Niveles de Leucocitos

Definición conceptual: Tipo de célula sanguínea que se produce en la médula; ayudan a combatir infecciones y otras enfermedades. Los tipos de leucocitos son los granulocitos (neutrófilos, eosinófilos y basófilos), los monocitos y los linfocitos (células T y células B).

Definición operativa: Niveles reportados en los estudios de laboratorio que se realizaron al paciente durante su hospitalización.

Tipo de variable: Cuantitativa.

Escala de medición: Continua.

Unidad de medición: Niveles en células/mm³.

Niveles de Linfocitos

Definición conceptual: Tipo de célula inmunitaria elaborada en la médula ósea; se encuentra en la sangre y el tejido linfático. Los dos tipos de linfocitos son los linfocitos B y los linfocitos T. Los linfocitos B elaboran anticuerpos y los linfocitos T ayudan a destruir las células tumorales y a controlar las respuestas inmunitarias.

Definición operativa: Niveles reportados en los estudios de laboratorio que se realizaron al paciente durante su hospitalización.

Tipo de variable: Cuantitativa.

Escala de medición: Continua.

Unidad de medición: Niveles en células/mm³.

Niveles de Deshidrogenasa láctica

Definición conceptual: proteína enzimática que actúa sobre piruvatos y lactatos con una conversión del dinucleótido de adenina-nicotinamida (DAN), así como de su forma reducida: DANH. El incremento de la DHL refleja varios fenómenos tales como: actividad osteoblástica, hemolisis, daño y necrosis celular, proliferación neoplásica.

Definición operativa: Niveles reportados en los estudios de laboratorio que se realizaron al paciente durante su hospitalización.

Tipo de variable: Cuantitativa.

Escala de medición: Continua.

Unidad de medición: Niveles en mg/dl.

Instrumentos

Paquete de análisis estadístico SPSSv22.

Paquete Office.

Hoja de recolección de datos

Escala de Severidad de COVID-19 publicada por la OMS el 25 de enero de 2021 y la cual se incluye en los anexos de este protocolo. La clasificación fue creada por la OMS en 2021 y consta de cuatro ítems que evalúan criterios clínicos, de imagen y de laboratorio para la

estratificación de los pacientes en cuatro grupos: enfermedad leve, moderada, grave y crítica; Al tratarse de un instrumento de clasificación de la enfermedad y no una herramienta diagnóstica, esta no consta de sensibilidad y especificidad descrita.

Análisis de datos

Se realizó estadística descriptiva, a las variables cuantitativas edad, días de estancia hospitalaria, niveles de leucocitos, linfocitos y concentraciones séricas de LDH, se determinó distribución mediante pruebas de normalidad, la cual tuvo distribución no normal por lo que se calculó mediana con rangos

Para las variables cualitativas nominales hipoalbuminemia, HAS, DM2, ERC; EC, se calculó frecuencia y porcentaje, así mismo para las variables cualitativas ordinales severidad de la enfermedad Covid-19, e IMC se calculó frecuencia y porcentaje.

Se realizó la comparación de variables entre dos grupos, según presencia o ausencia de hipoalbuminemia, y se compararon las variables cuantitativas y cualitativas en ambos grupos; se usaron pruebas no paramétricas en las variables cuantitativas, al demostrar que su distribución no fue normal. Se realizaron pruebas no paramétricas (U de Mann-Whitney) para la comparación de medianas entre variables cuantitativas de dos muestras independientes. Se realizó test de Fisher para comparación de variables cualitativas nominales. Se realizó un estudio de regresión logística binaria entre variables cualitativas, con la finalidad de evaluar la ocurrencia de la variable dependiente (COVID-19 en su clasificación crítica) en función de la presencia de la variable independiente, esta última caracterizada por la hipoalbuminemia. Se obtuvieron coeficientes de regresión logística y OR (IC 95%). Todos los coeficientes fueron validados por las pruebas de omnibus para cada variable y en las que se obtuvo una P menor a 0.05

Aspectos éticos:

Código de Nuremberg.

Esta tesis se ajusta a las consideraciones éticas de acuerdo con el Código de Nuremberg; sin embargo, al tratarse de un estudio en el que se usará el expediente clínico, no se necesita consentimiento informado, por lo que en su lugar se firmará la carta de excepción

al consentimiento informado, así como la carta de no inconveniente por el director de la unidad. No se expondrá al paciente al sufrimiento físico, mental o daño innecesario y el manejo de la información será conducido exclusivamente por personal calificado; adicionalmente, al usar del expediente clínico como universo de trabajo, el paciente no será expuesto a ningún tipo de riesgo.

Declaración de Helsinki.

La realización de esta tesis concuerda con los principios científicos aceptados universalmente; presentando este material a un comité de ética, además de lo propuesto por la literatura científica, en esta investigación se identificarán características clínicas, demográficas y de laboratorio, vertidas en expedientes clínicos de pacientes con infección por SARS-CoV-2. Se respetará además el derecho de los sujetos de estudio a salvaguardar su integridad. Por otro lado, se informará de manera clara los objetivos, métodos, beneficios y posibles riesgos o molestias del estudio. Los beneficios de este estudio comprenden a las posibles futuras intervenciones que deriven de los resultados del mismo y, las cuales serán aplicables en la población vulnerable, con la finalidad de mejorar la supervivencia, así como disminuir la mortalidad; al usar del expediente clínico como universo de trabajo, el paciente no será expuesto a ningún tipo de riesgo.

Informe Belmont.

Mediante este estudio, se respetan los principios bioéticos de:

- **Autonomía**, al tratarse de una tesis en el que se usará al expediente clínico y no se emplearán a personas como objetos de investigación, estos no serán sometidos a ninguna intervención, sin embargo, se guardará estrecha confidencialidad sobre los datos y la información obtenida de los expedientes clínicos. Se solicitará autorización por las facultades competentes mediante firma de excepción al consentimiento informado para el adecuado uso de la información hallada en expediente clínicos.
- **Beneficencia**, la información obtenida de este estudio permitirá identificar a pacientes vulnerables de estas complicaciones y realizar intervenciones tempranas en su tratamiento en el futuro;
- **Justicia**, se incluirán todos los expedientes que reúnan los criterios y se obtendrá la información aquí señalada y;

- **No maleficencia**, en ningún momento se modificarán los datos obtenidos de los expedientes y se respetará la privacidad de los datos incluidos en el expediente clínico.

Reglamento De La Ley General De Salud En Materia De Investigación Para La Salud.

Con base en el Artículo 17 del Reglamento De La Ley General De Salud En Materia De Investigación Para La Salud: se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este Reglamento, la tesis a elaborar recae en el tipo de Investigación sin riesgo, pues se trata de un estudio que empleará técnicas y métodos de investigación documental basados en la revisión del expediente clínico sin realizar ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio.

Se apegó a lo considerado en el Reglamento antes mencionado, en el artículo 13, y el cual menciona que en toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y protección de sus derechos y bienestar. Así como el Artículo 14 pues esta investigación es realizada por profesionales de la salud, con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del ser humano bajo la responsabilidad de una institución de atención a la salud, que actúa bajo la supervisión de las autoridades sanitarias competentes y que cuente con los recursos humanos y materiales necesarios que garanticen el bienestar del sujeto durante la investigación. Este protocolo de investigación se apega a lo descrito en el Artículo 16, ya que protege la privacidad del individuo y no se mencionará o difundirá ningún dato personal; también, podrá informarse al paciente de los resultados de este estudio si así lo requiere. Respecto al artículo 20, 21 y 22 que comprende la elaboración y redacción de consentimiento informado; este estudio incluye la redacción de la carta de excepción al consentimiento informado y carta de no inconveniente firmada por el director de la unidad y el investigador principal, pues se trata de un estudio que empleará técnicas y métodos de investigación documental basados en la revisión del expediente clínico sin realizar ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio.

Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012.

