



ISSSTE
INSTITUTO DE SEGURIDAD
Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS
FACULTAD DE MEDICINA
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN – COORDINACIÓN GENERAL DE
POSGRADO
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES
DEL ESTADO

**“BIOMARCADORES DE INFLAMACIÓN AGUDA COMO PREDICTORES DE
MORTALIDAD EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE COVID-19 EN
URGENCIAS Y HOSPITALIZACIÓN DEL HRAE ISSSTE CENTENARIO DE LA
REVOLUCIÓN MEXICANA DE 01 DE MARZO 2021 AL 28 DE FEBRERO 2022”**

TESINA

PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALIDAD EN URGENCIAS MÉDICAS

QUE PRESENTA
Dr. Luis Alberto Cuevas Estrada

DIRECTOR DE TESINA
Dr. Andrés Bahena Manzano

CO-DIRECTOR(A) DE TESINA
Dr. Willy Flores Patricio

Cuernavaca, Morelos., a 07 de Abril de 2025.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS
FACULTAD DE MEDICINA

**“BIOMARCADORES DE INFLAMACIÓN AGUDA COMO PREDICTORES DE MORTALIDAD EN
PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE COVID-19 EN URGENCIAS Y HOSPITALIZACIÓN DEL
HRAE ISSSTE CENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN MEXICANA DE 01 DE MARZO 2021 AL 28
DE FEBRERO 2022”**

Que presenta:

Dr. Luis Alberto Cuevas Estrada

SINODALES

_____ Presidente	_____ Firma
_____ Secretario	_____ Firma
_____ Vocal	_____ Firma
_____ Suplente	_____ Firma
_____ Suplente	_____ Firma
_____ Nombre y firma Dr. Lorenzo Díaz Carrillo Director(a) de la Facultad	_____ Nombre y firma Mtro. Rodolfo de Jesús Trujillo Flores Jefe de posgrado

Cuernavaca, Morelos., a 07 Abril de 2025

DEDICATORIAS

A mi padre Gregorio Carlos gracias a sus enseñanzas, su ejemplo, su apoyo y fortaleza que nunca me dejó rendirme a pesar de mis tropiezos siempre estuvo presente para darme una palabra de aliento. A mi madre Paula que, con su cariño y amor, las palabras de consuelo cuando más triste me sentía me daban el ánimo para seguir adelante. Por la motivación constante que me ha permitido ser una persona de bien, pero más que nada, por su amor. Finalmente, y no menos importante a todas las personas que estuvieron conmigo a lo largo de estos tres años que de manera directa o indirecta participaron en la realización de este trabajo.

AGRADECIMIENTOS

Agradecimiento infinito a mis padres por el apoyo incondicional en todas mis decisiones.

A mis compañeros de viaje durante estos 3 años les deseo lo mejor en su vida personal y profesional.

A mis profesores gracias por su apoyo en la realización de mi formación académica.

A todos y cada uno de los que forman parte del Hospital regional de alta especialidad del ISSSTE centenario de la revolución mexicana, que de una u otra forma me enseñaron algo.

Gracias.

RESUMEN

Introducción. La cepa de coronavirus Sars-Cov-2 sigue siendo una pandemia prevalente ya que sus características genéticas le dan variabilidad biológica generando cambios en la virulencia y comportamiento biológico generando a su vez, diferencias en la expresión clínica durante el proceso infeccioso, en particular aquellos mecanismos inflamatorios en los que se liberan citocinas pro-inflamatorias. En este sentido, estamos en constante búsqueda para la identificación de aquellas que determinen su posible asociación proporcional a la gravedad y mortalidad.

Objetivo. Determinar los biomarcadores que predicen mortalidad en pacientes con diagnóstico de COVID-19 del hospital de HRAE.

Material y Métodos. Se realizó un estudio observacional, transversal, analítico, retrospectivo con datos clínicos y analíticos extraídos de los expedientes físicos y electrónicos de pacientes ingresados en urgencias y hospitalización con diagnóstico de COVID-19 confirmado por PCR en mayores de 18 años de ambos sexos en el periodo del 01 de marzo 2021 al 28 de febrero 2022. Se incluyeron en una base de datos los datos clínicos, sociodemográficos y paraclínicos como son los biomarcadores de inflamación aguda tomados al ingreso y a las 48 horas de estancia hospitalaria. Se identificaron los factores asociados con la mortalidad. Se elaboraron tablas para los factores significativos y finalmente construimos un modelo de regresión logística múltiple para estimar los biomarcadores inflamatorios como factores predictivos de mortalidad. Se consideraron significativos los valores de $p < 0,05$.

Resultados. Se analizaron 54 pacientes hospitalizados por COVID-19, con una media de edad de 66.78 años (± 14.18), y un rango de 30 a 91 años. Al ingreso, el dímero D estuvo elevado en el 64.81% ($n=35$) con una media de 1,910.13 ng/mL ($\pm 3,081.08$). La PCR estuvo elevada en el 87.04% ($n=47$), mientras que el INL mostró valores elevados en el 85.19% ($n=46$). El análisis univariado mostro que los pacientes con dímero D elevado al ingreso tuvieron una probabilidad de mortalidad 9 veces mayor. El modelo multivariado mostro que la elevación del dímero D al ingreso se mantuvo como un predictor significativo de

mortalidad, con una probabilidad 14.73 veces mayor en comparación con aquellos sin elevación.

Conclusiones. Los hallazgos refuerzan el papel del dímero D elevado como un predictor clave de mortalidad, subrayando la importancia del monitoreo temprano y la intervención oportuna en pacientes con factores de riesgo elevados.

Palabras clave

COVID-19, biomarcadores, mortalidad, Dímero D, Gravedad

ABSTRACT

Introduction. The SARS-CoV-2 coronavirus strain remains a prevalent pandemic strain as its genetic characteristics give it biological variability, generating changes in virulence and biological behavior. These changes, in turn, lead to differences in clinical expression during the infectious process, particularly those inflammatory mechanisms in which pro-inflammatory cytokines are released. In this regard, we are constantly seeking to identify those that determine their possible proportional association with severity and mortality

Objective: To determine the biomarkers that predict mortality in patients diagnosed with COVID-19 at the HRAE hospital

Materials and Methods. An observational, cross-sectional, analytical, retrospective study was conducted with clinical and analytical data extracted from the physical and electronic records of patients admitted to the emergency department and hospitalization with a diagnosis of COVID-19 confirmed by PCR in patients over 18 years of age of both sexes from March 1, 2021, to February 28, 2022. Clinical, sociodemographic, and paraclinical data, such as acute inflammation biomarkers taken upon admission and 48 hours after hospital stay, were included in a database. Factors associated with mortality were identified. Tables were created for significant factors, and finally, a multiple logistic regression model was constructed to estimate inflammatory biomarkers as predictors of mortality. P values < 0.05 were considered significant.

Results. A total of 54 patients hospitalized with COVID-19 were analyzed. Their mean age was 66.78 years (± 14.18) and their range was 30 to 91 years. At admission, D-dimer levels were elevated in 64.81% (n=35), with a mean of 1,910.13 ng/mL ($\pm 3,081.08$). CRP levels were elevated in 87.04% (n=47), while the NLR levels were elevated in 85.19% (n=46). Univariate analysis showed that patients with elevated D-dimer levels at admission had a 9-fold higher risk of mortality. The multivariate model showed that elevated D-dimer levels at admission remained a significant predictor of mortality, with a 14.73-fold higher risk compared to those without elevations.

Conclusions. The findings reinforce the role of elevated D-dimer as a key predictor of mortality, underscoring the importance of early monitoring and timely intervention in patients with elevated risk factors.

Keywords

COVID-19, biomarkers, mortality, Dimero D, Gravity

Tabla de contenido

	Páginas
Dedicatorias.....	i
Agradecimientos.....	ii
Resumen.....	iii
Abstract.....	iv
Índice de figuras.....	v
Índice de tablas.....	vi
Lista de abreviaturas.....	vii
I. INTRODUCCIÓN.....	15
II. REVISIÓN DE LA LITERATURA.....	19
II.1. ANTECEDENTES.....	19
II.2. ENFERMEDAD POR COVID -19.....	20
II.2.1. ETIOLOGÍA.....	20
II.2.2. CARACTERÍSTICAS VIROLÓGICAS.....	22
II.2.3. TRANSMISIÓN.....	24
II.2.4. EPIDEMIOLOGIA.....	24
II.2.5. FISIOPATOGENICIDAD.....	29
II.2.6. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	31
II.2.7. DIAGNOSTICO.....	32
II.2.8. MARCADORES DE INFLAMACIÓN.....	36
II.2.9. TRATAMIENTO.....	41
II.2.2. MORTALIDAD.....	44
III. JUSTIFICACIÓN.....	47
IV. HIPÓTESIS.....	48
V. OBJETIVOS.....	49
V.1 General.....	49
V.2 Específicos.....	49
VI. MATERIAL Y MÉTODOS.....	50
VI.1. DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO.....	50
VI.2. ESQUEMA DE SELECCIÓN.....	50
VI.3. POBLACION Y MUESTRA.....	51
VI.4. INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS.....	52
VI.5. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.....	53
VI.6. CONSIDERACIONES ETICAS.....	53
VII. RESULTADOS.....	56
VIII. DISCUSIÓN.....	63
IX. CONCLUSIONES.....	66
X. LIMITACIONES.....	67
XI. REFERENCIAS.....	68
XII. ANEXOS.....	74

Lista de figuras

	Páginas
Figura 1	Genealogía de los coronavirus 21
Figura 2	Características ultraestructurales del SARS-CoV-2 23
Figura 3	Estructura de los coronavirus humanos 23
Figura 4	COVID-19 México: casos incidentes y activos estimados y personas recuperadas por semana epidemiológica 27
Figura 5	Distribución de casos confirmados de COVID-19 por edad y sexo 27
Figura 6	Casos positivos activos a COVID-19 por entidad de residencia 28
Figura 7	Distribución de defunciones confirmadas acumuladas en casos de adultos mayores por frecuencia de comorbilidad 29
Figura 8	Ciclo de replicación viral del SARS-CoV-2 30
Figura 9	Hallazgos en la radiografía de tórax: A) Consolidaciones irregulares, B) Derrame pleural, C) Distribución perihiliar, D) Distribución periférica. 33
Figura 10	Hallazgos en la tomografía de tórax: a) Patrón en vidrio deslustrado, b) Engrosamiento septal e intralobulillar, c) Consolidación. 33
Figura 11	Estimación variable de la detección en test SARS-CoV-2 en relación con el tiempo de inicio de los síntomas 36
Figura 12	Estructura del Dímero D 38
Figura 13	Valores de PCT en 2 grupos de pacientes con COVID-19 grave en cuidados críticos 39

Lista de tablas

		Páginas
Tabla 1	Comparación de diferentes escalas predictoras	45
Tabla 2	Modelo de regresión logística multivariable para predecir el desarrollo de enfermedades críticas en 1590 pacientes hospitalizados con COVID-19 en Wuhan	46
Tabla 3	Precisión de las escalas pronosticas para mortalidad en neumonía por SARS-COV-2	46
Tabla 4	Características sociodemográficas de la población analizada	56
Tabla 5	Características clínicas de la población analizada	58
Tabla 6	Biomarcadores de inflamación de la población analizada	58
Tabla 7	Análisis univariado de factores predictores de mortalidad	60
Tabla 8	Resultados del análisis multivariado	62

Lista de abreviaturas

Ac	Prueba de detección de anticuerpos
AcNt	Anticuerpos con actividad neutralizante
Albs	Albumina Sérica
ALTs	Alaninaminotransferasa sérica
ARA-II	Angiotensina II
ASTs	Aspartatoaminotransferasa sérica
BUNs	Nitrógeno ureico sérico
BNPs	Péptido natriurético auricular sérico
CDC	Disease Control and Prevention
COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
CID	Coagulación intravascular diseminada
CKs	Creatina quinasa sérica
Crcs	Creatina cinasa sérica
Crs	Creatinina sérica
DDs	Dímero D sérico
DHLs	Lactato deshidrogenasa sérico
ECA-2	Enzima convertidora de angiotensina 2
FDA	Food and Drug Administration
Ferris	Ferritina sérica
Fibrs	Fibrinógeno sérico
GM-CSF	Factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos
IFN	Interferón
IL-1s	Interleucina 1 sérica
IL-2s	Interleucina 2 sérica
IL-6s	Interleucina 6 sérica
IL-10s	Interleucina 10 sérica
IL-813s	Interleucina 813 sérica
INL	Índice Neutrófilo/Linfocito
LacTs	Lactato Sérico
MCP-1	Proteína quimiotáctica de monocitos 1
PCR	Reacción de cadena de la polimerasa
PCRa	Prueba de detección de ácidos nucleicos
PCRs	Proteína C reactiva de alta sensibilidad sérica
PrCs	Procalcitonina sérica
qRT-PCR	Prueba de detección de ácidos nucleicos con transcriptasa inversa cuantificada en tiempo real
RDW	Leucocitos
RT-PCR	Prueba de detección de ácidos nucleicos con transcriptasa inversa
Rx-Tx	Radiografías de tórax
SDRA	Síndrome de distres respiratorio del adulto
SIC	Coagulopatía Inducida por Sepsis
SLC	Síndrome de liberación de citocinas
TAC-Tx	Tomografías computarizadas de tórax con ventana pulmón
TNF	Factor de necrosis tumoral

Trps	Troponina de alta sensibilidad sérica
TRR	Terapia de reemplazo renal
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
VMI	Ventilación mecánica invasiva

I. INTRODUCCIÓN

Los coronavirus son una gran familia de virus que ya se habían documentado como causantes de resfríos y enfermedades graves como el Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (MERS) y el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS). En diciembre de 2019 se descubrió una nueva cepa de coronavirus responsable de los casos de neumonía viral en Wuhan que conllevó a la actual pandemia por COVID-19, la cual ha hecho cambiar y/o modificar las actividades en todo ámbito de la vida cotidiana y del manejo de pacientes en el entorno hospitalario; siendo las salas de urgencias donde se ha vivido una ventana a la realidad de la gravedad de este coronavirus y como ha impactado en la mortalidad de la población.

A la llegada del Coronavirus que fue detectado en el país a mediados de marzo del 2020, del que poco conocemos respecto a su comportamiento y variabilidad biológica, es que se emprendieron múltiples estudios encaminados a conocer los detalles del SARS COV-2 y las implicaciones en salud de seres humanos.

En este contexto, estudios que describen la fisiopatología así como la historia natural de la enfermedad de otros virus respiratorios, donde se muestra un papel trascendente de los biomarcadores de inflamación aguda los cuales han sido ampliamente estudiados y por ende, extrapolados al SARS COV-2 sin tener al momento estudios que verifiquen que los resultados sean reproducibles

Es por ello por lo que la comunidad científica tiene la necesidad urgente de contar con biomarcadores que correlacionen con la gravedad de la enfermedad por COVID-19 con el fin de estratificar el riesgo. La identificación de los pacientes en riesgo a desarrollar cuadros graves con alta probabilidad de un desenlace fatal puede permitir la optimización de algoritmos que impacten en la disminución de la mortalidad.

Este trabajo retrospectivo analiza datos comparativos de los biomarcadores de inflamación para denotar una correlación con la gravedad y establecer las variables predictoras de mortalidad en pacientes hospitalizados.

La literatura científica indica que no se cuenta con resultados aterrizados para la población mexicana, por ende, se pretende detectar mediante marcadores de Dímero D, Proteína C reactiva (PCR) e índice neutrófilo/linfocito la gravedad y mortalidad de pacientes con COVID-19.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La infección por Sars-Cov-2 ocupa una alarmante prevalencia en la población sin embargo, desde su declaración como emergencia de salud pública internacional el 30 de enero 2020, se han realizado múltiples estudios enfocados en estadística, características biológicas, fisiopatología, detección, manejo y tratamiento. Los datos epidemiológicos son muy variables dependiendo de la población, en este sentido se conocen estadísticas que denotan la mortalidad en México sin embargo, no hay datos que predigan la mortalidad, es por ello que se pretende tomar como referencia los biomarcadores de inflamación y con ello determinar dicho estandarte para la toma de decisiones dentro de nuestra población y comunidad.

La infección por Sars-Cov-2 genera incertidumbre perse debido al desconocimiento de su expresión clínica en cada población siendo desde cuadros leves asintomáticos hasta cuadros severos con distres respiratorio agudo por lo que se vuelve importante predecir la gravedad de la enfermedad, para esto también se toman como base biomarcadores de inflamación como predictores de mortalidad, pues hasta el momento no hay estudios concluyentes que demarquen un pronóstico en esta enfermedad en nuestra población.

Respecto al manejo, cobra especial relevancia el costo inherente a la atención hospitalaria por Sars-Cov-2 en los servicios de salud y aún más relevante, es la atención de las complicaciones y secuelas como lesión renal, amputaciones, etc. es por ello que la identificación de los pacientes con riesgo de generar tales implicaciones puede preverse de manera oportuna con este estudio de biomarcadores de inflamación pues puede mejorar el pronóstico e impacta significativamente en la disposición de insumos hospitalarios, personal médico, enfermería y rehabilitación.

El hospital regional de alta especialidad Centenario de la revolución del ISSSTE es centro de referencia de otros estados, que a pesar de no ser un centro de especialización en la atención de pacientes con infección por Sars-Cov-2, se recibe a pacientes con infección activa y/o complicaciones de esta. Sin embargo, en el hospital no se cuenta con algún estudio estadístico

predictivo de la mortalidad, es por ello que los resultados impactan en nuestra población y abren una guía para futuras líneas de investigación biomédica, así como ordenar el tratamiento y las líneas de prevención.

En el hospital no hay ningún estudio sobre coronavirus, siendo este estudio pionero en ello, por lo que es imprescindible iniciar la génesis como aportadores de temas científicos a la comunidad médica, con el objetivo de que los resultados puedan impactar en el manejo actual de la pandemia.

Dadas los puntos antes descritos, en el hospital de alta especialidad de la revolución mexicana se desconoce la mortalidad de los pacientes hospitalizados con infección por Sars-Cov-2, por lo que la presente tesis pretende responder si ¿Los biomarcadores de inflamación son predictores de mortalidad en pacientes hospitalizados del Hospital Regional de Alta Especialidad del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) Centenario de la revolución?

II. REVISIÓN DE LA LITERATURA

ANTECEDENTES

Una de las características más notables de cualquier cepa infecciosa nueva es el desconocimiento de su comportamiento biológico así como de la expresión clínica que denota el cuadro clínico respectivo, además de esto, muchos de los nuevos patógenos tiene capacidad de generar cambios (mutagenesis) que pueden dar diversas variantes con características específicas que le confieren identidad propia. Dado lo anterior, con la actual pandemia por COVID-19, se abre una puerta de imprevisibilidad que también puede atribuirse a la baja precisión de las herramientas utilizadas para predecir el comportamiento biológico, así como el pronóstico de esta enfermedad.

En este panorama, se ha dado a la búsqueda para identificar en la literatura los predictores asociados a buenos y malos resultados clínicos en pacientes con COVID-19. De esta búsqueda resaltan revisiones sistemáticas y metanálisis como la de Izcovich A, et. al donde se incluyeron 207 estudios que evaluaron a pacientes confirmados con COVID-19 con el fin de identificar los factores pronósticos tomando como base al mortalidad y gravedad de la enfermedad por COVID-19, siendo documentados 49, sin embargo resaltan: linfopenia, leucocitosis, aspartatoaminotransferasa sérico (ASTs) elevado, alaninaminotransferasa sérico (ALTs) elevado, creatinina sérica (Cr_s) elevada, nitrógeno ureico sérico (BUNs) elevado, troponina de alta sensibilidad sérica (Trps) elevada, creatina cinasa sérica (Cr_{cs}) elevada, proteína C reactiva sérica (PCR_s) elevada, interleucina 6 sérica (IL-6_s) elevada, dímero D sérico (DD_s) elevado, ferritina sérica (Ferr_s) elevada, lactato deshidrogenasa sérico (DHL_s) elevado, y procalcitonina sérica (PrC_s) elevado (1).

Otros autores como Xiang Bai et. al, en el año 2021 se dieron a la tarea de identificar de manera temprana los factores asociados a la progresión desde un cuadro leve de COVID-19 con potencial deterioro rápido y progresivo a una etapa grave/crítica, encontrando que 2 factores asociados; 1) Edad > 55 años, 2) comorbilidad con hipertensión eran los más

resaltantes. En el mismo estudio se encontraron 3 factores determinantes de carácter bioquímico; 1) disminución de albumina sérica (Albs), 2) linfopenia, y 3) PCR elevada (2).

Un metanálisis en la base de datos Cochrane donde se incluyeron 207 estudios con un total de 75,607 pacientes donde se objetivó una alta certeza para el desenlace de mortalidad en 35 factores de valor pronóstico, de los cuales resalta; la insuficiencia respiratoria, PrCs elevada, y Trps elevada, así mismo los factores que presentaron una mayor asociación a desarrollar una enfermedad grave fueron; IL-6s elevada, neutrofilia y BNP elevado (3).

Finalmente algunos otros autores Gong J, et al. realizaron un modelo de pronóstico multivariable y posteriormente un nomograma pronostico compuesto por 7 características que permiten la identificación temprana de pacientes con riesgo de exacerbación de COVID-19; siendo 1) edad avanzada, 2) DHLs elevada, 3) PCR elevada, 4) coeficiente de variación del ancho de distribución de glóbulos rojos (DBIL), 5) BUNs, 6) Albs baja al ingreso y 7) Recuento de leucocitos (RDW), lo cual se correlaciono con mayores probabilidades de COVID-19 grave y posteriormente el nomograma identifico una sensibilidad 85,71%, especificidad 87,58%) (4).

Tomando como base estudios como como los antes referidos, es fácil observar que son los biomarcadores de inflamación los que denotan un pronóstico al determinar la gravedad y mortalidad, sin embargo, la información presentada en estos estudios tiene resultados variables entre uno y otro estudio, además de que no están realizados en nuestro país ni estado, por lo que no se tiene certeza de su reproductibilidad; es por ello que el presente trabajo es el primero en ofrecer un análisis que evalúa los factores de riesgo de manera integral. Este desafío busca disminuir la mortalidad de nuestro país y estado, así como mejorar el sistema de predicción de la gravedad, respaldar las decisiones sobre el manejo, determinar el nivel de atención médica requerido y las estrategias de seguimiento para prevenir secuelas.

ENFERMEDAD POR COVID-19

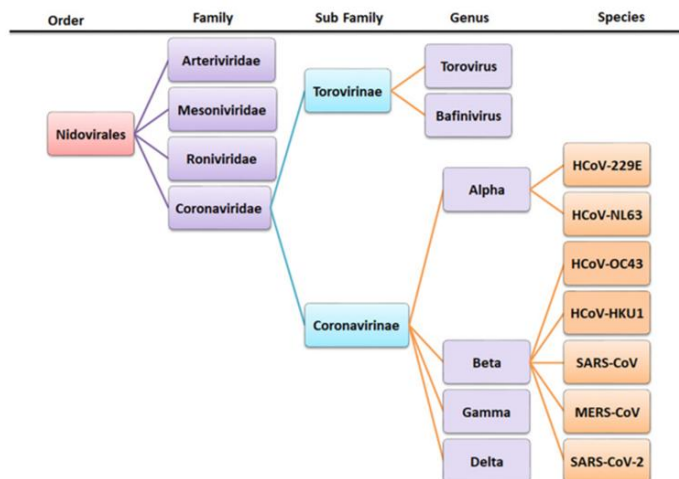
ETIOLOGÍA

Los coronavirus son un grupo amplio de virus envueltos de material genético de tipo RNA en sentido positivo no segmentado y deben su nombre a la apariencia de una corona, que es observada en su superficie. (2)

A lo largo de la historia se han documentado cepas que pueden causar afecciones y enfermedades severas, tal es el caso del SARS-CoV (del inglés severe acute respiratory syndrome coronavirus) identificado por primera vez en china en 2003 (8).

Los coronavirus son un grupo grande de virus del orden de los Nidovirales, de la familia Coronaviridae, subfamilia Coronavirinae, de donde se pueden dividir en 4 géneros: alfa, beta, delta y gamma, de los cuales se sabe que los CoV alfa y beta infectan a humanos (Figura 1).

Figura 1. Clasificación taxonómica del coronavirus.



Tomado de: Meetal Sinha, et. al (2024). Chapter 16 - Visualizing chemical functionality and structural insights into SARS-CoV-2 proteins, Academic press (2024), 257-275.

Los betacoronavirus son prevalentes y causan síntomas en inmunocompetentes y a este linaje también pertenece la cepa causante del Síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV).

La cepa recién descubierta a finales de 2019 en Wuhan, china denominada SARS-CoV2 es el séptimo miembro, de la familia de Coronavirus que afecta a humanos inmunocompetentes (virus 229E, OC43, NL63, HKU1, MERSCoV, SARS-CoV, SARS-CoV2) (9). Los Coronavirus son ecológicamente diversos con la mayor variedad observada en los murciélagos, lo que sugiere que son los huéspedes naturales de muchos de estos virus (8). Dada la alta prevalencia y amplia distribución de coronavirus, la gran diversidad genética y la recombinación frecuente de sus genomas, así como el aumento actividades de la interfaz humano-animal, es probable que nuevos coronavirus surjan en los seres humanos debido a las frecuentes infecciones entre especies y a los eventos indirectos ocasionales. Tales hechos se basan en las descripciones de la literatura de que el genoma del linaje B del género betacoronavirus, mostrando más del 85% de identidad con un CoV similar al SARS de murciélago (10).

Por lo que resulta factible lo acontecido en diciembre de 2019; donde se identificaron 59 pacientes con neumonía atípica de origen desconocido, donde a 41 pacientes se les tomo muestras del tracto respiratorio mediante lavado broncoalveolar y se analizaron a través de la reacción de cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real, con lo que se identificó un nuevo coronavirus al que se le llamo se le llamó 2019-nCoV (del inglés: 2019-novel coronavirus) y fue establecido por las autoridades sanitarias chinas como el agente causal de estos casos de neumonía atípica (2, 8).

CARACTERÍSTICAS VIROLÓGICAS

El Virus Sars-Cov-2 es un beta-coronavirus de la familia Coronaviridae, llamado así por su morfología y estructura; presenta una capsula lipoproteica de forma esférica rodeada de múltiples espículas (Proteína Spike) que le dan aspecto de corona (Figura 2).

En cuanto a sus dimensiones, el diámetro de este tipo de virus varía de entre 80-120 nanómetros (6).

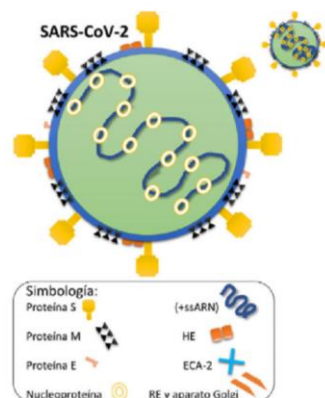
Mediante el estudio de la superficie de estos virus se ha descubierto la existencia de estructuras sobre la superficie del virión, estas estructuras están constituidas por complejos triméricos de la glicoproteína viral S (Spike) (11). Adicionalmente se han identificado sobre la superficie del virión otro tipo de proyecciones, las cuales, son cortas y están formadas por complejos diméricos de las proteínas hemaglutina-esterasa (HE).

En lo referente a la envoltura viral, se sabe que está reforzada por la proteína más abundante de la superficie del virión, la cual es llamada glicoproteína de membrana (M), y que además se encuentra ensamblada en la membrana por tres dominios transmembranales (11).

Además de los componentes ya mencionados de la estructura del virus, existe la proteína de envoltura (E), que se encuentra en menor proporción que las demás y tiene como característica principal ser altamente hidrofóbica (12).