De acuerdo con lo referido en el Apartado 6.- de la presentación y autorización de los proyectos o protocolos de investigación, esta investigación deberá contar con un dictamen favorable de los comités de investigación y ética correspondientes de la institución para que pueda llevarse a cabo. Así mismo, de acuerdo con el Apartado 7.- del seguimiento de la investigación y de los informes técnico-descriptivos, se realizará y entregará un informe técnico descriptivo de carácter parcial, respecto al avance de la investigación, así como un informe final en el que se describan los resultados obtenidos. Por otro lado, de acuerdo con el Apartado 10.- el investigador principal planeará y elaborará el protocolo de investigación, y dirigirá el mismo en apego a los aspectos metodológicos, éticos y de seguridad del sujeto de investigación. Por último, de acuerdo con el apartado 12.- de la información implicada en investigaciones, el investigador principal y los Comités en materia de investigación para la salud de la institución o establecimiento, se protegerá la identidad y los datos personales de los sujetos de investigación, ya sea durante el desarrollo, como en las fases de publicación o divulgación de los resultados de esta, apegándose a la legislación aplicable específica en la materia.

Ley federal de protección de datos personales en posesión de los particulares.

Este protocolo se realiza bajo el apego a lo establecido en el Artículo 7.- ya que los datos personales recabados durante la investigación se tratan de manera lícita conforme a las disposiciones establecidas por esta ley y demás normatividad aplicable, la obtención de datos personales no debe hacerse a través de medios engañosos o fraudulentos, así como una expectativa razonable de privacidad; adicionalmente, se apega al Artículo 11.- pues el responsable procurará que los datos personales contenidos en las bases de datos sean pertinentes, correctos y actualizados para los fines para los cuales fueron recabados, y cuando estos datos hayan dejado de ser necesarios deberán ser cancelados y eliminados en el plazo de setenta y dos meses.

Consentimiento informado. Se puntualiza que, según lo establecido en la elaboración de la carta de consentimiento informado, únicamente en las investigaciones que realicen revisión de expedientes clínicos, no se requiere carta de consentimiento informado, por lo que en su lugar se firma carta de excepción al consentimiento informado. Este protocolo de investigación garantiza la confidencialidad de los datos obtenidos que pudiesen identificar a la persona, de acuerdo con lo ya descrito en la ley federal de protección de datos personales vertido en el capítulo I, artículo 3 y sección VIII publicados en el Diario Oficial

de la Federación en 2010. Al tratarse de un estudio en el que el universo comprende al expediente clínico, se redactará y solicitará la firma de la carta de excepción al consentimiento informado y una carta de no inconveniente por el director de la unidad, mismos que se agregan en los anexos correspondientes de este protocolo.

Riesgo-Beneficios. Los beneficios de este estudio comprenden a las posibles futuras intervenciones que deriven de los resultados de este y las cuales serán aplicables en la población vulnerable, con la finalidad de mejorar la supervivencia, así como disminuir la mortalidad; adicionalmente, al usar del expediente clínico como universo de trabajo, el paciente no será expuesto a ningún tipo de riesgo.

Confidencialidad. La información personal será protegida para que no sea divulgada. Para asegurar la confidencialidad de cada expediente clínico se utilizarán códigos especiales de identificación en vez de nombres, apellidos reales y registro de la institución, con el propósito de desvincular los datos requeridos con los datos personales. Por otro lado, el número de personas con acceso a la información de la base de datos estará limitada al investigador principal y al investigador asociado; y se generarán contraseñas personales para poder acceder a las bases de datos. Los registros de papel se mantienen en un lugar cerrado y protegido. Por último, una vez que los datos personales se transfieran a un paquete de análisis o se realice una transcripción, y la calidad es asegurada o validada, se eliminará dicha información. El uso de la información obtenida y capturada en la base de datos será exclusivamente para el análisis estadístico propuesto en este protocolo.

Recursos, financiamiento y factibilidad

Recursos humanos:

Investigador asociado: Dra. Gabriela de los Ángeles Gómez Escenaro, médico residente de cuarto año de geriatría, se encargará de la recolección de datos, del análisis estadístico y la presentación del informe final de tesis.

Investigador responsable: Fabian Alejandro Chávez Lemus; Investigador asociado: Rodrigo Collado Chagoya: quienes se encargarán de la revisión de la tesis y de la revisión de la base de datos.

Recursos tecnológicos:

- Computadora personal
- Impresora
- Internet
- Paquetería de Office
- Programas estadísticos: SPSSv22

Recursos del hospital: para la toma, procesamiento y reporte de resultados de laboratorio

Recursos materiales:

- Bolígrafos
- Hoja de llenado de datos
- Corrector
- Programas de análisis estadístico, de elaboración de tablas y de redacción de texto.

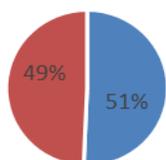
No requiere financiamiento externo; el hospital cuenta con los recursos necesarios para llevar a cabo la investigación.

Resultados.

Estadística Descriptiva.

Se recolectaron 147 expedientes clínicos, de los cuales se obtuvieron las variables a estudiar en este protocolo, realizando la estadística descriptiva correspondiente. Se usaron frecuencias y porcentajes para variables categóricas (cualitativas), mientras que, para las variables numéricas (cuantitativas), se usó la media con desviación estándar. A continuación, se muestran los resultados obtenidos.

COVID CRITICO



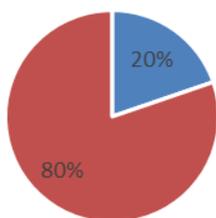
■ NO ■ SI

| COVID CRITICO | Frecuencia | Porcentaje |
|---------------|------------|------------|
| NO | 74 | 51.0 |
| SI | 73 | 49.0 |
| Total | 147 | 100.0 |

Se documentaron 73 casos de COVID-19 en su clasificación crítica, cifra que corresponde al 49% de la muestra total. El resto del porcentaje (51%) corresponde a casos de clasificación grave (no = 74); se decidió dicotomizar dicha variable, debido a que no se encontraron registros de ingresos de pacientes con clasificación leve ni moderada.

Por otro lado, se cuantificaron 118 pacientes con hipoalbuminemia, lo que corresponde un 80% del total de la muestra.

HIPOALBUMINEMIA



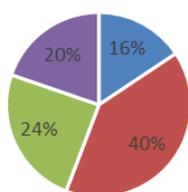
■ NO ■ SI

| HIPOALBUMINEMIA | Frecuencia | Porcentaje |
|-----------------|------------|------------|
| NO | 29 | 20 |
| SI | 118 | 80 |
| Total | 147 | 100 |

Se estimó el porcentaje de índice de masa corporal (IMC), hallando al peso normal (40%) como la estratificación más frecuente en esta variable (n = 59); se reporta al sobrepeso como el segundo grupo más frecuente en esta población de estudio (24%).

La población de estudio estuvo integrada, en su mayoría (54%), por mujeres (n = 79).

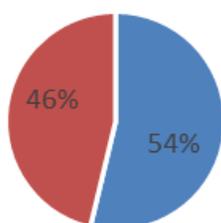
IMC



■ BAJO PESO ■ NORMAL ■ SOBREPESO ■ OBESIDAD

| IMC | Frecuencia | Porcentaje |
|-----------|------------|------------|
| BAJO PESO | 23 | 16 |
| NORMAL | 59 | 40 |
| SOBREPESO | 36 | 24 |
| OBESIDAD | 29 | 20 |
| Total | 147 | 100 |

SEXO

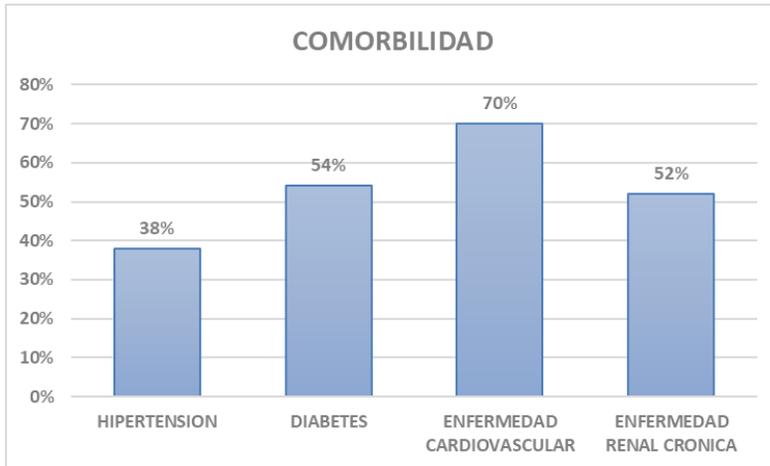


■ MUJER ■ HOMBRE

| SEXO | Frecuencia | Porcentaje |
|--------|------------|------------|
| MUJER | 79 | 54 |
| HOMBRE | 68 | 46 |
| Total | 147 | 100 |

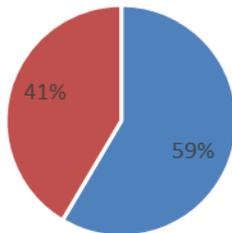
En cuanto a las comorbilidades identificadas en esta investigación, se establece a la enfermedad cardiovascular (antecedente de infarto, evento vascular cerebral, arritmia, insuficiencia cardíaca y miocardiopatía) como la más frecuente en la población de estudio, correspondiente al 70% de la muestra (n = 104).