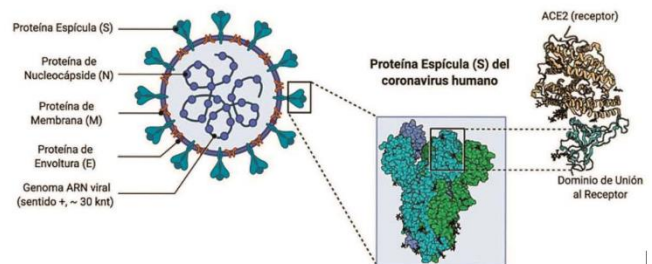
Internamente el virión está conformado por una proteína llamada nucleoproteína (N), la cual se une al ARN viral en una estructura helicoidal para, proteger al material genético (11). El material genético es ARN y su genoma está constituido por una hebra sencilla no segmentada y de polaridad positiva que cuenta con un tamaño de entre 27-32 kilobases, por lo cual los coronavirus son el grupo de virus ARN más largo conocido hasta el momento (Figura 3).

Figura 2. Características ultraestructurales del SARS-CoV-2



Tomado de: R. Mojica-Crespo, M. M. Morales –Crespo. Pandemia COVID-19, la nueva emergencia sanitaria de preocupación internacional: una revisión. SEMERGEN. 2020; 46 (S1): 72-84

Figura 3. Estructura de los coronavirus humanos



Tomado de: Cortés M. E. Conociendo al coronavirus SARS-CoV-2, protagonista de una pandemia. Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana [Internet]. 2020; 54(3):333-335. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=53564518008>

TRANSMISIÓN

La transmisión de los coronavirus se basa principalmente en la exposición de un individuo sano a objetos contaminados o a individuos infectados que se pueden encontrar sintomáticos o asintomáticos (13).

En el caso del virus SARS-CoV-2, es transmitido primordialmente de persona a persona mediante dos mecanismos; 1) donde las personas infectadas sintomáticas contagian personas sanas a través del contacto cercano o directo de gotitas respiratorias/Flügge o de Flush (secreciones respiratorias $> 5\mu$), que son expelidas al hablar, toser, estornudar o respirar y estas gotas entran en contacto directo con boca, ojos y nariz de otra persona (13) y 2) los restos de estas secreciones respiratorias quedan inertes en objetos o superficies que tendrán la función de fómites y que posteriormente el virus presente en estos restos de secreciones ingresará al aparato respiratorio del sujeto sano a través de las mucosas de ojos, nariz o boca, lo que ocasiona el comienzo de su patogenicidad (14). Las gotas respiratorias no viajan más de 2 metros y no se quedan suspendidas en el aire; sin embargo, van Doremalen y colaboradores reportaron de manera experimental que el SARS-CoV-2 podría permanecer en el aire viable hasta por tres horas. El RNA de SARS-CoV-2 ha sido aislado de muestras de sangre y de heces sin embargo, esta vía de transmisión no es importante (19)

EPIDEMIOLOGIA

La pandemia de COVID-19 se convirtió en una prioridad en salud pública desde los primeros casos registrados debido a su capacidad de contagio hasta el registro de las defunciones y casos de recuperación. En este sentido, cobran especial relevancia los datos recabados encaminados a la vigilancia epidemiología de estas enfermedades.

Una de las primeras advertencias del inicio de un brote epidémico fue en Wuhan fue por parte de un médico oftalmólogo, Li Wenliang, quien posteriormente fue acusado de esparcir falsos rumores por parte del gobierno de China, finalmente falleció por neumonía severa por SARS-CoV-2 el 30 de diciembre de 2019 (16). De esta manera inicio el estudio, la recolección y

recopilación de datos sistemáticos para la vigilancia epidemiológica que permitieron realizar un análisis sistemático de la ocurrencia, frecuencia y tendencias en determinadas áreas geográficas con el fin de planificar, ejecutar y evaluar intervenciones en salud pública dirigidas en prevenir y/o controlar los riesgos y daños para el control de esta enfermedad.

Desde los primeros casos reportados en Wuhan, China, la expansión local y finalmente mundial, llegó rápidamente a niveles alarmantes. Según los primeros informes epidemiológicos generados en China en la ciudad de Wuhan la edad media de los pacientes se ubicó entre los 47 y los 59 años, con una ligera predominancia en el género masculino (6). Para el 11 de enero del 2020 se confirmaban las primeras víctimas mortales y un mes después el 11 de febrero, el Centro de Control y Prevención de Enfermedades en China reportó inicialmente una serie de casos donde se estudiaron 72,314 pacientes, donde 44,672 (61.8%) casos fueron confirmados PCR a partir de muestras obtenidas con hisopado nasofaríngeo, 16,186 (22.4%) casos fueron sospechosos, 10,567 (14.6%) casos fueron sintomáticos y 889 (1.2%) casos fueron asintomáticos, 2,087 (4.7%) pacientes se catalogaron como en estado crítico con necesidad de ventilación mecánica y 1,023 (2.3%) pacientes fallecieron (17).

En otro estudio metacéntrico de Guan y colaboradores en China, de 1,099 pacientes confirmados con SARS-CoV-2, el 6.1% requirieron ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), 2.3% necesitó ventilación mecánica invasiva (VMI) y 1.4% falleció. (18) Con los datos anteriores, así como el registro de 37,364 casos reportados fuera de China, se catalogó oficialmente como “pandemia” el 11 de marzo de 2020.

Para el 19 de marzo de 2020 en la región de Lombardía, Italia, se reportaron 19,884 casos confirmados de COVID-19, de estos 1,006 pacientes (5%) requirieron VMI y 2,168 (10.9%) pacientes murieron (19).

En otro estudio, Richardson y colegas, en Nueva York, EUA, publicaron una cohorte de 5,700 pacientes hospitalizados por COVID-19, el 14.2% fueron tratados en la Unidad de cuidados intensivos (UCI), el 12.2% requirieron VMI, el 3.2% utilizaron terapia de reemplazo renal (TRR) y el 21% fallecieron (20).

Dado lo anterior se observó que el comportamiento de las curvas epidemiológicas de casos positivos y de mortalidad han sido muy variables en diferentes regiones, sin embargo los resultados han sido similares, por lo que se esperaba que en nuestro país el comportamiento fuera reproducible.

Los primeros tres casos en México fueron reportados el 28 de febrero de 2020, un caso en el estado de Sinaloa y dos casos en la Ciudad de México. Para el 27 de mayo de 2020, en México se han reportado 78,023 casos confirmados, prevalencia de 61.1 casos por cada 100,000 habitantes, incidencia de 12.2 casos por cada 100,000 habitantes, 33,566 casos sospechosos y 8,597 defunciones (letalidad del 9.07%). De los casos confirmados, se hospitalizó al 36.20% y se recuperaron de la enfermedad 54,383 pacientes (21).

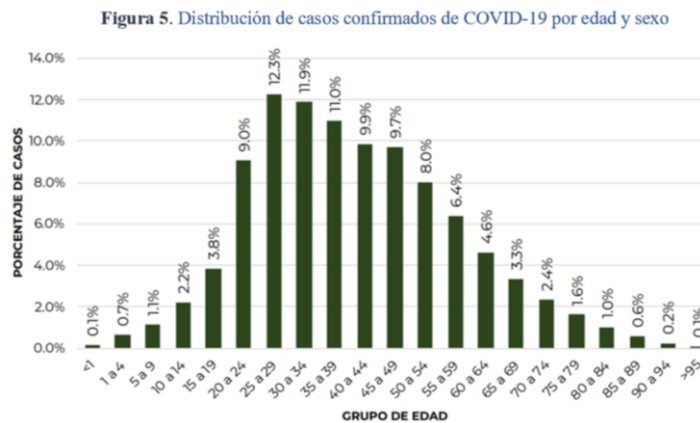
En otro estudio Bello-Chavolla y colaboradores reportaron en México una cohorte con 15,529 pacientes con COVID-19, de los cuales 6,042 pacientes (38.9%) se hospitalizaron, 4,588 (29.5%) presentaron cuadro de neumonía y 676 (4.4%) requirieron ingreso a la UCI con apoyo VMI en 669 de los casos (4.3%). La muerte ocurrió en 1,434 pacientes (9.2%). Así mismo se identificaron los factores de riesgo asociados con mayor mortalidad fueron obesidad (HR 1.567, IC 95% 1.273- 1.928), diabetes mellitus antes de los 40 años de edad (HR 2.764, 1.718-4.447), embarazo (HR 2.62, 1.08-6.35), edad mayor a 65 años (HR 2.12, 1.87-2.41) (22).

Tras 1 año desde el inicio de la pandemia, la vigilancia epidemiológica de la enfermedad respiratoria viral se enfocó en la detección inmediata de casos activos, con la finalidad de contener la propagación del virus en la población mexicana. En el comunicado técnico diario expuesto el sábado 27 de febrero de 2021 se documentaron 2,278,701 casos acumulados, de los cuales se habían recuperado 1,630,002 con 185,257 defunciones (Figura 4) (23).



Figura 4. COVID-19 México: casos incidentes y activos estimados y personas recuperadas por semana epidemiológica. Tomado de: Secretaría de Salud. Información Internacional y Nacional sobre nuevo Coronavirus (COVID-2019) [Internet]. 2020 [citado 18 de mayo de 2020]. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/538453/Comunicado_Tecnico_Diario_COVID-19_2020.02.27.pdf

La tasa de incidencia acumulada nacional es de 41.8 por cada 1,000 habitantes. La distribución por sexo en los casos confirmados muestra un predominio en mujeres (51.9%). La mediana de edad en general es de 39 años. El siguiente gráfico muestra la frecuencia de los casos por grupo de edad, observando que en el acumulado de la pandemia las edades que más han sido afectadas por COVID-19 son los grupos de 25 a 29 años, seguido del grupo de 30 a 34 años y 35 a 39 años (Figura 5).

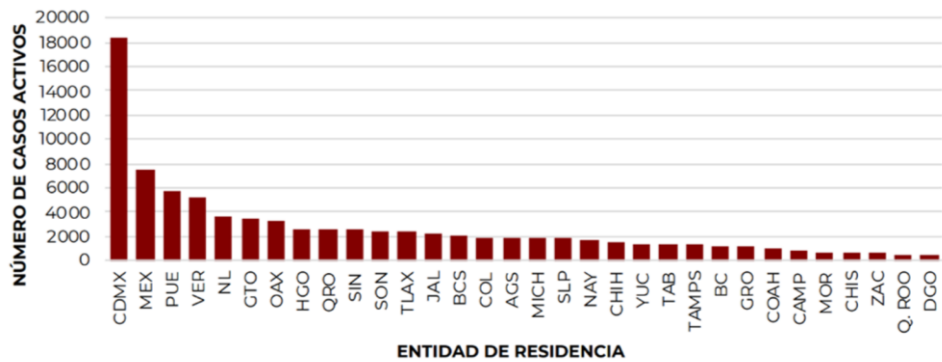


Tomado de: J. C. Alcocer et al. Informe integral de COVID-19 en México. Dirección general de epidemiología. 2022; 4(7) 24-99

Los casos activos son aquellos casos positivos que iniciaron síntomas en los últimos 14 días. De esta forma se identificaron los lugares donde hay mayor transmisión activa siendo de

85,651 los cuales se encuentran distribuidos en todo el país, sin embargo el 50% de estos se centran en 10 entidades de país (Figura 6).

Figura 6. Casos positivos activos a COVID-19 por entidad de residencia

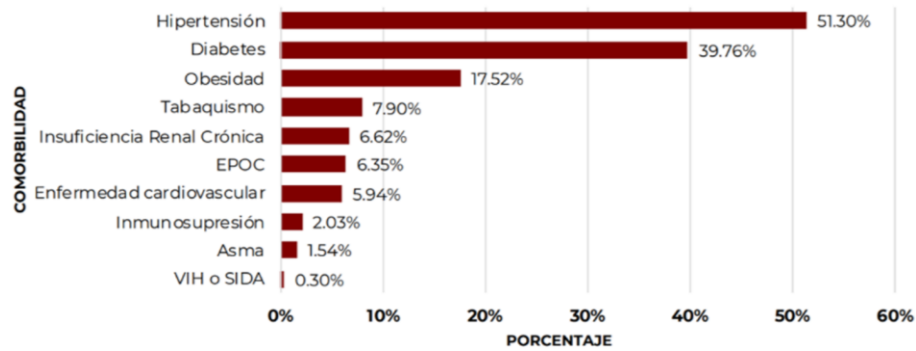


Tomado de: J. C. Alcocer et al. Informe integral de COVID-19 en México. Dirección general de epidemiología. 2022; 4(7) 24-99

Las defunciones totales por COVID-19 registradas son de 316,490 e incluyen las confirmadas a SARS-CoV-2 por laboratorio, por antígeno y defunciones por asociación o dictaminación clínica-epidemiológica sin embargo, también se tienen 14,264 defunciones sospechosas de COVID-19. La mayoría de estas ocurrieron en personas entre 60 a 69 años con predominio del sexo masculino (62%), con una razón de 1.6 hombres por cada mujer. La mediana de estas muertes corresponde a 64 años.

En este sentido, las personas con una edad avanzada se han identificado como un factor de riesgo importante para la gravedad de la enfermedad y tasas crecientes de mortalidad. Esto puede ser consecuencia de un peor estado de salud previo, una mayor prevalencia de comorbilidades preexistentes y un mayor grado de fragilidad. En la siguiente figura muestra la distribución de las comorbilidades en personas fallecidas de los grupos de edad mayores de 60 años, siendo hipertensión, diabetes y obesidad las de mayor porcentaje del total de defunciones (Figura 7) (24).