Adicionalmente, la Diabetes tipo 2 es la segunda comorbilidad más frecuente, con un porcentaje del 54% (n = 79). Por otro lado, el porcentaje de pacientes con enfermedad renal crónica e hipertensión arterial sistémica, en la muestra, abarcaron un 52 y 38%, respectivamente (n = 76 y 56). Se descartaron aquellos expedientes clínicos en los que se corroborara síndrome nefrótico.



El principal desenlace en este estudio fue el egreso a domicilio, estimado en un 59% (n = 86), mientras que la defunción correspondió al 41% (n = 61) del total de la muestra.

DESENLACE



| ALTA | Frecuencia | Porcentaje |
|--------------------|------------|------------|
| EGRESO A DOMICILIO | 86 | 59.0 |
| DEFUNCION | 61 | 41.0 |
| Total | 147 | 100.0 |

■ EGRESO A DOMICILIO ■ DEFUNCION

Se realizó prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov para las variables cuantitativas: edad, recuento de linfocitos, niveles séricos de DHL (deshidrogenasa láctica), recuento de leucocitos, días de estancia hospitalaria y niveles de albúmina sérica. Se calcula un valor de significancia estadística de P menor a 0.05, concluyendo que los datos para dichas variables no siguen una distribución normal, por lo que se describen la mediana y los rangos intercuantiles para estas últimas. Se calculó una mediana de albúmina sérica de 2.9g/dl; de

75 años para la edad; 780 c/microlitro para linfocitos; 338mg/dl para DHL; y 9540 c/microlitro para leucocitos. Se obtuvo, además una mediana de diez días de estancia intrahospitalaria.

| Estadísticos | | | | | | | |
|--------------------|---------|-----------------|----------|---------------------|---------------------|-----------------|-------------------------------|
| | | ALBUMINA SERICA | EDAD NUM | RECUESTO LINFOCITOS | DHL NIVELES SERICOS | RECUESTO LEUCOS | DIAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA |
| N | Válidos | 147 | 147 | 147 | 147 | 147 | 147 |
| Mediana | | 2.9 | 75.0 | 780.0 | 338.0 | 9540.0 | 10.0 |
| Rango intercuartil | | 2.500 | 27.00 | 9124.00 | 1450.00 | 25870.00 | 48.00 |
| | | | | | | | |

| Pruebas de normalidad | | | |
|-------------------------------|---------------------------------|-----|------|
| | Kolmogorov-Smirnov ^a | | |
| | Estadístico | gl | Sig. |
| ALBUMINA SERICA | .097 | 147 | .002 |
| EDAD NUM | .105 | 147 | .000 |
| DHL NIVELES SERICOS | .121 | 147 | .000 |
| RECUESTO LEUCOS | .137 | 147 | .000 |
| DIAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA | .171 | 147 | .000 |
| RECUESTO LINFOCITOS | .194 | 147 | .000 |

Estadística Inferencial.

PRUEBA DE MANN-WHITNEY (NO PARAMÈTRICA CUANTITATIVAS).

| HIPOALBUMINEMIA | | N | Mediana | U de Mann-Whitney | P |
|-------------------------------|-------|-----|---------|-------------------|-------|
| EDAD NUM | NO | 29 | 68.6 | 1554.5 | |
| | SI | 118 | 75.33 | | |
| | Total | 147 | | | 0.44 |
| RECUESTO LINFOCITOS | NO | 29 | 84.83 | 1397 | |
| | SI | 118 | 71.34 | | |
| | Total | 147 | | | 0.12 |
| DHL NIVELES SERICOS | NO | 29 | 56.81 | 1212.5 | |
| | SI | 118 | 78.22 | | |
| | Total | 147 | | | 0.015 |
| RECUESTO LEUCOS | NO | 29 | 67.12 | 1511.5 | |
| | SI | 118 | 75.69 | | |
| | Total | 147 | | | 0.331 |
| DIAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA | NO | 29 | 65.93 | 1477 | |
| | SI | 118 | 75.98 | | |
| | Total | 147 | | | 0.25 |

Posteriormente, se realizaron pruebas no paramétricas (U de Mann-Whitney) para la comparación de medianas entre variables cuantitativas de dos muestras independientes

(grupo 1 = hipoalbuminemia y grupo 2 = no hipoalbuminemia), obteniendo los resultados observados en la tabla anterior, y en donde se concluye que la única variable con diferencia significativa entre medianas es el nivel de DHL sérico.

| ESTADISTICO FISHER | HIPOALBUMINEMIA | SI (n) | NO (n) | P |
|-------------------------------------|------------------------|---------------|---------------|----------|
| Sexo: | | | | |
| - Masculino | | 56 | 12 | |
| - Femenino | | 62 | 17 | 0.67 |
| Diabetes 2 SI | | 61 | 18 | |
| Diabetes 2 NO | | 57 | 11 | 0.40 |
| Hipertensión Arterial SI | | 40 | 16 | |
| Hipertensión Arterial NO | | 78 | 13 | 0.53 |
| Enfermedad cardiovascular SI | | 89 | 15 | |
| Enfermedad cardiovascular NO | | 29 | 14 | 0.021 |
| Enfermedad renal crónica SI | | 65 | 11 | |
| Enfermedad renal crónica NO | | 53 | 18 | 0.14 |
| Alta domicilio | | 63 | 23 | |
| Alta defunción | | 55 | 6 | 0.009 |
| Linfopenia SI | | 78 | 15 | |
| Linfopenia NO | | 40 | 14 | 0.111 |
| COVID CRITICO | | 69 | 4 | |
| COVID GRAVE | | 49 | 25 | 0.000 |

Se realizó test de Fisher para comparación de variables cualitativas nominales, obteniendo significancia estadística en la diferencia de las variables COVID 19 CRÍTICO, alta y enfermedad cardiovascular entre los grupos hipoalbuminemia y NO hipoalbuminemia.

Regresión Logística Binaria.

Se realizó un estudio de regresión logística binaria entre variables cualitativas, con la finalidad de evaluar la ocurrencia de la variable dependiente (COVID-19 en su clasificación crítica) en función de la presencia de la variable independiente, esta última caracterizada por la hipoalbuminemia.

| Variables en la ecuación-Análisis multivariado. | | | | | | |
|---|--|--------------|----------------------|--------------------|-----------------|-----------|
| | Coefficiente de regresión logística binaria. | Error Típico | Chi cuadrado de Wald | Grados de libertad | Significancia P | Exp(B)-OR |
| HIPOALBUMINEMIA | 2.031 | .651 | 9.739 | 1 | .002 | 7.624 |
| SEXO | -.304 | .441 | .473 | 1 | .492 | .738 |
| HIPERTENSO | -1.518 | .461 | 10.846 | 1 | .001 | .219 |
| DIABETES | -.102 | .434 | .056 | 1 | .814 | .903 |
| CV | 1.911 | .531 | 12.963 | 1 | .000 | 6.762 |
| ERC | -.119 | .440 | .073 | 1 | .787 | .888 |
| EDAD | -.535 | .485 | 1.219 | 1 | .269 | .585 |
| LINFOPENIA | 1.202 | .464 | 6.711 | 1 | .010 | 3.325 |
| BAJO | -.010 | .707 | .000 | 1 | .989 | .990 |
| NOR | -.106 | .608 | .031 | 1 | .861 | .899 |
| SOBRE | .047 | .637 | .006 | 1 | .941 | 1.048 |
| Constante | -2.684 | .928 | 8.361 | 1 | .004 | .068 |

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: HIPOALBUMINEMIA, SEXO, HIPERTENSO, DIABETES, CV, ERC, EDAD, LINFOPENIA, BAJO, NOR, SOBRE.