Figura 7. Distribución de defunciones confirmadas acumuladas en casos de adultos mayores por frecuencia de comorbilidad



Tomado de: J. C. Alcocer et al. Informe integral de COVID-19 en México. Dirección general de epidemiología. 2022; 4(7) 24-99

FISIOPATOGENICIDAD

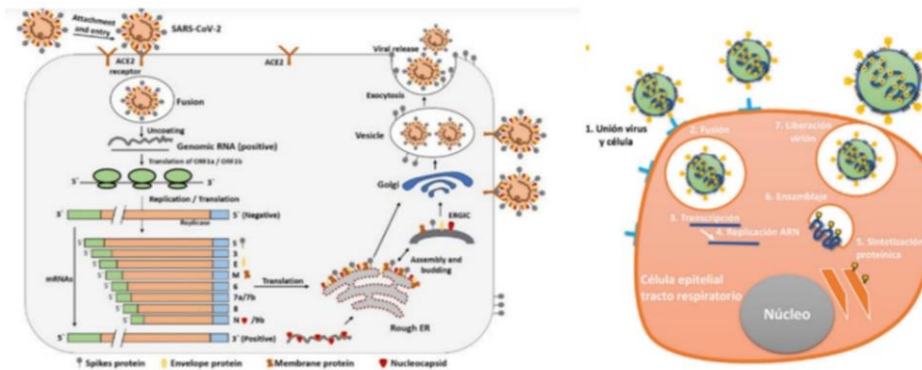
Como se comentó anteriormente, la transmisión sintomática es debido a que durante los primeros 3 días de la infección, el virus se encuentra mayormente localizada en las vías respiratorias superiores (nariz y garganta), lo que genera que las gotitas de Flügge, portadoras del virus, sean más fáciles de expeler (25)

Una persona ya infectada es capaz de contagiar a otras personas aun cuando esta no haya presentado hasta ese momento síntomas de la infección. A este periodo de tiempo también se le conoce como periodo presintomático (26). Una vez que el virus entra a través de las mucosas (oral, nasal, conjuntival), las subunidades S1 y S2 de la proteína S median la unión con el receptor y se fusionan con la membrana celular de las células del huésped.

El receptor utilizado es la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2) y la afinidad de la proteína S hacia el receptor es de 10 a 20 veces mayor que la proteína S del SARS-CoV, lo cual facilita una tasa aumentada y exponencial de contagio entre las poblaciones humanas, específicamente entre los pacientes hipertensos, ya que se ha observado que la expresión de la ECA-2 aumenta en pacientes hipertensos que son medicados con antihipertensivos, especialmente los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina 2, los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) y algunos antiinflamatorios.

Una vez que ocurre la unión entre la superficie del virus y la membrana celular, comienza un proceso de fusión entre la membrana vírica y plasmática. Posteriormente, el ARN del virus se comienza a transcribir y a replicar dentro de las células epiteliales del tracto respiratorio superior e inferior (Figura 8).

Figura 8. Ciclo de replicación viral del SARS-CoV-2



Tomado de: R. Mojica-Crespo, M. M. Morales –Crespo. Pandemia COVID-19, la nueva emergencia sanitaria de preocupación internacional: una revisión. Semergen. 2020; 46 (51): 72-84

Una vez terminado el proceso de sintonización proteínica y de replicación genómica del ARN viral, estos elementos pasan a ser ensamblados en el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi de la célula infectada, seguido por su liberación al citoplasma celular, para que finalmente los nuevos viriones sean liberados a través de vesículas (27).

Desde el punto de vista fisiopatológico, el origen de los síntomas que presentan los pacientes enfermos de COVID-19 se explica por la activación del sistema inmunitario innato; donde se liberan citoquinas y mediadores proinflamatorios que activan el centro termorregulador en el hipotálamo produciendo la fiebre, así como la irritación del tracto respiratorio, lo cual se traduce como la activación del reflejo tusígeno en el bulbo raquídeo ocasionando la tos.

En el caso de una evolución severa, la respuesta inmune no es capaz de controlar la infección, por lo que este logra proliferar y propagarse con mayor eficacia produciendo mayor daño tisular pulmonar, lo cual propicia la activación de macrófagos y granulocitos, que generan la liberación masiva de citocinas y mediadores proinflamatorios; particularmente IL-6s y factor

estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF). Esta hiperactivación, conduce a que ocurra una depleción linfocitaria que se asocia a un incremento en el daño tisular ya existente y que analíticamente es observada como linfopenia e hiperferritinemia. Además, en esta hiperactivación y liberación masiva de citocinas y mediadores proinflamatorios se la ha denominado síndrome de liberación de citocinas (SLC); que liberan grandes cantidades de citocinas proinflamatorias, entre ellas GM-CSF, IL-6s, Interleucina 10 sérica (IL-10s), interferón (IFN), proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1), el factor de necrosis tumoral (TNF), Interleucina 1 sérica (IL-1s), Interleucina 2 sérica (IL-2s) e Interleucina 813 sérica (IL-813s). La propia tormenta de citocinas que genera el SLC causa daño en el sistema microvascular, lo cual activa el sistema de coagulación e inhibición de la fibrinólisis. Esta alteración del sistema microvascular conduce a la aparición de la coagulación intravascular diseminada (CID), la cual es señalada como una de las principales causantes de falla orgánica en pacientes graves y que analíticamente es observada como aumento progresivo del DDs y del fibrinógeno sérico (Fibr) (28).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas producidos por la COVID-19 son inespecíficos; los principales son: fiebre, tos seca, astenia, mialgias, artralgias, escalofríos, cefalea, odinofagia y disnea. Menos frecuente es la presentación de anosmia, ageusia, diarrea, vómitos, congestión nasal y hemoptisis (29). En cuanto a la presentación de los síntomas de la COVID-19 en México, los datos son equiparables con los reportados en la literatura médica y los informes de la OMS. En el informe de Lineamiento estandarizado para la vigilancia epidemiológica y por laboratorio de la enfermedad respiratoria viral enumera los principales síntomas y los engloba en el numeral uno: caso sospechoso de Enfermedad Respiratoria Viral (30).

Según la literatura médica, hasta un 20% de los casos activos se mantendrán asintomáticos y no presentan ni presentarán hallazgos radiológicos en ningún momento de la enfermedad (31) La neumonía es la manifestación clínica más severa que comúnmente se ha presentado y se caracteriza por presentar fiebre, tos, disnea e infiltrados en las imágenes de tórax. Sin

embargo, no existen síntomas que sean específicos para poder diferenciar una neumonía ocasionada por otros virus (32).

La neumonía severa produce insuficiencia respiratoria a causa del síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA). La presencia del SDRA está asociada a SLC y a la CID, que han sido descritos por la literatura médica actual como las principales causas del daño multiorgánico que presentan estos pacientes y que consecuentemente originan la alta mortalidad de COVID-19 en pacientes de alto riesgo (33)

Como se menciona en los informes de la OMS, aproximadamente el 80% de los pacientes enfermos de COVID-19 cursarán con un cuadro clínico medio a moderado sin neumonía o con una neumonía leve no complicable, mientras que aproximadamente el 20% restante cursarán con un cuadro severo de la enfermedad y un 3,6% del total de los enfermos morirán (34)

DIAGNOSTICO

Estudios de imagen:

Las manifestaciones radiológicas son diversas y que estas progresan rápidamente. Entre los estudios de imagen que se han utilizado destacan las radiografías de tórax (Rx-Tx) (31), así como las tomografías computarizadas de tórax con ventana pulmón (TAC-Tx) (35).

La literatura radiológica reciente sobre COVID-19 se centra en los hallazgos de la TAC-Tx por ser más sensible que la Rx-Tx siendo de 97% y 69% respectivamente, sin embargo estos son menos sensibles que la prueba mediante PCR que llego a 96-97% en estudio de cohorte con 64 pacientes con COVID-19 con confirmación por PCR (31). En este mismo estudio se dio seguimiento por imágenes donde resaltan las alteraciones estructurales más frecuentes siendo; en la Rx-Tx radiopacidades periféricas bilaterales (47%), y/o en vidrio deslustrado (33%), derrame pleural 3%, lo anterior se esquematiza en la figura 9 (31). En la TAC-Rx resaltaron consolidaciones periféricas bilaterales con dominancia en la zona inferior (50%),

opacidades en vidrio despulido (46%), reticulaciones/septos interlobulillares engrosados (28%), y nódulos (15%), lo anterior se esquematiza en la figura 10 (36).

Figura 9. Hallazgos en la radiografía de tórax: A) Consolidaciones irregulares, B) Derrame pleural, C) Distribución perihiliar, D) Distribución periférica. Tomado de: Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. Radiology. 2020; 296(2):72-78

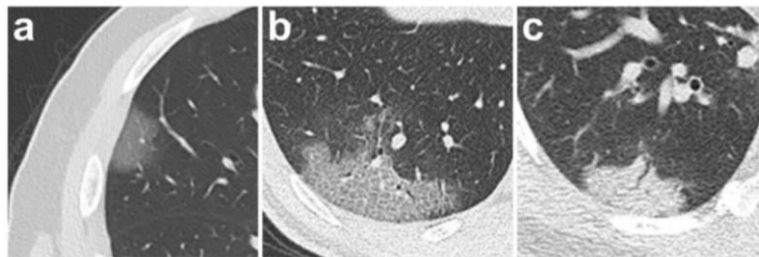
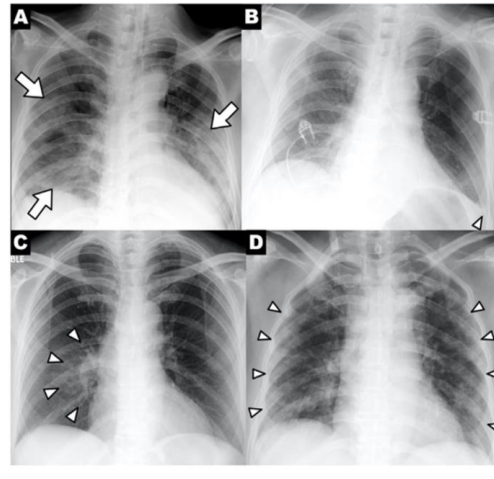


Figura 10. Hallazgos en la tomografía de tórax: a) Patrón en vidrio deslustrado, b) Engrosamiento septal e intralobulillar, c) Consolidación. Tomado de: Pan F, Ye T, Sun P, et al. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Radiology. 2020; 295(3):715-721

La gravedad de los hallazgos en la Rx-Tx alcanzó su punto máximo a los 10-12 días de la fecha de inicio de los síntomas y las anomalías tomográficas alcanzan su punto máximo hacia el día 10 de la infección, cuando además de los hallazgos ya mencionados se puede observar un patrón reticular con una importante distorsión anatómica y, en fases tardías, bronquiectasias por tracción.

En general, el hallazgo imagenológico principal tanto en las Rx-Tx y las TC-Tx es el de una neumonía atípica u organizada. En las Rx-Tx se suelen observar opacidades asimétricas

irregulares como en vidrio esmerilado, datos de consolidación, con distribuciones bilaterales, periféricas y de los campos pulmonares inferiores.

En cuanto a lo referente a las TAC-Tx, los hallazgos predominantes son las opacidades en vidrio esmerilado y las consolidaciones distribuidas irregularmente, como si fueran parches, principalmente en la zona medial y externa de los campos pulmonares. En otros estudios también se han reportado como hallazgos menos comunes: derrame pleural, cavitaciones, adenopatías y neumotórax (35).

Pruebas microbiológicas:

El diagnóstico microbiológico del SARS-CoV-2 es esencial para afrontar la pandemia de la COVID-19 tanto por su implicación clínica como epidemiológica. Las pruebas complementarias se deben caracterizar por ser fiables, rápidas y precisas para el diagnóstico de COVID-19 dado que se han descrito casos de coinfección con otros virus (virus influenza, parainfluenza, VRS, entre otros). Si bien el procedimiento gold estándar es la PCR, es igualmente necesario establecer otras técnicas con alta sensibilidad y especificidad que puedan usarse a gran escala. Actualmente disponemos de tres tipos de pruebas diagnósticas:

1. Pruebas de detección de ácidos nucleicos (PCRa).

La PCR con transcriptasa inversa (RT-PCR o qRT-PCR si se cuantifica en tiempo real) es una técnica molecular de detección directa de material genómico por amplificación de ácidos nucleicos. Los genes diana más usados son el gen E (screening de primera línea), el gen RdRp (estudio de confirmación) y el gen N (estudio adicional de confirmación). En zonas de circulación viral comunitaria, se considera suficiente la positividad para un único gen discriminatorio del SARS-CoV-2 para afirmar el diagnóstico.

Se han obtenido resultados positivos de la RT-PCR en infectados tanto en muestras respiratorias como no respiratorias (orina, heces, sangre). No obstante, las más usadas y recomendadas por los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) por su rentabilidad diagnóstica son las nasofaríngeas.

Las pruebas que detectan ácidos nucleicos en secreciones de la nasofaringe, amplifican dos genes blancos (RdPR y E), en el llamado protocolo Berlín, que es el que se corre en México (37). Lo que es importante reconocer es que la presencia de ácidos nucleicos no necesariamente indica que el virus es viable. Para determinar la viabilidad es necesario hacer cultivos virales que en realidad solo son realizados en laboratorios de referencia especializados en virología como es el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) en los Estados Unidos.

Teniendo en cuenta que la carga viral de nasofaringe va ascendiendo desde el inicio del periodo de incubación hasta el 7º día y, posteriormente, va descendiendo de forma paulatina, el periodo de máxima sensibilidad de la PCR es en la primera semana y consta de 85-90% con una especificidad de 100%. No se ha evidenciado reactividad cruzada.

2. Pruebas de detección de antígeno (Ag).

Se basan en la detección de proteínas virales específicas del SARS-CoV-2, como la proteína N y las subunidades S1 o S2 de la proteína espícula (S).

Las muestras biológicas usadas proceden de exudado nasofaríngeo, orofaríngeo o de esputo. Teniendo en cuenta que la replicación viral es más acentuada en la fase aguda, el test antigénico se debería efectuar en los primeros 5-7 días del inicio de los síntomas. La sensibilidad es del 95% y su especificidad es del 95-99% en estudios realizados en condiciones óptimas.

Estas pruebas no son tan sensibles como la PCR para detectar bajas cargas virales, por lo que un resultado negativo no descarta la infección, y es recomendable realizar la PCR si la sospecha clínica es elevada (38).

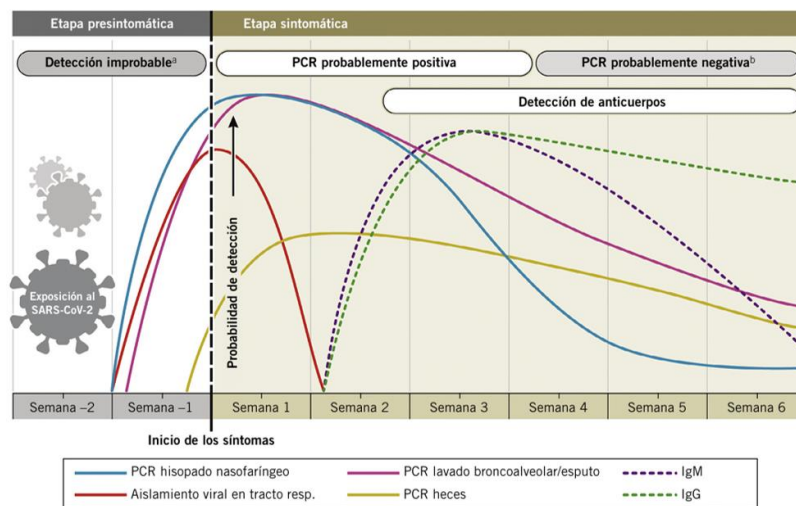
3. Pruebas de detección de anticuerpos (Ac): IgM/A e IgG

Detectan la presencia de Ac contra el SARS-CoV-2 en una muestra de sangre, plasma o suero. Siendo Ac específicos de uno o varios isotipos, neutralizantes o no, en los primeros 15 días después del inicio de la clínica. Respecto a la evidencia previa, parece razonable

asumir que Ac con actividad neutralizante (AcNt) protegen frente a reinfecciones durante un tiempo no definido. No obstante, se desconoce los niveles de AcNt protectores. Así mismo, la correlación con los Ac de tipo IgM/A o IgG varían notablemente, siendo mejor cuando el Ag diana es el S1, S1/S2 y N, respectivamente.

El punto óptimo para determinar Ac IgM/A sería a los 8-14 días de los síntomas, mientras que tras 15-21 días se realizaría la seroconversión a IgG. La duración de los Ac sigue siendo una incógnita; según estudios recientes, no serían detectables a los 3 meses de la infección. La sensibilidad a las 3 semanas es del 90% con una especificidad del 90-99% (39). Todo lo anterior se representa en la figura 11.

Figura 11. Estimación variable de la detección en test SARS-CoV-2 en relación con el tiempo de inicio de los síntomas



Tomado de: Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. JAMA. 2020; 323:2249–51. doi:10.1001/jama.2020.8259 [Acceso libre - <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2765837>].

MARCADORES DE INFLAMACIÓN

El laboratorio clínico realiza aportes importantes respecto de la enfermedad COVID-19 para el diagnóstico molecular, seguimiento y pronóstico de la enfermedad. En este último punto, los laboratorios de urgencias recomiendan el uso de biomarcadores; por tanto es frecuente su uso durante el transcurso de la enfermedad con el objeto de intentar conocer la evolución y predecir la mortalidad, sin embargo no existe ningún biomarcador o combinación

de biomarcadores que sea lo suficientemente sensible o específica para predecir su curso clínico (40).

Incluso, hallazgos de laboratorio que se presentan en esta enfermedad pueden ser desestimados y pasar inadvertidamente como hallazgos que se suelen presentar en cualquier otra infección respiratoria. Por ende, en COVID-19 es importante hacer hincapié en que se pueden presentar hallazgos analíticos que pueden demostrar asociación significativa para su utilidad como posibles marcadores de gravedad y/o de mortalidad (33).

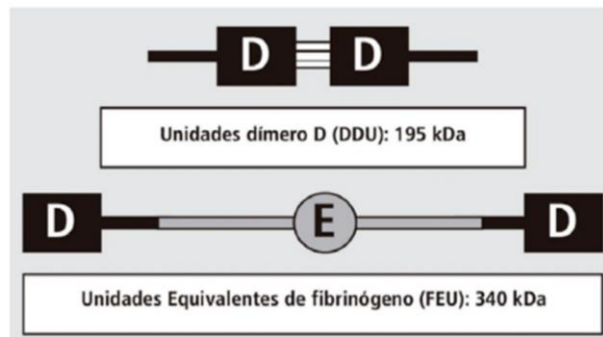
En este apartado enlistaremos los más estudiados en la literatura médica y que abordaremos en el presente estudio para determinar la gravedad y mortalidad.

Dímero D (DDs):

El Dímero D es el producto de la lisis de la malla de fibrina y por ende, es un biomarcador de la activación de la coagulación y fibrinólisis. Su vida media es 6-8 horas, se depura vía renal y por el sistema reticuloendotelial.

Existen numerosos métodos en el mercado con distintos formatos y fundamentos; hay ensayos cualitativos y cuantitativos dentro de los cuales también hay variabilidad de distintos anticuerpos utilizados y distintos calibradores; por ende existen 2 tipos de unidades para expresar los resultados: 1) las unidades equivalentes de fibrinógeno (FEU) que expresan el peso del fragmento en términos del fibrinógeno convertido en fibrina, de la cual proviene el Dímero D y tiene un peso molecular de 349 kDa, y 2) las unidades Dímero D (DDU) que expresan el peso del fragmento de Dímero D propiamente dicho siendo de 195 kDa. De esta forma 2 ng/ml FEU son equivalentes a 1 ng/ml DDU (Figura 12), sin embargo estos resultados no son intercambiables entre los distintos métodos de laboratorio (41).

Figura 12. Estructura del Dímero D



Tomado de: Rosa CM. Dímero D y COVID-19. Artículo de divulgación. CAHT 2020. 7(4); 18-38

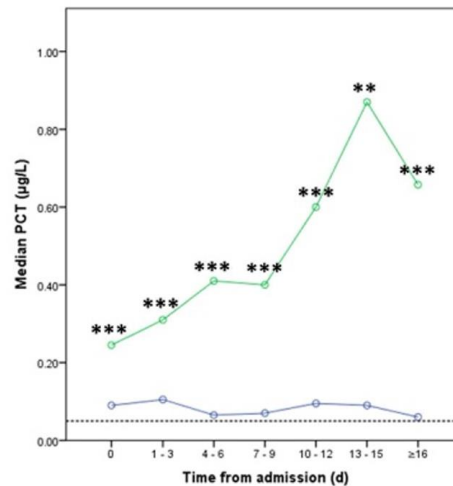
En el contexto de la infección por SARS-COV-2, aproximadamente un 15% evoluciona a severidad y en estos pacientes se ha observado una coagulopatía caracterizada por hipercoagulabilidad con riesgo de desarrollar fenómenos tromboticos venosos y/o arteriales, así como alteraciones en las pruebas de coagulación, es por ello que el Dímero D es un marcador de la gravedad; se postula que el desproporcionado aumento del dímero D es el resultado de la activación de fibrina y lisis directa de fibrina intralveolar (42). Su utilidad como predictor de mortalidad se ha estudiado en diversos trabajos donde demuestran que un valor mayor o igual a 4 veces el valor de corte medido al ingreso hospitalario, independientemente del estado clínico y otras variables se asocia significativamente a mayor mortalidad (43).

Procalcitonina.

Es una proteína de 13 kDa de peso molecular que se expresa en las células C del tiroides sin embargo, también se expresa en pulmón, páncreas, hígado, intestino, tejido adiposo en situaciones de inflamación, estrés oxidativo e infección; en este último factor el estímulo es precipitado por antígenos microbianos (lipopolisacáridos bacterianos) y citoquinas (IL-1s, IL-6s, TNF- α) que puede detectarse a las 3-6 horas tras el estímulo bacteriano con un pico a las 12-24 horas (Figura 13) (44). De esta manera, en los cuadros de infección por SARS-COV-2 ocurre un aumento exagerando de secreción de sustancias inflamatorias (citocinas) por los macrófagos que detonan una “tormenta de citocinas” (45) que a su vez aumentan de manera indirecta la producción de procalcitonina extratiroidea, la cual puede fungir como

marcador de gravedad (46). En este sentido, varios trabajos han revelado que la procalcitonina identifica la progresión a enfermedad grave por SARS-COV-2 dando un cuadro séptico donde los valores mayores de 0,5 - 2 ng/ml ofrecen una identificación precoz del estado séptico. En este sentido, los cuadros de sobreinfección bacteriana y/o la respuesta inmune descontrolada que caracteriza a la enfermedad grave por SARS-COV-2 se relaciona significativamente a la gravedad y mortalidad (47), tal como lo presentaron G. Lippi y M. Plebani en un metaanálisis donde sugieren que la medición de PrCs tiene casi 5 veces más probabilidad de evolucionar a cuadros graves de COVID-19, por lo que es predictor de la evolución hacia una forma más grave de enfermedad por SARS-CoV-2 (48). Se recomienda tener un valor al ingreso y al menos un segundo valor a las 24-48 horas. Si fuera posible continuar la monitorización a los 7-10-15 días.

Figura 13. Valores de PCT en 2 grupos de pacientes con COVID-19



Tomado de: Pan F, Yang L, Li Y, Liang B, Li L, Ye T, Li L, Liu D, Gui S, Hu Y, Zheng C. Factors associated with death outcome in patients with severe coronavirus disease-19 (COVID-19): a case-control study. *Int J Med Sci.* 2020 May 18; 17(9):1281-1292.

Proteína C Reactiva

La PCR es una proteína sintetizada por el hígado en situaciones de inflamación sistémica en respuesta a citoquinas proinflamatorias secretadas por células de la inmunidad innata como en el contexto de la infección por SARS-CoV-2. Los pacientes con COVID-19 con concentraciones séricas elevadas de PCR al momento de realizar su ingreso médico tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad grave por COVID-19. De acuerdo con varios estudios, la PCR ha demostrado ser un predictor útil de gravedad por COVID-19, en

pacientes con enfermedad grave y/o enfermedad crítica (49). Incluso, se han correlacionado las concentraciones de PCR con los grados de gravedad tomográfica y han demostrado alta sensibilidad con la posibilidad de tener utilidad en la identificación de pacientes que tengan el potencial de desarrollar enfermedad grave por COVID-19, inclusive antes de la aparición de hallazgos tomográficos. En un estudio liderado por J. Alburqueque realizado en Perú donde se empleó un diseño analítico de tipo prueba diagnóstica para determinar la utilidad de la PCR como un marcador pronóstico en la gravedad de la infección por SARS-CoV-2 en 503 pacientes confirmados, se determinó un punto de corte óptimo para la variable PCR de 10,92 mg/L en cual resultado tener mayor probabilidad de desarrollar enfermedad grave (50).

Huang y cols., en un metaanálisis a través del cual revisaron 13 estudios, reportaron que las concentraciones plasmáticas elevadas de PCR estaban asociadas con un riesgo incrementado de enfermedad grave por COVID-19. Se encontraron diferentes puntos de corte entre los diferentes estudios que se incluyeron. Sin embargo, el análisis agrupado encontró un punto de corte óptimo mayor o igual a 10 mg/L para PCR con una Sensibilidad, Especificidad, razón de verosimilitud positiva y razón de verosimilitud negativa de 51%, 88%, 4.1 y 0.5, respectivamente (51).

Índice Leucocitario (Neutrófilo-Linfocito)

La clasificación rápida y apropiada de los pacientes con COVID-19 depende de herramientas sencillas, accesibles y baratas que permitan tomar decisiones clínicas en poco tiempo. El índice neutrófilo/linfocito (INL) es otro de los que se ha estudiado para determinar la gravedad y mortalidad en pacientes graves con COVID-19 (52), sin embargo, los puntos de corte son variables y no se han establecido para mortalidad en la población mexicana. Debido a su bajo costo y disponibilidad, estos marcadores podrían ser de utilidad en la clasificación de pacientes con enfermedad grave. Aún no está clara la utilidad de estos índices en pacientes con alto riesgo de fallecer por COVID-19 hospitalizados en México.

En China, en una cohorte de 245 pacientes con COVID-19 se encontró que el INL es un factor de riesgo independiente para mortalidad hospitalaria, pero no fue posible determinar un punto de corte (53).

En un estudio realizado en México en el centro nacional siglo XXI con 242 pacientes hospitalizados con COVID-19 grave, se determinó el índice leucocitario como factor predictor de gravedad y mortalidad a partir de un valor > 12 con una sensibilidad de 70.27%, especificidad de 69.39 %, valor predictivo positivo de 63.41 %, valor predictivo negativo de 75.56 % y precisión de 69.77 %. (54).

En un metaanálisis que incluyó seis estudios de China en los cuales se utilizaron los índices INL y ILR en pacientes con COVID-19, se observó que el INL aumentó de forma significativa en la forma grave de COVID-19 (55).

TRATAMIENTO

Las recomendaciones incluidas en el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2, son el resultado de una revisión de la literatura disponible hasta ahora y se basa en datos obtenidos de ensayos clínicos y otros tipos de estudios clínicos, publicados que han tenido revisión de pares por comités editoriales de revistas científicas reconocidas. Es importante considerar que aún hay muchos ensayos clínicos activos y, por tanto, las recomendaciones emitidas por el panel de profesionales clínicos expertos en bioética y en investigación en Infectología, neumología y terapia intensiva, por lo que las directrices están en constante cambio y se ofrecen las medidas estandarizadas más actuales.

El tratamiento actual de las personas con COVID-19 es la prevención de la infección y las medidas de salud pública para su control y, en los casos graves, el soporte de las funciones respiratorias, con oxígeno suplementario, ventilación mecánica y/o cardiovasculares. Es importante reconocer que no hay medicamentos, biotecnológicos ni otras formas terapéuticas que hasta ahora hayan demostrado ser eficaces en cualquiera de las etapas de la enfermedad y, por tanto, que hayan sido aprobadas por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) de México o la FDA de los EEUU (U.S. Food and Drug Administration) (56).

Para el caso de pacientes ambulatorios, no se recomienda prescribir tratamiento alguno, excepto paracetamol, para el control de síntomas correspondientes (57).

Deben interrogarse los antecedentes patológicos y el uso crónico de fármacos por los pacientes, y acentuarse la importancia de dar continuidad a sus tratamientos de manera continua y regular, para mantener el control adecuado de padecimientos crónicos como la diabetes y la hipertensión arterial.