La tabla anterior muestra el modelo de análisis multivariado, en donde se estudia a la variable dependiente COVID crítico, y cuya presencia se codificó el valor interno de 1, en función de las variables independientes: hipoalbuminemia: y las covariables: sexo, hipertensión, diabetes, enfermedad cardiovascular, edad (dicotomizada), linfopenia y dicotomización para el índice de masa corporal: bajo, normal, sobrepeso y obesidad.

Se obtuvieron, en la primera columna, los coeficientes de regresión para cada variable y en los que se concluye, para la hipoalbuminemia, un valor de 2.03 (P = 0.002), indicando que la presencia de hipoalbuminemia incrementa la ocurrencia de COVID-19 en su clasificación crítica, con una fuerza de asociación (determinada por el OR calculado a IC 95%) de 7.62 veces más riesgo de presentar COVID-19 en su clasificación crítica en función de la presencia de hipoalbuminemia, en esta población de estudio.

Adicionalmente, los coeficientes de las variables enfermedad cardiovascular (1.91, P = 0.000) y linfopenia (1.20, P = 0.01) también demuestran que su presencia incrementa la ocurrencia (asociación) de COVID-19 crítico, con OR calculados de 6.7 y 3.3, respectivamente.

Destaca, en contraste, el coeficiente de -1.51 (P = 0.001) para la variable hipertensión arterial sistémica, y cuya interpretación determina que la presencia de dicha comorbilidad disminuye la ocurrencia de COVID-19 crítico, con un OR (IC 95%) calculado de 0.210,

correspondiendo así (1/0.210) a 4.5 veces menos riesgo de presentar COVID-19, en función de ocurrencia de hipertensión arterial sistémica en esta población de estudio.

Todos los coeficientes fueron validados por las pruebas de omnibus para cada variable y en las que se obtuvo una P menor a 0.05, por lo que, en resumen, este modelo predice a la variable dependiente en función de la variable independiente (y covariables). Adicionalmente, se obtuvo significancia estadística para las mismas variables comentadas en el análisis bivariado (no mostrados en los resultados).

Por otro lado, se demuestra que las variables sexo, diabetes, edad y enfermedad renal crónica, así como la categorización dicotomizada correspondiente al índice de masa corporal, no alcanzan significancia estadística para explicar ni predecir la ocurrencia de COVID-19 crítico en este modelo.

| Variables en la ecuación | | | | | | |
|--------------------------|---|--------------|----------------------|--------------------|-----------------|-----------|
| | Coeficiente de regresión logística binaria. | Error Típico | Chi cuadrado de Wald | Grados de libertad | Significancia P | Exp(B)-OR |
| HIPOALBUMINEMIA | .284 | .586 | .236 | 1 | .627 | 1.329 |
| SEXO | .155 | .415 | .139 | 1 | .709 | 1.168 |
| HIPERTENSO | -1.106 | .460 | 5.790 | 1 | .016 | .331 |
| DIABETES | .180 | .412 | .190 | 1 | .663 | 1.197 |
| CV | .560 | .517 | 1.175 | 1 | .278 | 1.751 |
| ERC | .098 | .415 | .055 | 1 | .814 | 1.103 |
| EDAD | -.290 | .471 | .378 | 1 | .538 | .748 |
| LINFOPENIA | .465 | .457 | 1.036 | 1 | .309 | 1.591 |
| BAJO | -.128 | .687 | .035 | 1 | .852 | .880 |
| NOR | -.115 | .580 | .039 | 1 | .843 | .891 |
| SOBRE | .476 | .608 | .615 | 1 | .433 | 1.610 |
| COV19 | 1.485 | .447 | 11.050 | 1 | .001 | 4.414 |
| Constante | -1.801 | .806 | 4.986 | 1 | .026 | .165 |

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: HIPOALBUMINEMIA, SEXO, HIPERTENSO, DIABETES, CV, ERC, EDAD, LINFOPENIA, BAJO, NOR, SOBRE, COV19.

Por último, la tabla anterior muestra el modelo de análisis multivariado, en donde se estudia a la variable dependiente desenlace defunción y a la cual se le codifica un valor interno de 1, en función de las variables independientes: hipoalbuminemia; y las covariables: sexo, hipertensión, diabetes, enfermedad cardiovascular, edad (dicotomizada), linfopenia, COVID 19 crítico y dicotomización para el índice de masa corporal: bajo, normal, sobrepeso y obesidad.

Se obtuvieron, en la primera columna, los coeficientes de regresión para cada variable y en los que se concluye, para COVID 19 crítico un valor de 1.48 ($P = 0.001$), indicando que la presencia de COVID 19 crítico incrementa la ocurrencia de alta por defunción, con una fuerza de asociación (determinada por el OR calculado a IC 95%) de 4.4 veces más riesgo de presentar alta por defunción, en función de la presencia de COVID 19 crítico en esta población de estudio.

Adicionalmente, se obtuvo un coeficiente de -1.10 ($P = 0.016$) para la variable hipertensión arterial sistémica, y cuya interpretación determina que la presencia de dicha comorbilidad disminuye la ocurrencia de defunción, con un OR (IC 95%) calculado de 0.331, correspondiendo así ($1/0.331$) a 3.01 veces menos riesgo de presentar defunción, en función de ocurrencia de hipertensión arterial sistémica en esta población de estudio.

Todos los coeficientes fueron validados por las pruebas de omnibus para cada variable y en las que se obtuvo una P menor a 0.05, por lo que, en resumen, este modelo predice a la variable dependiente en función de la variable independiente (y covariables). Adicionalmente, se obtuvo significancia estadística para las mismas variables comentadas en el análisis bivariado (no mostrados en los resultados).

La variable independiente hipoalbuminemia, así como el resto de covariables no alcanzan significancia estadística para explicar, ni predecir, la ocurrencia de defunción en este modelo de estudio.

Discusión.

La pandemia por COVID 19 es la más importante en el último siglo, con una tasa de letalidad global reportada del 6.2. Por otro lado, para mayo de 2020, México se convirtió en el sexto país con mayores casos positivos del continente americano.

A partir del colapso en los sistemas de salud y la alta mortalidad reportada en el mundo, se inició la pronta identificación de las principales características clínicas y factores de riesgo relacionados con un peor pronóstico. La mayoría de las infecciones no son severas (80%), sin embargo, muchos pacientes con COVID-19 tienen enfermedad crítica (5% en los reportes del Centro Chino Para el Control y Prevención de Enfermedades) y la cual progresa a SIRA en un promedio de 8-9 días después del inicio de los síntomas.

Se describen así, los primeros estudios que incluyen al puntaje de evaluación de falla orgánica secuencial (SOFA) alto, la determinación del dímero D al momento de la admisión hospitalaria, linfopenia, niveles altos de ferritina, lactato deshidrogenasa y troponina I, ALT, creatinina, procalcitonina y la presencia de enfermedad arterial coronaria, diabetes e hipertensión, como factores de riesgo para muerte intrahospitalaria.

Adicionalmente, se evidencia a la edad avanzada como un factor de riesgo importante para mortalidad, pues en los adultos mayores de 65 años la enfermedad se incrementa significativamente, con una tasa de letalidad reportada hasta el 15% en individuos mayores a los 70 años, convirtiendo al adulto mayor en la población más vulnerable, seguido de otras características clínicas como, por ejemplo, obesidad.

El sistema inmune de los adultos mayores sufre numerosos cambios relacionados con la edad, denominados colectivamente inmuno-senescencia y diversas teorías apuntan a este proceso (entre otros) como uno de los responsables en los desenlaces adversos observados en adultos mayores, esto por la desregulación de la respuesta inmune frente a COVID-19, atribuible al microambiente del envejecimiento pulmonar, el cual provoca alteraciones en la maduración y migración de células dendríticas y por lo tanto, disfunción en la activación de linfocitos T y B.

Por lo anterior, la identificación de otros factores de riesgo en el adulto mayor, distintos o similares a los de las poblaciones estudiadas, es imprescindible para la correcta evaluación, prevención y tratamiento. En relación con ello, la hipoalbuminemia es uno de los trastornos más prevalentes en pacientes hospitalizados y críticamente enfermos; y se correlaciona con incremento en la mortalidad, sin embargo, esto en población general. Por otro lado, se han reportado que los niveles bajos de albúmina se asocian a una mayor mortalidad durante la estancia hospitalaria en adultos mayores y que estos últimos son particularmente susceptibles de desarrollar hipoalbuminemia a largo plazo, con repercusiones clínicas asociadas y desenlaces adversos.

Se han reportado diferencias significativas en los niveles de la albúmina en pacientes supervivientes de COVID-19 y los no supervivientes, y se ha confirmado también la existencia de asociación entre hipoalbuminemia y COVID-19 severo. Sin embargo, a pesar

de lo anteriormente descrito, ningún estudio (del que tengamos conocimiento) ha reportado asociación o relación entre la hipoalbuminemia y la severidad de COVID-19, hasta ahora. El objetivo principal de este estudio fue determinar la posible correlación entre hipoalbuminemia y la severidad de COVID-19 mediante el análisis de regresión logística para variables cualitativas.

Si bien, el término de correlación es empleado para referirse a los coeficientes (de correlaciones) de Spearman y Pearson para estudios de regresión lineal simple entre variables cuantitativas (para la determinación de la magnitud de asociaciones entre variables), este modelo de análisis estadístico también estima coeficientes de relación entre variables (coeficientes de regresión logística), con la finalidad de estimar, también, fuerza (o magnitud) de asociación entre variables, en este caso, cualitativas. Este modelo de estudio, además, puede predecir el riesgo de ocurrencia de la variable dependiente en función de la variable independiente y del resto de covariables analizadas.

Para la adecuación del modelo de regresión binaria, se decidió dicotomizar a la variable dependiente en COVID-19 crítico y NO crítico, asignando un valor de 0 y 1 para la ausencia o presencia de este último en aquellas muestras que cumplieran con la definición operacional de dicha variable.

A pesar de que la variable “severidad de COVID 19” es, por definición, de tipo cualitativa ordinal (leve, moderada, grave y crítico), se decidió dicotomizar a esta última, esto debido a la ausencia de casos “leves” y “moderados” en el universo de estudio. Lo anterior imposibilitó realizar regresión logística multinomial, modelo estadístico adecuado para la predicción de ocurrencia de una variable dependiente de tipo cualitativa ordinal (categórica), en función del resto de variables independientes cuantitativas. La ausencia de registro de casos “leves” y moderados” puede ser explicada por el tipo de población de estudio, pues el ingreso (y estancia) en la unidad hospitalaria sólo estuvo integrado por casos “graves” y “críticos”. Por lo tanto, se refiere (indistintamente) a la variable “NO crítico/ 0” como “COVID grave”. Adicionalmente, existe un incremento significativo en la mortalidad de COVID 19 crítico, respecto a su clasificación grave.

Con lo anterior descrito, se obtuvo mediante el análisis multivariado, un valor de 2.03 ($P = 0.002$) para el coeficiente entre hipoalbuminemia y COVID-19 crítico, indicando que la

presencia de hipoalbuminemia incrementa la ocurrencia de COVID-19 en su clasificación crítica, con una fuerza de asociación (determinada por el OR calculado a IC 95%) de 7.62 veces más riesgo de presentar COVID-19 en su clasificación crítica en función de la presencia de hipoalbuminemia en esta población de estudio. Dichos hallazgos no se encuentran relacionados con otros análisis reportados en la bibliografía, hasta ahora, por lo que propone a la hipoalbuminemia como factor potencialmente causal del desarrollo de COVID-19 crítico en adultos mayores y, por lo tanto, de mortalidad en esta población. Cabe destacar que la mayor mortalidad registrada en los estudios es en adultos mayores con COVID-19 en su clasificación crítica, sugiriendo a la hipoalbuminemia como un blanco terapéutico en adultos mayores con la enfermedad. A pesar de lo antes referido, este no es un estudio de causalidad ni mortalidad, pero brinda sustento estadístico para ahondar en estudios de dicha naturaleza.

Adicionalmente, los coeficientes de las variables enfermedad cardiovascular (1.91, $P = 0.000$) y linfopenia (1.20, $P = 0.01$) también demuestran que su presencia incrementa la ocurrencia (asociación) de COVID-19 crítico, con OR calculados de 6.7 y 3.3, respectivamente. Esto coincide con lo registrado en estudios anteriores y en los que se destaca a la enfermedad arterial coronaria como uno de los principales factores de riesgo asociados a mortalidad, así como linfopenia como factor de mal pronóstico. Cabe destacar que la comorbilidad más frecuente en nuestra población fue la enfermedad cardiovascular, aportando un 70% del total de la muestra.

Por otro lado, a pesar de ser una población integrada por pacientes con una mediana de edad de 75 años, con un porcentaje de pacientes diabéticos del 54% y con enfermedad renal crónica (sin síndrome nefrótico acompañante) del 52%, el análisis multivariado no alcanzó significancia estadística para explicar ni predecir la ocurrencia de COVID-19 crítico en este modelo para dichas variables. De manera similar, un 40% de la población estuvo conformada por un IMC normal y no hubo relación entre el sobrepeso u obesidad con COVID-19 crítico y/o defunción. Lo anterior contrasta con los resultados obtenidos en otros estudios, en donde se identifica como factor de riesgo a las covariables comentadas, especialmente la edad, y a la cual se decidió dicotomizar en $< o > 70$ años, pues, según lo reportado en la bibliografía, dicho corte de edad se asocia a mayor mortalidad. Mayores estudios de subpoblaciones serán requeridos para elucidar los hallazgos descritos, pues

cabe destacar, que es el primer estudio con énfasis en adultos mayores, población con grandes diferencias clínicas y paraclínicas respecto a la población general.

Se obtuvo, además, una mediana de diez días de estancia intrahospitalaria, cumpliendo la definición de estancia prolongada, suponiendo mayor susceptibilidad de enfermedades nosocomiales y, por ende, un posible incremento en la mortalidad (no evaluado en este estudio).

Cabe destacar que, en cuanto a comparación de grupos, la muestra estuvo conformada por un 50% de casos críticos ($n = 73$) y con un porcentaje de defunción del 41% del total de la muestra ($n = 61$), obteniendo por test de Fisher una diferencia significativa entre la frecuencia de defunciones en pacientes con hipoalbuminemia vs albúmina sérica normal. Adicionalmente, un 80% de la muestra estuvo conformada por pacientes con hipoalbuminemia ($n = 118$) y existió una diferencia significativa entre las frecuencias de casos COVID 19 críticos en este grupo vs el grupo con albúmina sérica normal, así también para la enfermedad cardiovascular.

Finalmente, se decidió estudiar y asignar como variable dependiente al desenlace defunción en función de las variables independientes: hipoalbuminemia; y las covariables: sexo, hipertensión, diabetes, enfermedad cardiovascular, edad (dicotomizada), linfopenia, COVID 19 crítico y dicotomización para el índice de masa corporal: bajo, normal, sobrepeso y obesidad. De las anteriores, sólo el COVID-19 crítico predice el desenlace defunción con una fuerza de asociación (determinada por el OR calculado a IC 95%) de 4.4 veces más riesgo en adultos mayores en esta población. Esto coincide con la bibliografía publicada, pues el COVID 19 en su clasificación crítica aporta el mayor riesgo de mortalidad, aún más, en adultos mayores. Por otro lado, a pesar de demostrar que la hipoalbuminemia predice el desarrollo de COVID 19 crítico en este estudio, esta variable no alcanzó significancia estadística para predecir defunción. A pesar de ello, se puede inferir que la hipoalbuminemia, al predecir mayor riesgo de COVID 19 crítico (y el cual está asociado, a su vez, a un mayor riesgo de defunción) predice, también, al desenlace de mortalidad, posiblemente a través de otros mecanismos indirectos no conocidos, por lo anterior, se requieren de mayores estudios para indagar en dicho fenómeno obtenido, o bien, un mayor detenimiento en la metodología del modelo de estudio empleado.