Actualmente, no hay más tratamiento para las expresiones clínicas graves y críticas de COVID-19 que el soporte respiratorio y hemodinámico. El análisis reciente de un estudio con asignación aleatoria de evaluación del tratamiento contra COVID-19 (Recovery, por su acrónimo en inglés) conducido en el Reino Unido, muestra que la mortalidad en el grupo de pacientes graves y críticos que recibió el corticoesteroide dexametasona fue menor, comparada con la del grupo con solamente el tratamiento de soporte estándar (58).

Todos los pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 requieren profilaxis antitrombótica, ya que todos cumplen con criterios de Padua e Improve que se asocian a un beneficio ya establecido con el uso de profilaxis. El riesgo de trombosis incrementa con la severidad de la enfermedad con una incidencia 3-6 veces mayor que en pacientes sin COVID-19, a pesar de la utilización de dosis profilácticas de heparina.

No se recomienda el uso de los siguientes medicamentos: Arbidol, Oseltamivir, Ivermectina, Azitromicina, Nitazoxanida, Factor de transferencia, Colchicina, Antioxidantes, Nanomoléculas de cítricos, Dióxido de cloro. Tampoco se recomienda el uso de inmunoglobulina intravenosa ni de interferones (56).

La Dexametasona se recomienda bajo estricto seguimiento de control de infecciones y farmacovigilancia, y siempre de acuerdo con los criterios descritos en el estudio original (58):

- 1) Pacientes hospitalizados por infección confirmada por SARS-CoV-2 o con sospecha clínica de COVID-19, que requieran de oxigenación suplementaria o estén en ventilación mecánica.
- 2) En dosis de 6 mg una vez al día durante 10 días. El tratamiento se suspenderá antes de los 10 días si el paciente es egresado del hospital.
- 3) No se deberá prescribir Dexametasona a pacientes ambulatorios o aquellos que no requieran de oxigenación suplementaria.

El uso de anticoagulantes se centra en la discusión sobre la dosis de heparina a utilizar con base en el riesgo trombótico, tomando en cuenta el riesgo hemorrágico, la funciones renal y hepática, así como la cuenta plaquetaria. Se recomienda su aplicación bajo los siguientes criterios (59):

- 1) No existe evidencia de la utilidad de los anticoagulantes (orales o parenterales) ni de los antiagregantes plaquetarios para prevenir trombosis en individuos con COVID-19 de curso leve y tratamiento ambulatorio.
- 2) Los pacientes que se encuentren recibiendo anticoagulantes o antiagregantes por algún padecimiento de base cuando se contagian con SARS-CoV-2 deberán de continuarlos.
- 3) Todos los pacientes hospitalizados deben recibir trombopprofilaxis desde el momento de su ingreso bajo la siguiente recomendación:
 - Enoxaparina (u otras heparinas de bajo peso molecular o heparina no fraccionada)
 - Ajustar de acuerdo con el peso:
 - Menos de 80 kg: 40 mg s.c. cada 24 horas
 - Más de 80 kg: 60 mg s.c. cada 24 horas
 - Más de 100kg: 40mg s.c. cada 12 horas
 - En insuficiencia renal con depuración de creatinina entre 15 y 30 mL/min, disminuir dosis a la mitad. Por debajo de 15 mL/min considerar heparina no fraccionada
- 4) En pacientes con coagulopatía inducida por sepsis (SIC) ≥ 4 o en terapia intensiva, intubados sin sospecha de trombosis, considerar enoxaparina a dosis intermedias

(1mg/kg al día), o bien otras heparinas de bajo peso molecular o heparina no fraccionada.

- 5) En pacientes con trombosis confirmada en cualquier localización o con sospecha de tromboembolia pulmonar por: a) Sobrecarga de ventrículo derecho; b) Caída súbita de saturación de oxígeno, o; c) Inestabilidad hemodinámica más incremento de DDs; Utilizar enoxaparina a dosis de anticoagulación terapéutica: (1 mg/kg cada 12 horas), o bien otras heparinas de bajo peso molecular o heparina no fraccionada
- 6) Las alteraciones del TTPa y TP no contraindican la utilización de tromboprolifaxis farmacológica.

La mayor parte de medicamentos que son empleados actualmente carecen de esta evidencia, por lo que su utilización fuera de ensayos clínicos es altamente cuestionable por diversas razones.

MORTALIDAD

De acuerdo con los datos reportados en la literatura, aproximadamente el 30% de los pacientes desarrollan una neumonía viral grave que requiere hospitalización y oxigenoterapia (32). Esto puede deberse a que el juicio clínico médico puede sobrestimar o infraestimar la gravedad de esta neumonía y llevar a la hospitalización de casos leves que podrían ser tratados en domicilio o a realizar intervenciones insuficientes en pacientes que tienen alto riesgo de complicaciones.

Es por esta razón que las escalas pronósticas pueden discernir y superar estas dificultades clasificando de manera objetiva y rápida en determinadas categorías de riesgo. De esta manera se determina la mortalidad y necesidad de cuidados críticos (60).

En este contexto, existen diferentes escalas pronósticas validadas en neumonía adquirida en la comunidad con alto riesgo; A-DROP, CURB-65, CRB-65, PSI, SMART-COP, sin embargo, la subestimación del riesgo de muerte por neumonía viral en estas puntuaciones ha sido reportada por estudios previos (61). Por lo que Guohui Fan et al. propone como candidato la escala de NEWS2 y qSOFA para la predicción pronóstica de la enfermedad

grave por (COVID-19) en el 2020, en un estudio con 654 pacientes con diagnóstico de COVID-19 realizado entre el 29 de diciembre de 2019 y el 15 de febrero de 2020 con el objetivo de comparar la exactitud de las 7 reglas de puntuación actuales; en pacientes hospitalizados con neumonía por COVID-19 para predecir el riesgo de muerte, resultando que A-DROP presentó la discriminación más alta para predecir la muerte (Tabla 1)

Tabla 1. Comparación de diferentes escalas predictoras

Variables	AUC (IC95%)	Valor de p	Sensibilidad (IC95%)	Especificidad (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)
A-DROP	0.87 (0.84-0.90)	Ref	0.80 (0.73-0.87)	0.86 (0.83-0.89)	0.60 (0.52-0.67)	0.94 (0.92-0.96)
CURB-65	0.85 (0.81-0.89)	0.2259	0.63 (0.55-0.71)	0.91 (0.89-0.93)	0.65 (0.56-0.73)	0.91 (0.88-0.93)
PSI	0.85 (0.81-0.88)	0.1876	0.77 (0.70-0.84)	0.81 (0.78-0.84)	0.50 (0.44-0.57)	0.93 (0.91-0.96)
SMART-COP	0.84 (0.80-0.88)	0.0405	0.83 (0.77-0.89)	0.76 (0.72-0.80)	0.46 (0.40-0.53)	0.94 (0.92-0.97)
NEWS2	0.81 (0.77-0.85)	0.0045	0.79 (0.72-0.86)	0.69 (0.65-0.73)	0.40 (0.34-0.46)	0.93 (0.90-0.95)
CRB-65	0.80 (0.76-0.84)	0.0001	0.83 (0.77-0.89)	0.69 (0.65-0.73)	0.40 (0.34-0.46)	0.94 (0.92-0.96)
qSOFA	0.73 (0.69-0.78)	<0.0001	0.82 (0.75-0.89)	0.57 (0.53-0.61)	0.33 (0.28-0.38)	0.93 (0.90-0.95)

AUR: Área bajo la curva ROC; VPN: Valor predictivo Negativo; VPP: Valor predictivo positivo, C(U)RB-65: Confusión, (Urea >7 mmol/L), frecuencia respiratoria > 30 por minuto, presión sanguínea sistólica < 90 mmHg y diastólica < 60 mmHg, edad > 65; PSI: Índice de severidad de neumonía; NEWS2: National early warning score 2; qSOFA: quick sequential organ failure assessment.

En este mismo panorama, Liang et al. Publicaron en la revista JAMA Internal Medicine el 2020, un estudio de cohorte con 710 pacientes entre el 21 de noviembre de 2019 y el 31 de enero de 2020, las características epidemiológicas y clínicas de los con diagnóstico de COVID-19 y con ello, predecir qué pacientes ingresados en el hospital con COVID-19 necesitarán ingreso en una unidad de cuidados intensivos, ventilación mecánica y/o morirán, resultando que total de 131 pacientes desarrollaron una enfermedad crítica (8,2%) y la mortalidad general fue del 3,2%. Con ello se determinaron los factores asociados para padecer una enfermedad crítica y se agruparon en 10 variables que fueron independientemente predictores estadísticamente significativos de enfermedad crítica mediante la selección de regresión LASSO seguido de asignación de la puntuación de riesgo en base al valor Odds ratio. Con ello se construyó la calculadora con acceso en la web basada llamada COVID-GRAM para permitir a los médicos ingresar los valores de las 10 variables requeridas para la puntuación de riesgo con el cálculo automático de la probabilidad (con IC del 95%) de que un paciente hospitalizado con COVID-19 desarrolle una enfermedad crítica (<http://118.126.104.170/>) y finalmente se validó. Con todo lo anterior, la calculadora-escala COVID-GRAM resulta ser pronóstica para COVID-19 (Tabla 2) (62).

Tabla 2. Modelo de regresión logística multivariable para predecir el desarrollo de enfermedades críticas en 1590 pacientes hospitalizados con COVID-19 en Wuhan

VARIABLES	Odds ratio (95%CI)	Valor de p
Rayos-X anormal (si o no)	3.39 (2.14-5.38)	<0.001
Edad	1.03 (1.01-1.05)	0.002
Hemoptisis (si o no)	4.53 (1.36-15.15)	0.01
Disnea (si o no)	1.88 (1.18-3.01)	0.01
Inconsciente (si o no)	4.71 (1.39-15.98)	0.01
No. De comorbilidades	1.60 (1.27-2.00)	<0.001
Historia de cáncer (si o no)	4.07 (1.23-13.43)	0.02
Neutrofilia	1.06 (1.02-1.10)	0.003
Lactato deshidrogenasa (U/L)	1.002 (1.001-1.004)	<0.001
Bilirrubina directa (umol/L)	1.15 (1.06-1.24)	0.001

Abreviaturas: COVID-19: enfermedad por coronavirus 2019

Dado lo antes mencionado, es notable que existe un número creciente de publicaciones sobre escalas pronósticas en COVID-19, por lo que prosigue el comparar el rendimiento de cada una de estas nuevas escalas específicas para Neumonía y COVID-19 de acuerdo con el pronóstico y mortalidad. Es así como Esteban Violeta et al., en el año 2021 realizó un estudio comparativo del rendimiento de las escalas pronósticas PSI, CURB-65, COVID-GRAM para predecir mortalidad en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 en 208 pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 que ingresaron del 15 de marzo al 15 de mayo resultando que la escala COVID-GRAM fue la más precisa para identificar a los pacientes con mayor mortalidad (Tabla 3) (63).

Tabla 3. Precisión de las escalas pronósticas para mortalidad en neumonía por SARS-CoV-2

Escala	AUC (IC95%)	Sensibilidad%	Especificidad%	VPP%	VPN%
PSI	0.824 (0.73-0.91)	84.62	73.08	30.98	97.08
CURB-65	0.821(0.73-0.91)	88.46	54.39	21.70	97.05
MuLBSTA	0.715(0.62-0.81)	53.85	75.82	24.13	92.00
COVID-GRAM	0.857(0.70-1)	88.46	73.08	31.94	97.79

AUR: Área bajo la curva ROC; VPN: Valor predictivo Negativo; VPP: Valor predictivo positivo

III. JUSTIFICACIÓN

Los servicios de urgencias de nuestro país y comunidad se vieron rebasados en su capacidad para atender y tratar a pacientes infectados por SARS-CoV2; viéndose limitada la atención por el personal médico, así como el desabasto de insumos médicos, a tal magnitud que fue necesario reorganizar y acondicionar áreas específicas para este padecimiento sin embargo, pese a los esfuerzos, el número de decesos se vio subestimada lo cual derivó en sesgar la mortalidad real. Es por ello por lo que cobra relevancia conocer marcadores de mortalidad para establecer el pronóstico del paciente con COVID-19, lo cual se pretende realizar este estudio y al mismo tiempo mejorar los protocolos de atención ante esta infección respiratoria en cada paciente de forma individualizada, así como nuestra población hospitalaria.

La alta prevalencia de enfermedades crónico-degenerativas de nuestra población trajo consigo una alta morbimortalidad pandémica, por lo que conocer que biomarcadores de inflamación predicen con mayor exactitud la mortalidad de pacientes con COVID-19, podría disminuir nuestras estadísticas hospitalarias, estatales y nacionales.

Al mismo tiempo, esta investigación puede servir de base para futuros estudios con las que se mejoren las normas de atención médica vigentes y guías de práctica clínica en pacientes con COVID-19.

IV. HIPÓTESIS

Los biomarcadores de inflamación aguda: el Dímero D y el índice neutrófilo linfocito pueden usarse como predictores de mortalidad en pacientes con diagnóstico de COVID-19 en urgencias del HRAE.

OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

Nombre de la variable		Tipo	Función	Definición conceptual	Definición operacional	Escala	Indicador
Neumonía por COVID-19		Cualitativa Nominal	Independiente	Neumonía de etiología viral causada por SARS-COV-2	Neumonía de etiología viral causada por SARS-COV-2 confirmada con PCR	Nominal	Si No
Severidad		Cualitativa Ordinal	Covariable	Categoría del Síndrome de distress respiratorio agudo de acuerdo a la severidad	Clasificación del síndrome de distress respiratorio agudo: Leve: $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}^*$ con PEEP o CPAP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$ Moderada: $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ con PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$ Severo: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ con PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$	Nominal	Leve Moderada Severo
Dispositivo de Oxígeno suplementario invasivo: Ventilación mecánica		Cualitativa Nominal Dicotómica	Covariable	Estrategia terapéutica que consiste en reemplazar mecánicamente la ventilación pulmonar espontánea	Requerimiento de manejo avanzado de la vía aérea y uso de ventilación mecánica	Nominal	Si No
Edad		Cuantitativa Discreta	Independiente	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha actual	Edad registrada en el expediente clínico	De razón	Años
Sexo		Cualitativa Nominal Dicotómica	Independiente	Condición orgánica de los seres vivos que distingue a los machos de las hembras	Característica fenotípica que diferencia a un hombre de una mujer registrado en el expediente clínico	Nominal	Hombre Mujer
Comorbilidad		Cualitativa Nominal Polifónica	Independiente	Trastorno que acompaña a la enfermedad primaria, implica la coexistencia de patologías médicas no relacionadas	Patologías preexistentes conocidas del paciente. Se obtendrá de lo registrado en la nota de ingreso	Nominal	DM2 HAS IRc Cardiopatía Neumopatía Oncológica Otras
Días de estancia hospitalaria		Cuantitativa	Covariable	Tiempo transcurrido medido en días de hospitalización	Número de días de hospitalización en el área de urgencias		1 2 3 4 5 6 7
Niveles séricos al ingreso	Dímero D	Cuantitativa	Independiente	Producto de la degradación de la malla de fibrina	Valor cuantitativo mayor a:	Nominal	Dímero D elevado tomando como base el límite superior del laboratorio
	Procalcitonina	Cuantitativa	Independiente	Proteína sintetizada por estímulo de antígenos infecciosos de manera extratiroides	Valor cuantitativo mayor a:	Nominal	Dímero D elevado tomando como base el límite superior del laboratorio
	PCR	Cuantitativa	Independiente	Proteína C reactiva sintetizada ante estímulo infeccioso	Valor cuantitativo mayor a:	Nominal	PCR elevado tomando como base el límite superior del laboratorio
	Índice Neutrófilo/linfocitos	Cuantitativa	Independiente		Valor cuantitativo mayor a:	Nominal	Índice leucocitario elevado tomando como base el límite superior del laboratorio
Defunción		Cualitativa Nominal Dicotómica	Independiente	Desaparición permanente de todo signo de vida en un momento cualquiera posterior al nacimiento vivo	Cese permanente de los signos vitales a causa de Neumonía por COVID.19	Nominal	Vivo Muerto

V. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Identificar los biomarcadores de inflamación aguda que predican mortalidad en pacientes con diagnóstico de COVID-19 en urgencias del HRAE Centenario de la Revolución Mexicana.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Caracterizar sociodemográfica y clínicamente a la población en estudio.
2. Describir la relación que tiene el dímero D con la mortalidad en pacientes con diagnóstico de COVID-19 en urgencias del HRAE.
3. Caracterizar la relación que tiene la procalcitonina con la mortalidad en pacientes con diagnóstico de COVID-19 en urgencias del HRAE.
4. Identificar la relación que tiene la Proteína C reactiva con la mortalidad en pacientes con diagnóstico de COVID-19 en urgencias del HRAE.
5. Describir la relación que tiene el Índice leucocitario con la mortalidad en pacientes con diagnóstico de COVID-19 en urgencias del HRAE.

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO: Observacional, transversal, analítico, retrospectivo

POBLACIÓN DE ESTUDIO: Expedientes físicos y electrónicos de pacientes ingresados a urgencias y hospitalización con diagnóstico de COVID-19 del HAECRM

UNIVERSO DE TRABAJO: Expedientes físicos y electrónicos de pacientes con diagnóstico de COVID-19 ingresados en urgencias y hospitalización del Hospital Regional de Alta especialidad Centenario de la Revolución Mexicana.

TIEMPO DE EJECUCIÓN: Se consultarán los expedientes físicos y electrónicos de los pacientes con diagnóstico de COVID-19 en urgencias del HRAE durante el periodo del 1 de marzo de 2020 al 28 de febrero 2021.

ESQUEMA DE SELECCIÓN

A. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Expedientes físicos y electrónicos de los pacientes con diagnóstico de COVID-19 confirmado por PCR y que ameritaron ingreso en urgencias y hospitalización del HRAE, mayores de 18 años, ambos sexos, que cuenten con información completa acerca de los niveles séricos de dímero D, proteína C reactiva e Índice Neutrófilo Linfocito

B. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Expedientes físicos y electrónicos de los pacientes con diagnóstico de COVID-19 con sospecha diagnóstica confirmada o sospechada de enfermedad asociada a trombosis: accidente cerebrovascular, tromboembolia pulmonar, coagulación intravascular diseminada, hemorragia, cáncer, hemólisis, falla cardíaca congestiva, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, cirugía reciente, trauma, quemaduras y cualquier patología descrita en la literatura médica que eleve de manera perse dímero D, procalcitonina, proteína C reactiva e índice leucocitario.

C. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

Expedientes físicos y electrónicos de los pacientes con diagnóstico de COVID-19 que no cuenten con información clínica completa en relación con confirmación de COVID-19 y relación de niveles séricos de biomarcadores de inflamación aguda

POBLACIÓN Y MUESTRA

La población del estudio incluyó pacientes hospitalizados con diagnóstico confirmado de COVID-19 mediante pruebas de RT-PCR o antígeno. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con expedientes clínicos completos que contenían las variables necesarias para el análisis. Se excluyeron aquellos con expedientes incompletos o que fueron transferidos a otras unidades hospitalarias.

El cálculo del tamaño de muestra se realizó considerando un análisis de regresión logística con dos predictores independientes y una proporción esperada de eventos del 37% (fallecimientos). Esta proporción fue estimada a partir de datos reportados en el estudio “La respuesta de México al COVID-19: Estudio de caso” el cual documenta que la tasa de mortalidad hospitalaria en el ISSSTE alcanzó el 37 %, mientras que en otros subsistemas como IMSS y Secretaría de Salud (SS) se encontraron cifras similares, todas por encima del 35 %. Este valor se tomó como referente epidemiológico nacional para pacientes hospitalizados con COVID-19, con el fin de establecer una proporción representativa de eventos en la población objetivo del presente estudio (64). De acuerdo con la regla de al menos 10 eventos por predictor, se utilizó la siguiente fórmula:

$$n = \frac{\text{Eventos necesarios}}{p}$$

Dónde:

n: Tamaño total de muestra.

Eventos necesarios = 10 × Número de predictores

$p = 0.37$ Proporción esperada de eventos (fallecimientos).

Sustituyendo los valores:

$$n = \frac{10 \times 2}{0.37} = 54.05$$

Por lo tanto, el tamaño mínimo de muestra requerido fue de 54 pacientes para garantizar la validez estadística del modelo. Este cálculo asegura que el análisis multivariado tenga suficiente poder estadístico para identificar predictores independientes de mortalidad.

Finalmente, se incluyeron en el análisis todos los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión (Anexo 1).

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se recabarán los datos requeridos en la hoja de recolección de datos (Anexo) obtenidos del expediente clínico de los pacientes hospitalizados en urgencias con diagnóstico de COVID-19

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó estadística descriptiva, medidas de tendencia central como media, mediana y desviación estándar. Se utilizó el programa Word, Excel, STATA para la realización de tablas y análisis estadístico

Los datos recolectados fueron organizados en una base de datos electrónica y analizados con el software estadístico Stata 17. Se utilizaron los siguientes procedimientos:

ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA: Variables cuantitativas: Se calcularon medidas de tendencia central (media, mediana) y de dispersión (desviación estándar, rangos).

Variables cualitativas: Se presentaron como frecuencias absolutas y porcentajes.

ANÁLISIS UNIVARIADO: Se evaluó la asociación entre las variables independientes (comorbilidades, biomarcadores inflamatorios, días de hospitalización y requerimiento de VMI) y el desenlace clínico (mortalidad) mediante regresión logística univariada. Los resultados se reportaron como odds ratios (OR) con intervalos de confianza al 95% (IC 95%).

ANÁLISIS MULTIVARIADO: Se utilizó un modelo de regresión logística múltiple para identificar predictores independientes de mortalidad, ajustando por posibles factores de confusión. Se incluyeron en el modelo las variables que mostraron significancia clínica o estadística en el análisis univariado con $p \leq 0.05$ con intervalo de confianza al 95%.

PRUEBAS DE BONDAD DE AJUSTE: Se aplicó la prueba de Hosmer-Lemeshow para evaluar el ajuste del modelo multivariado.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

RECURSOS HUMANOS: Investigador principal

RECURSOS MATERIALES: Papelería para el formato de hoja de recolección de datos (Anexo) y copias, Computadora para el registro de los resultados en el programa estadístico a utilizar.

Impresora para los anexos y el protocolo

RECURSOS FINANCIEROS: El costo de la papelería utilizada, impresión, copias, computadora, está a cargo de los investigadores

CONSIDERACIONES ETICAS

De acuerdo con la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial:

- 1) El diseño y la realización de cualquier procedimiento experimental que implique a personas debe formularse claramente en un protocolo experimental que debe presentarse a la consideración, comentario y guía de un comité nombrado especialmente, independientemente del investigador y del promotor, siempre que este comité independiente actúe conforme a las leyes y ordenamientos del país en el que se realice el estudio.
- 2) La investigación biomédica que implica a seres humanos debe ser realizada únicamente por personas científicamente cualificadas y bajo la supervisión de un facultativo clínicamente competentes. La responsabilidad con respecto a las personas debe recaer siempre en el facultativo médicamente cualificado y nunca en las personas que participan en la investigación, por mucho que éstas hayan otorgado su consentimiento.
- 3) En la publicación de los resultados de su investigación, el médico está obligado a preservar la exactitud de los resultados obtenidos. Los informes sobre experimentos que no estén en consonancia con los principios expuestos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

De acuerdo a las normas éticas sobre experimentación en seres humanos del Código de Nuremberg:

- 1) El experimento debe ser útil para el bien de la sociedad, irremplazable por otros medios de estudio y de la naturaleza que excluya el azar.
- 2) El experimento debe ser conducido solamente por personas científicamente calificadas. Debe requerirse el más alto grado de destreza y cuidado a través de todas las etapas del experimento, a todos aquellos que ejecutan o colaboran en dicho experimento

De acuerdo a la Ley General de Salud en Materia de Investigación:

Capítulo I:

Artículo 13. En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.

Artículo 16. En las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándolo sólo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice.

Artículo 17. 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, las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías:

- 1) Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

Esta investigación es documental (revisión de expedientes), la información obtenida es utilizada de manera confidencial por los investigadores con el único fin de generar conocimiento con el cual se pretende mejorar la calidad de atención de los pacientes.

Así mismo, esta investigación con número de protocolo 03/29-febrero-2024/1 fue propuesta, revisada y aprobada en febrero 2024 por el comité de ética e investigación pues consideraron que la presente investigación sin riesgo cumple los principios de idoneidad científica pues se

llevó a cabo bajo estricta supervisión y salvaguardando los datos personales de los pacientes y elementos involucrados.

Queda anexa copia de dicho dictamen en los anexos de la esta investigación.

VII. RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN OBTENIDAS A PARTIR DE LA REVISIÓN DE EXPEDIENTES CLÍNICOS

Se analizaron 54 pacientes hospitalizados por COVID-19, con una media de edad de 66.78 años (± 14.18), y un rango de 30 a 91 años. La mayoría de los pacientes (50%, n=27) tenían entre 50 y 69 años, seguidos de aquellos mayores de 70 años (40.74%, n=21). El 62.96% (n=34) de los pacientes eran hombres y el 37.04% (n=20) mujeres. (Ver Tabla 4)

Tabla 4. Características sociodemográficas de la población analizada

Característica	N	Porcentaje
Edad		
30 a 49 años	6	9.26
50 a 69 años	27	50.00
70 a 100 años	21	40.74
Sexo		
Masculino	34	62.96
Femenino	20	37.04

El 57.41% (n=31) de los pacientes presentaron al menos una comorbilidad, siendo la diabetes mellitus (14.81%, n=8) y la hipertensión arterial (12.96%, n=7) las más frecuentes. Además, el 25.93% (n=14) tenía múltiples comorbilidades. La presencia de comorbilidades, especialmente la diabetes mellitus y la hipertensión arterial, es consistente con la literatura que señala estas condiciones como factores de riesgo importantes para la progresión hacia formas graves de COVID-19 y desenlaces adversos.

El soporte ventilatorio invasivo fue necesario en una proporción considerable de los pacientes. Al ingreso, sólo el 9.26% (n=5) requirió ventilación mecánica invasiva (VMI); sin embargo, en las primeras 48 horas de hospitalización, el 24.07% (n=13) desarrolló insuficiencia respiratoria que requirió esta intervención. Este hallazgo subraya la importancia de un monitoreo constante y de intervenciones rápidas en pacientes con deterioro clínico temprano.

De los 54 pacientes hospitalizados por COVID-19 analizados, 19 pacientes fallecieron durante su estancia hospitalaria, lo que representa una tasa de mortalidad del 35.2%. En contraste, 35 pacientes (64.8%) sobrevivieron. Esta proporción se utilizó como variable dependiente en el análisis univariado y multivariado para identificar biomarcadores predictivos de mortalidad.

La duración de la estancia hospitalaria varió entre 0 y 18 días, con una media de 3.78 días ($DE \pm 2.73$). La mayoría de los pacientes (64.81%, n=35) tuvieron una estancia menor a 4 días, mientras que sólo el 3.70% (n=2) permaneció hospitalizado por más de 10 días. Una estancia prolongada fue más común en los pacientes que presentaron complicaciones graves, lo que sugiere que este indicador puede reflejar la severidad de la enfermedad y la necesidad de soporte avanzado. En cuanto al nivel de atención hospitalaria, 22 pacientes (40.7%) permanecieron únicamente en el área de urgencias, 21 pacientes (38.9%) ingresaron al servicio de hospitalización en medicina interna y 11 pacientes (20.4%) requirieron ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). (Ver Tabla 5)

Tabla 5. Características clínicas de la población analizada

Característica	n	Porcentaje
Presencia de comorbilidad		
Sin comorbilidad	23	42.59
Diabetes mellitus	8	14.81
Hipertensión arterial	7	12.96
Obesidad	2	3.71
Múltiples comorbilidades	14	25.93
Requerimiento de VMI* al ingreso		
Sí	5	9.26
No	49	90.74
Requerimiento de VMI* a las 48 horas		
Sí	13	24.07
No	41	75.93
Desenlace clínico		
Fallecimiento	19	35.19
Supervivencia	35	64.81
Nivel de atención hospitalaria		
Servicio de Urgencias	22	40.74
Hospitalización	21	38.88
Unidad de Cuidados Intensivos	11	20.37
Días de estancia hospitalaria		
Menor a 4 días	35	64.81
4 días o más	19	35.19

* VMI= Ventilación mecánica invasiva

Respecto a los biomarcadores inflamatorios, el dímero D estuvo elevado en el 64.81% (n=35) de los pacientes al ingreso, con una media de 1,910.13 ng/mL (\pm 3,081.08). La PCR estuvo elevada en el 87.04% (n=47), mientras que el INL mostró valores elevados en el 85.19% (n=46). (Ver Tabla 6)

Tabla 6. Biomarcadores inflamatorios de la población analizada

Característica	Elevado (%)	Media (\pm DE)
Al ingreso		
Dímero D*	64.81	1,910.13 (\pm 3,081.08)
Proteína C reactiva (PCR)*	87.04	24.16 (\pm 22.72)
Índice neutrófilo/linfocito (INL)*	85.19	17 (\pm 15.28)

*Valores recabados al ingreso hospitalario

Estos hallazgos destacan la relevancia de las comorbilidades y los biomarcadores inflamatorios como parámetros clave para estratificar el riesgo de los pacientes hospitalizados. Además, la identificación temprana de aquellos con deterioro respiratorio significativo podría mejorar la planificación de los recursos hospitalarios y guiar decisiones clínicas oportunas.