Conclusión

En este estudio se buscó encontrar la correlación que tiene la hipoalbuminemia con la severidad clínica de covid 19 en pacientes adultos mayores de 65 años en el hospital General de Zona Numero 27. Se concluyó que la presencia de hipoalbuminemia se relaciona con (asocia) y, además, predice la ocurrencia de la enfermedad crítica por COVID 19, aumentando el riesgo en hasta 7.62 veces más en adultos mayores. Dichos hallazgos no se encuentran relacionados con otros análisis reportados en la bibliografía, hasta ahora, y menos en población de adultos mayores mexicanos, por lo que propone a la hipoalbuminemia como factor potencialmente causal del desarrollo de COVID-19 crítico en adultos mayores en población mexicana y, por lo tanto, de mortalidad en esta población. Cabe destacar que la mayor mortalidad registrada en los estudios es en adultos mayores con COVID-19 en su clasificación crítica, sugiriendo, por lo tanto, a la hipoalbuminemia como un blanco terapéutico en adultos mayores con la enfermedad. A pesar de lo antes referido, este no es un estudio de causalidad ni mortalidad, pero brinda sustento estadístico para ahondar en estudios de dicha naturaleza. Así mismo, la presencia de linfopenia y enfermedad cardiovascular aportan 6.7 y 3.3 veces más riesgo de presentar COVID 19 crítico, respectivamente, en relación con lo descrito en la bibliografía.

Por otro lado, se concluye también que la presencia de COVID crítico se asocia (relaciona) y, además, predice el egreso del hospital por defunción, incrementando el riesgo hasta 4.54 veces más. Estos resultados coinciden con los encontrados en los estudios previamente citados y que también correlacionaban desenlaces adversos ante la presencia de COVID 19 crítico y edad avanzada.

Es posible que existan limitaciones en el estudio, debido a que no contamos con pacientes que tuvieran enfermedad leve o moderada, pues la unidad médica fue un centro de atención de pacientes graves y críticos. Por otro lado, no contamos con una temporalidad de albumina durante el internamiento y la mayoría de los pacientes ya acudía a la unidad con días de haber iniciado sus síntomas, por lo que la fase de la enfermedad pudiera ya haber disminuido a la albúmina, esto secundario a la presencia de respuesta inflamatoria sistémica, pues la albúmina es un reactante de fase aguda negativo. Por otro lado, la hipoalbuminemia a su ingreso pudo haberse asociado a otras condiciones como desnutrición proteica, situación no evaluada en este estudio, pues la sobresaturación de los sistemas de atención y la gravedad de los pacientes dificultaron la recolección de otros

datos clínicos importantes para la evaluación del estado nutricional del adulto mayor. Los futuros investigadores deben considerar la importancia de valorar en las diversas condiciones los niveles de albumina, ya que, pese a que disminuye con la edad, la presencia de esta no es un dato de envejecimiento normal y se deben buscar causas alternas, ya que perpetuar los niveles bajos de albumina en el adulto mayor se relaciona a discapacidad, fragilidad, deterioro funcional y desnutrición.

Referencias Bibliográficas

1. Ge H, Wang X, Yuan X, Xiao G, Wang C, Deng T, et al. The epidemiology and clinical information about COVID-19. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* [Internet]. 2020 Apr 14;1–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7154215/>
2. Harapan H, Itoh N, Yufika A, Winardi W, Keam S, Te H, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. *Journal of Infection and Public Health* [Internet]. 2020 May 1;13(5):667–73. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876034120304329>
3. World Health Organization. WHO Director-General’s opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. World Health Organization. 2020. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
4. Epidemiology of COVID-19. *TURKISH JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES*. 2020; DOI: 10.3906/sag-2004-172
5. Zhai P, Ding Y, Wu X, Long J, Zhong Y, Li Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020 Mar;55(5):105955.
6. Coronavirus disease (COVID-19) Situation Report -102 Situation in numbers (by WHO Region) [Internet]. [cited 2022 Jun 1]. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200501-covid-19-sitrep.pdf>
7. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. *JAMA*. 2020 Feb 24;323(13).
8. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* [Internet]. 2020 Feb 7;323(11):1061–9. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2761044>
9. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet* [Internet]. 2020 Mar;395(10229):1054–62. Available from: <https://www.thelancet.com/pb-assets/Lancet/pdfs/S014067362305663.pdf>

10. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA*. 2020 May 11;
11. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *The Lancet* [Internet]. 2020 May 22;0(0). Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31180-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31180-6/fulltext)
12. Tahir ul Qamar M, Alqahtani SM, Alamri MA, Chen L-L. Structural basis of SARS-CoV-2 3CLpro and anti-COVID-19 drug discovery from medicinal plants. *Journal of Pharmaceutical Analysis*. 2020 Mar.
13. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews Immunology* [Internet]. 2020 Apr 28;20(6):1–12. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41577-020-0311-8>
14. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh C-L, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020 Feb 19;367(6483):1260–3.
15. Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, Canard B, Seidah NG, Decroly E. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Research*. 2020 Apr;176:104742.
16. Markus Hoffmann, Hannah Kleine-Weber, Simon Schroeder, et. Al.SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 16 April 2020, Volume 181, Issue 2, Pages 271-280.e8.
17. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clinical Immunology* [Internet]. 2020 Apr;215(1):108427. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S152166162030262X>
18. Hamming I, Timens W, Bulthuis M, Lely A, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *The Journal of Pathology* [Internet]. 2004May7;203(2):631–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7167720/>

19. Chu KH, Tsang WK, Tang CS, Lam MF, Lai FM, To KF, et al. Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome. *Kidney International*. 2005 Feb;67(2):698–705
20. Jia HP, Look DC, Shi L, Hickey M, Pewe L, Netland J, et al. ACE2 Receptor Expression and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection Depend on Differentiation of Human Airway Epithelia. *Journal of Virology*. 2005 Dec 15;79(23):14614–21.
21. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Bayshnikova E, Dei Poli M, Resta M, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020 May 6.
22. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Medicine* [Internet]. 2020 May 4;46(6):1089–98. Available from: https://www.esicm.org/wp-content/uploads/2020/04/863_author_proof.pdf
23. Naqvi AAT, Fatima K, Mohammad T, Fatima U, Singh IK, Singh A, et al. Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *Biochimica et Biophysica Acta Molecular Basis of Disease* [Internet]. 2020 Oct 1;1866(10):165878. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7293463/>
24. Levy DE, Marié IJ, Durbin JE. Induction and function of type I and III interferon in response to viral infection. *Current Opinion in Virology* [Internet]. 2011 Dec [cited 2019 Dec 12];1(6):476–86. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3272644/>
25. Schoggins JW. Interferon-Stimulated Genes: What Do They All Do? *Annual Review of Virology*. 2019 Sep 29;6(1):567–84.
26. Honda K, Takaoka A, Taniguchi T. Type I Interferon Gene Induction by the Interferon Regulatory Factor Family of Transcription Factors. *Immunity*. 2006 Sep;25(3):349–60.
27. Tatura AL, Baric RS. SARS coronavirus pathogenesis: host innate immune responses and viral antagonism of interferon. *Current Opinion in Virology* [Internet]. 2012 Jun [cited 2020 Jan 13];2(3):264–75. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1879625712000715>

28. Mahallawi WH, Khabour OF, Zhang Q, Makhdoum HM, Suliman BA. MERS-CoV infection in humans is associated with a pro-inflammatory Th1 and Th17 cytokine profile. *Cytokine*. 2018 Apr;104:8–13.
29. Gaebler C, Wang Z, Lorenzi JCC, Muecksch F, Finkin S, Tokuyama M, et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature*. 2021 Jan 18;
30. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine* [Internet]. 2020 Feb 18;0(0). Available from: DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
31. Zhang H, Zhou P, Wei Y, Yue H, Wang Y, Hu M, et al. Histopathologic Changes and SARS-CoV-2 Immunostaining in the Lung of a Patient With COVID-19. *Annals of Internal Medicine*. 2020 May 5;172(9):629–32.
32. Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao S-Y. Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients With Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* [Internet]. 2020 May 1;15(5):700–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32114094/>
33. Debuc B, Smadja DM. Is COVID-19 a New Hematologic Disease? *Stem Cell Reviews and Reports*. 2020 May 12;
34. XU B, FAN C, WANG A, ZOU Y, YU Y, HE C, et al. Suppressed T cell-mediated immunity in patients with COVID-19: A clinical retrospective study in Wuhan, China. *Journal of Infection*. 2020 Apr;
35. Zheng H-Y, Zhang M, Yang C-X, Zhang N, Wang X-C, Yang X-P, et al. Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. *Cellular & Molecular Immunology*. 2020 Mar 17;
36. Wherry EJ, Kurachi M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion. *Nature Reviews Immunology*. 2015 Jul 24;15(8):486–99
37. Bunyavanich S, Do A, Vicencio A. Nasal Gene Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Children and Adults. *JAMA* [Internet]. 2020 Jun 16 [cited 2020 Jun 28];323(23):2427–9. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2766524>

38. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020 Jan 24;395(10223):497–506.
39. Bartleson JM, Radenkovic D, Covarrubias AJ, Furman D, Winer DA, Verdin E. SARS-CoV-2, COVID-19 and the aging immune system. *Nature Aging*. 2021 Sep;1(9):769–82.
40. Rea IM, Gibson DS, McGilligan V, McNerlan SE, Alexander HD, Ross OA. Age and Age-Related Diseases: Role of Inflammation Triggers and Cytokines. *Frontiers in Immunology*. 2018 Apr 9;9.
41. Grimsholm O, Piano Mortari E, Davydov AN, Shugay M, Obrastsova AS, Bocci C, et al. The Interplay between CD27dull and CD27bright B Cells Ensures the Flexibility, Stability, and Resilience of Human B Cell Memory. *Cell Reports* [Internet]. 2020 Mar 3 [cited 2022 Jun 12];30(9):2963-2977.e6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32130900/>
42. Levitt D, Levitt M. Human serum albumin homeostasis: a new look at the roles of synthesis, catabolism, renal and gastrointestinal excretion, and the clinical value of serum albumin measurements. *International Journal of General Medicine* [Internet]. 2016 Jul;Volume 9:229–55. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4956071/>
43. WOOD LJ, COLMAN J, DUDLEY FJ. The relationship between portal pressure and plasma albumin in the development of cirrhotic ascites. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 1987 Dec;2(6):525–31.
44. Walayat S, Martin D, Patel J, Ahmed U, N. Asghar M, Pai AU, et al. Role of albumin in cirrhosis: from a hospitalist’s perspective. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives* [Internet]. 2017 Jan 2[cited 2019 Oct 20];7(1):8–14. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5463675/>
45. Nicholson JP, Wolmarans MR, Park GR. The role of albumin in critical illness. *British Journal of Anaesthesia* [Internet]. 2000 Oct [cited 2019 Aug 19];85(4):599–610. Available from: <https://academic.oup.com/bja/article/85/4/599/272431>
46. Gupta L, James BS. 727. *Critical Care Medicine*. 2012 Dec;40:1–328.
47. Takegawa R, Kabata D, Shimizu K, Hisano S, Ogura H, Shintani A, et al. Serum albumin as a risk factor for death in patients with prolonged sepsis: An observational study. *Journal of Critical Care*. 2019 Jun;51:139–44.

48. Figueroa-Casas JB, Connery SM, Montoya R, Dwivedi AK, Lee S. Accuracy of Early Prediction of Duration of Mechanical Ventilation by Intensivists. *Annals of the American Thoracic Society*. 2014 Feb;11(2):182–5.
49. GOLUB R, SORRENTO JJ, CANTU R, NIERMAN DM, MOIDEEN A, STEIN HD. Efficacy of albumin supplementation in the surgical intensive care unit. *Critical Care Medicine*. 1994 Apr;22(4):613–9.
50. McCLUSKEY A, THOMAS AN, BOWLES BJM, KISHEN R. The prognostic value of serial measurements of serum albumin concentration in patients admitted to an intensive care unit. *Anaesthesia*. 1996 Aug;51(8):724–7.
51. Blunt MC, Nicholson JP, Park GR. Serum albumin and colloid osmotic pressure in survivors and nonsurvivors of prolonged critical illness. *Anaesthesia*. 1998 Aug;53(8):755–61.
52. Wiedermann CJ, Wiedermann W, Joannidis M. Hypoalbuminemia and acute kidney injury: a meta-analysis of observational clinical studies. *Intensive Care Medicine*. 2010 Jun 2;36(10):1657–65.
53. Vincent J-L, Dubois M-J, Navickis RJ, Wilkes MM. Hypoalbuminemia in Acute Illness: Is There a Rationale for Intervention? *Annals of Surgery*. 2003 Mar;237(3):319–34.
54. Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG, Garg AX, Parikh CR. Long-term Risk of Mortality and Other Adverse Outcomes After Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases* [Internet]. 2009 Jun [cited 2020 Jan 7];53(6):961–73. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2726041/>
55. Wiedermann CJ, Wiedermann W, Joannidis M. Causal relationship between hypoalbuminemia and acute kidney injury. *World Journal of Nephrology* [Internet]. 2017 Jul 6 [cited 2020 Sep 12];6(4):176–87. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5500455/#:~:text=The%20body%20of%20evidence%20indicates>
56. Huang J, Cheng A, Kumar R, Fang Y, Chen G, Zhu Y, et al. Hypoalbuminemia predicts the outcome of COVID-19 independent of age and co-morbidity. *Journal of Medical Virology* [Internet]. 2020 May 25; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7273060/>
57. Violi F, Cangemi R, Romiti GF, Ceccarelli G, Oliva A, Alessandri F, et al. Is Albumin Predictor of Mortality in COVID-19? *Antioxidants & Redox Signaling*. 2020 Jun 22;

58. De F, Humana M. Recommended Citation Recommended Citation. [cited 2022 Jun 12];21. Available from: <https://inicib.urp.edu.pe/cgi/viewcontent.cgi?referer=https://www.google.com/&httpsredir=1&article=1270&context=rfmh>
59. Aziz M, Fatima R, Lee-Smith W, Assaly R. The association of low serum albumin level with severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*. 2020 May 26;24(1).
60. Cabrerizo S, Cuadras D, Gomez-Busto F, Artaza-Artabe I, Marín-Ciancas F, Malafarina V. Serum albumin and health in older people: Review and meta analysis. *Maturitas*. 2015 May;81(1):17–27.
61. Schalk BWM, Deeg DJH, Penninx BWJH, Bouter LM, Visser M. Serum Albumin and Muscle Strength: A Longitudinal Study in Older Men and Women. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005 Aug;53(8):1331–8.
62. Sahyoun NR, Jacques PF, Dallal G, Russell RM. Use of albumin as a predictor of mortality in community-dwelling and institutionalized elderly populations. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1996 Sep;49(9):981–8.
63. Hannan JL, Radwany SM, Albanese T. In-Hospital Mortality in Patients Older Than 60 Years with Very Low Albumin Levels. *Journal of Pain and Symptom Management* [Internet]. 2012 Mar 1 [cited 2020 Sep 3];43(3):631–7. Available from: [https://www.jpmsjournal.com/article/S0885-3924\(11\)00372-1/fulltext](https://www.jpmsjournal.com/article/S0885-3924(11)00372-1/fulltext)
64. GREENBLATT DJ. Reduced Serum Albumin Concentration in the Elderly: A Report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1979 Jan;27(1):20–2.
65. Ji T-G, Ei R-R, Torres-Gutiérrez T-L, Ji R-R, Ei T-LS, Luis J, et al. *Med Int Méx* [Internet]. 2016;32(1):27–32. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2016/mim161f.pdf>
66. Procuraduría Federal del Consumidor. Transparencia en precios de hospitales [Internet]. gob.mx. [citado el 14 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.gob.mx/profeco/es/articulos/transparencia-en-precios-de-hospitales?idiom=es>
67. Manejo clínico de la COVID-19: orientaciones evolutivas, 25 de enero de 2021 [Internet]. www.who.int. Available from: <https://www.who.int/es/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>

Anexos

Hoja de recolección de datos.

- Folio: _____
- Edad: _____ -Genero: _____
- Días de estancia hospitalaria _____ IMC _____
- Hipoalbuminemia: Si _____ No _____. Valor: ____
- Prueba PCR POSITIVA de COVID-19: _____
- Leucocitos: _____ Linfocitos _____ DHL _____
- Clasificación de severidad de Covid-19
Leve/Moderada _____
Grave/Critica _____
- DM: Si _____ No _____
- HTA: Si _____ No _____
- Enfermedad Renal Crónica; Si ____ No ____
- Enfermedad Cardiovascular Si ____ No ____
- Desenlace Hospitalario: Alta _____ Defunción _____

CLASIFICACION DE SEVERIDAD DE COVID 19 DE LA OMS

| | | |
|---------------------|---|---|
| Enfermedad leve | | <p>Pacientes sintomáticos (cuadro 6.1) que se ajustan a la definición de caso de COVID-19 pero no presentan neumonía vírica ni hipoxia.</p> <p>Véanse en el sitio web de la OMS las actualizaciones de las definiciones de caso (1).</p> |
| Enfermedad moderada | Neumonía | <p>Adolescentes o adultos con signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, taquipnea) pero sin signos de neumonía grave, en particular $SpO_2 \geq 90\%$ con aire ambiente (86).</p> <p>Niño con signos clínicos de neumonía no grave (tos o disnea más taquipnea o tiraje costal) y sin signos de neumonía grave. Taquipnea (en inspiraciones/min): < 2 meses: ≥ 60; 2–11 meses: ≥ 50; 1–5 años: ≥ 40 (87).</p> <p>Aunque el diagnóstico pueda realizarse con base en criterios clínicos; las técnicas de diagnóstico por la imagen (radiografía, TAC o ecografía de tórax) pueden ayudar al diagnóstico y a reconocer o descartar complicaciones pulmonares.</p> <p>Precaución: El umbral de saturación de oxígeno del 90% para definir la COVID-19 grave es arbitrario y debe interpretarse con cautela. Por ejemplo, los médicos deberán usar su propio criterio para determinar si la baja saturación de oxígeno es indicativa de gravedad o es normal en un paciente concreto que padece una enfermedad pulmonar crónica. Del mismo modo, una saturación superior al 90%-94% en aire ambiente puede ser anormal (en pacientes con pulmones normales) y constituir un signo precoz de enfermedad grave si el paciente registra una tendencia descendente. El cuadro de expertos sugirió que, por lo general, en caso de duda, es preferible errar en el sentido de considerar que la enfermedad es grave.</p> |
| Enfermedad grave | Neumonía grave | <p>Adolescentes o adultos con signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, taquipnea) más alguno de los siguientes: frecuencia respiratoria > 30 inspiraciones/min; disnea grave: o $SpO_2 < 90\%$ en aire ambiente (86, 88).</p> <p>Niños con signos clínicos de neumonía (tos o disnea) más al menos uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cianosis central o $SpO_2 < 90\%$; disnea grave (por ejemplo, taquipnea, quejido espiratorio, tiraje costal muy intenso); signos generales de alerta: incapacidad de mamar o beber, paciente aletargado, inconsciente o con convulsiones (87). • Taquipnea (en inspiraciones/min): < 2 meses: ≥ 60; 2–11 meses: ≥ 50; 1–5 años: ≥ 40 (87). |
| Enfermedad crítica | Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (89, 90, 91) | <p>Inicio: en la semana siguiente a una lesión clínica conocida (por ejemplo, neumonía) o aparición de nuevos síntomas respiratorios o empeoramiento de los existentes.</p> <p>Técnicas de diagnóstico por la imagen de tórax (radiografía, TC o ecografía pulmonar): opacidades bilaterales que no se explican totalmente por sobrecarga de volumen, colapso lobar o pulmonar ni nódulos.</p> <p>Origen de los infiltrados pulmonares: insuficiencia respiratoria que no se explica totalmente por insuficiencia cardíaca o sobrecarga de líquidos. Si no hay factores de riesgo es necesaria una evaluación objetiva (por ejemplo, ecocardiografía) para descartar una causa hidrostática de los infiltrados o el edema.</p> <p>Oxigenación deficiente en adultos (89, 91):</p> <ul style="list-style-type: none"> • SDRA leve: $200 \text{ mm Hg} < PaO_2/FiO_2 \leq 300 \text{ mm Hg}$ (con PEEP o CPAP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$).^b • SDRA moderado: $100 \text{ mm Hg} < PaO_2/FiO_2 \leq 200 \text{ mm Hg}$ (con PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$).^b • SDRA grave: $PaO_2/FiO_2 \leq 100 \text{ mm Hg}$ (con PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$).^b <p>Oxigenación deficiente en niños: Anótese el ISO y el IO^c. A ser posible, se utilizará el IO. Si no se dispone de la PaO_2, se reducirá gradualmente la FiO_2 para mantener la $SpO_2 \leq 97\%$ a fin de calcular el ISO o la razón SpO_2/FiO_2.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ventilación binivel (ventilación no invasiva o CPAP) $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$ con mascarilla facial: $PaO_2/FiO_2 \leq 300 \text{ mm Hg}$ o $SpO_2/FiO_2 \leq 264$. • SDRA leve (con ventilación invasiva): $4 \leq IO < 8$ o $5 \leq ISO < 7,5$. • SDRA moderado (con ventilación invasiva): $8 \leq IO < 16$ o $7,5 \leq ISO < 12,3$. • SDRA grave (con ventilación invasiva): $IO \geq 16$ o $ISO \geq 12,3$. |



GOBIERNO DE
MÉXICO



Ciudad de México a 08 de Febrero del 2022

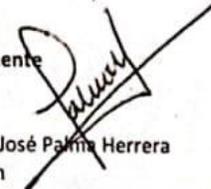
Dr. Fabián Alejandro Chávez Lemus
Médico no Familiar 80
Presente.

Envío un cordial saludo y al mismo tiempo le informo de **no inconveniente** para realizar el protocolo titulado "CORRELACIÓN ENTRE HIPOALBUMINEMIA Y SEVERIDAD CLÍNICA EN UNA COHORTE RETROSPECTIVA DE PACIENTES MAYORES DE 65 AÑOS CON SARS -COV 2 EN EL HOSPITAL GENERAL ZONA 27 DEL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL", en esta unidad médica.

Teniendo como investigador asociado al Doctor Rodrigo Collado Chagoya, médico no familiar 80.

Sin otro particular, me despido quedando como su seguro servidor.

Atentamente



Dr. Juan José Palma Herrera
Dirección
Hospital General de Zona No. 27



GOBIERNO DE
MÉXICO



Fecha: 08 de Julio del 2022

SOLICITUD DE EXCEPCION DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación de HOSPITAL GENERAL DE ZONA NUMERO 27 “DR. ALFREDO BADALLO GARCÍA” que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación CORRELACION ENTRE HIPOALBUMINEMIA Y SEVERIDAD CLÍNICA EN UNA COHORTE RETROSPECTIVA DE PACIENTES MAYORES DE 65 AÑOS CON SARS -COV 2 EN EL HOSPITAL GENERAL ZONA 27 DEL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL, es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

Edad, sexo, estado civil, días de estancia intrahospitalaria, peso, talla, albumina, resultado de la prueba PCR de SARS COV 2, resultado de leucocitos, resultado de linfocitos, niveles de DH, clasificación de severidad de COVID 19, presencia de Diabetes mellitus, presencia de hipertensión, presencia de enfermedad renal crónica, presencia de insuficiencia hepática crónica, fecha de alta, fecha de defunción.

MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCION DE DATOS

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo CORRELACION ENTRE HIPOALBUMINEMIA Y SEVERIDAD CLÍNICA EN UNA COHORTE RETROSPECTIVA DE PACIENTES MAYORES DE 65 AÑOS CON SARS -COV 2 EN EL HOSPITAL GENERAL ZONA 27 DEL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL cuyo propósito es producto comprometido de tesis.





GOBIERNO DE
MÉXICO



Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

Atentamente

Nombre: Dr. Fabián Alejandro Chávez Lemus

Categoría contractual: Medico no Familiar

Investigador(a) Responsable

Dr. Juan José Palma Noriega
Director
Céd. Mat. 90113384
A.S. 21747

No. Bo.