ANÁLISIS UNIVARIADO

El análisis univariado permitió evaluar la asociación individual entre las variables independientes y el desenlace clínico de defunción. Entre los hallazgos principales, se identificaron variables significativamente asociadas con la mortalidad. Los pacientes que requirieron ventilación mecánica invasiva (VMI) a las 48 horas presentaron una probabilidad de defunción 6.14 veces mayor en comparación con aquellos que no la necesitaron (OR 6.14). Asimismo, los pacientes con dímero D elevado al ingreso tuvieron una probabilidad de mortalidad 9 veces mayor ($p= 0.007$ IC 95%=1.80-44.94). El resto de los biomarcadores inflamatorios (PCR e índice neutrófilo/linfocito) no mostraron asociación estadísticamente significativa.

Por otro lado, el sexo masculino mostró un efecto protector significativo, con una probabilidad de mortalidad 71% menor (OR 0.29).

La presencia de comorbilidades también estuvo significativamente asociada con una mayor probabilidad de mortalidad, incrementándola 5 veces en comparación con los pacientes sin comorbilidades. El análisis mostró que los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus presentaron una probabilidad significativamente mayor de fallecimiento en comparación con aquellos sin comorbilidades (OR 14.25 IC 95%: 2.07–98.14, $p = 0.007$), con un riesgo más de 14 veces superior. Por su parte, los pacientes con múltiples comorbilidades también mostraron una asociación estadísticamente significativa con la mortalidad, con una OR de 4.75 (IC 95%: 1.05–21.36, $p = 0.042$), lo que representa un aumento importante en el riesgo de fallecimiento respecto a quienes no presentaban comorbilidades.

En cambio, la hipertensión arterial no mostró una asociación estadísticamente significativa con la mortalidad (OR: 3.56, IC 95%: 0.56–22.54, $p = 0.177$), aunque se observó una tendencia al aumento del riesgo. Cabe señalar que la categoría correspondiente a obesidad fue excluida automáticamente del modelo debido a que no presentó eventos de fallecimiento.

Además, se observó que los pacientes con estancia hospitalaria mínima de 4 días tenían 7.2 veces más probabilidades de morir a comparación de los pacientes con menor período de estancia hospitalaria siendo estas asociaciones estadísticamente significativas ($p < 0.05$).

En contraste, la edad no mostró una asociación significativa con la mortalidad. Aunque se observó una ligera tendencia a aumentar el riesgo por cada año adicional de edad, este resultado no fue estadísticamente significativo.

Estos hallazgos refuerzan el papel de los biomarcadores inflamatorios, la presencia de comorbilidades y el deterioro respiratorio temprano como predictores claves de mortalidad. (Ver Tabla 7).

Tabla 7. Análisis univariado de factores predictores de mortalidad

Característica	Odds Ratio	Intervalo de 95% de Confianza	Valor p
Edad (años)	0.99	0.96 - 1.04	0.880
Sexo			
Sexo femenino	1.00	-	-
Sexo masculino	0.29	0.09 - 0.94	0.040
Comorbilidades			
Sin comorbilidades	1.00	-	-
Con comorbilidades	5.07	1.40 - 18.37	0.014
Diabetes mellitus			
No	1.00	-	-
Sí	14.25	2.07 - 98.14	0.007
Hipertensión arterial			
No	1.00	-	-
Sí	3.56	0.56 - 22.54	0.177
Múltiples comorbilidades			
No	1.00	-	-
Sí	4.75	1.06 - 21.36	0.042
Dímero D al ingreso			

Menor a 500 ng/mL	1.00	-	-
Mayor a 500 ng/mL	9.00	1.80 - 44.94	0.007
PCR al ingreso			
Menor a 5 ng/mL	1.00	-	-
Mayor a 5 ng/mL	4.07	0.45 - 36.58	0.210
INL** al ingreso			
Menor a 5%	1.00	-	-
Mayor a 5%	0.53	0.12 - 2.42	0.415
Requerimiento de VMI al ingreso			
No	1.00	-	-
Sí	1.15	0.18 - 7.53	0.886
Requerimiento de VMI a las 48 horas			
No	1.00	-	-
Sí	6.14	1.57 - 24.04	0.009
Días de estancia hospitalaria			
Menos de 4 días	1.00	-	-
4 días o más	7.20	2.05 - 25.19	0.002

* VMI= Ventilación mecánica invasiva, ** Índice neutrófilo/linfocito

ANÁLISIS MULTIVARIADO

El modelo multivariado ajustó las relaciones observadas en el análisis univariado, considerando el efecto combinado de las variables seleccionadas. La elevación del dímero D al ingreso se mantuvo como un predictor significativo de mortalidad, con una probabilidad 14.73 veces mayor en comparación con aquellos sin elevación. En cuanto a la proteína C reactiva el modelo mostró una Odds Ratio (OR) de 37.87 (IC 95%: 0.95 – 1504.32), con un valor de $p = 0.053$, lo cual indica una tendencia marginal hacia la significancia estadística, sugiriendo una posible asociación con la mortalidad en esta población. Con respecto al índice neutrófilo leucocitario aunque no fue estadísticamente significativo (OR = 0.33; $p = 0.424$), su inclusión fue necesaria por ser parte del planteamiento original del estudio.

El requerimiento de ventilación mecánica invasiva (VMI) a las 48 horas mostró una fuerte asociación con la mortalidad, aunque no alcanzó significancia estadística en este modelo

ajustado ($p = 0.091$). Por otro lado, el sexo masculino actuó como un factor protector significativo, reduciendo la probabilidad de defunción en un 89% (OR 0.11).

La estancia hospitalaria de cuatro días o más alcanzó significancia estadística, con un aumento significativo con una probabilidad de mortalidad hasta 5.9 veces más comparados con los pacientes con menor estancia hospitalaria. Finalmente, las comorbilidades no mostraron una asociación estadísticamente significativa en este modelo ($p = 0.502$). (Ver tabla 8)

Tabla 8. Resultados del análisis multivariado

Característica	Odds Ratio	Intervalo de 95% de Confianza	Valor p
Riesgo de defunción	1.00	-	-
Requerimiento de VMI* a 48 horas	4.45	0.79 - 25.09	0.091
Comorbilidades presentes	1.85	0.31 - 11.13	0.502
Dímero D >500 ng/mL	14.73	1.52 – 143.01	0.020
Sexo masculino	0.11	0.02 - 0.69	0.018
Estancia hospitalaria mayor a 4 días.	5.89	1.09 – 31.82	0.039
INL* >5%	0.34	0.02-4.79	0.424
PCR >5 ng/mL	37.87	0.95- 1504.32	0.053

* VMI= Ventilación mecánica invasiva

** INL = Índice neutrófilo/leucocitario

*** Proteína C reactiva

PRUEBA DE BONDAD DE AJUSTE

La prueba de Hosmer-Lemeshow arrojó un valor de $p=0.4298$, lo que indica que el modelo logístico multivariado tiene un buen ajuste a los datos. Esto respalda la validez del modelo para describir la relación entre las variables independientes y la mortalidad.

VII. DISCUSIÓN

Durante la revisión realizada de los pacientes que ingresaron a urgencias y hospitalización durante los meses de marzo 2021 a febrero 2022, se registraron un total de 54 pacientes hospitalizados por COVID-19 con una media de edad de 66.7 años sin embargo, contrasta con lo reportado en las estadísticas mexicana donde la media de edad se reportó de 39 años (24), esto probablemente a que la población de nuestra institución de salud se caracteriza por tener mayor población de adultos mayores con respecto a otras instituciones, lo cual expone el amplio margen de edades reportadas entre la literatura y nuestro estudio.

Sin embargo, de manera similar a los primeros informes epidemiológicos generados de manera internacional como los realizados en China en la ciudad de Wuhan, donde documento que la edad más afectada es en los pacientes de edad adulta media, siendo entre los 47 y los 59 años, con una ligera predominancia en el género masculino (6), también en nuestro estudio reporto que la mayoría de los pacientes (50%) tenían entre 50 y 69 años y la predominancia fue en dicho género (62.96%)

Nuestro estudio revelo que el 57.41% de los pacientes presentaron al menos una comorbilidad, siendo la diabetes mellitus (14.81%) y la hipertensión arterial (12.96%) las más frecuentes. En el análisis de regresión logística, se encontró que la presencia de diabetes mellitus y de múltiples comorbilidades se asoció significativamente con una mayor probabilidad de defunción, esto concuerda la bibliografía reportada tanto nacional como internacional, ejemplo de ello es el estudio de Xiang Bai et.al. donde se identificaron los factores asociados a la progresión desde un cuadro leve de COVID-19 con potencial deterioro rápido y progresivo a una etapa grave/crítica, encontrando que las comorbilidades como la hipertensión era la más resaltante (2), lo cual se explica con base a lo descrito por Chen Y, Liu Q, Guo D. donde describe que los pacientes hipertensos medicados con antihipertensivos de tipo inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina 2 presentan una expresión aumentada del receptor para la ECA-2, la cual es aprovechado por el SARS-CoV2 cuya proteína S tiene una afinidad 10 a 20 veces mayor que la ECA-2, lo cual facilita una tasa aumentada y exponencial de contagio entre las poblaciones humanas con hipertensión (27).

Esto favorece una mayor probabilidad de mortalidad que en nuestro estudio evidencio un incremento de 5 veces mayor en comparación con los pacientes sin comorbilidades.

En nuestro estudio, el soporte ventilatorio invasivo fue necesario al ingreso del paciente en el 9.26%, lo cual es similar a lo reportado en la literaturas: ejemplo de ello es lo documentado por el Centro de Control y Prevención de Enfermedades en China quien reporto una serie de casos donde se estudiaron 72,314 pacientes, de los cuales 4.7% (2,087 pacientes) se catalogaron con necesidad de ventilación mecánica al momento del ingreso (17). Así mismo, en otro estudio realizado por Bello-Chavolla reportaron una cohorte con 15,529 pacientes con COVID-19, de los cuales necesidad de apoyo ventilatorio mecánico invasivo en el 4.3% (669 pacientes) de los casos al ingreso hospitalario (22).

Hablando de la defunción, en la estadística inicial de nuestro país tomando como base la “Información Internacional y Nacional sobre nuevo Coronavirus (COVID-2019)” dictado el 27 de mayo de 2020, reporto que 78,023 casos son confirmados de los cuales 8,597 fueron defunciones (9.07%) (21), sin embargo tras 1 año desde el inicio de la pandemia en México, se dio a conocer el comunicado técnico diario expuesto el sábado 27 de febrero de 2021 donde se documentaron 2,278,701 casos acumulados, de los cuales se habían recuperado 1,630,002 con 185,257 defunciones que corresponde a 8.12% (23). En revisiones internacionales como la del Centro de Control y Prevención de Enfermedades en China reportó una serie de casos donde se estudiaron 72,314 pacientes donde 1,023 (2.3%) pacientes fallecieron (17). Sin embargo en nuestro estudio 19 pacientes fallecieron durante su estancia hospitalaria (35.2%), esto probablemente a que la población de nuestra institución de salud se caracteriza por tener mayor población de adultos mayores así como más probabilidad de presentar comorbilidades con respecto a otras instituciones, lo cual expone el amplio margen de edades reportadas entre la literatura y nuestro estudio.

Respecto a los biomarcadores inflamatorios, en muchos estudios se evidenció la utilidad de estos como predictores de progresión a una enfermedad grave y con ello predecir la mortalidad. entre estos resaltan revisiones sistemáticas y metanálisis como la de Izcovich A, et. al donde se incluyeron 207 estudios que evaluaron a pacientes confirmados con COVID-

19 con el fin de identificar los factores pronósticos tomando como base al mortalidad y gravedad de la enfermedad por COVID-19, siendo documentados 49 donde resalta entre otros, el dímero D sérico (1). Otros estudios más específicos son como el aportado por Zhang L, Yan X, Fan Q, et al. donde se estudiaron 343 pacientes con el objetivo de evaluar al Dímero D sérico como valor predictor de mortalidad, para lo cual recopilamos los niveles de Dímero D al ingreso así como a la muerte del paciente, encontrando que el valor de desviación estándar del Dímero D para predecir la mortalidad hospitalaria fue de 2,0ug/mL y le confería un aumento de 4 veces mayor de probabilidad de progresión a una enfermedad grave en comparación con aquellos que no tenían dicha elevación en este punto de corte, lo cual es similar a lo encontrado en nuestro estudio donde el dímero D presentó elevación en el 64.81% de los pacientes al momento del ingreso, con una media de 1,9 ug/mL que le confirió un predictor significativo de mortalidad, con una probabilidad 14.73 veces mayor en comparación con aquellos que no tenían dicha elevación (43).

VIII. CONCLUSION

En este estudio se logró asociar los biomarcadores de inflamación aguda con la mortalidad en pacientes con diagnóstico de COVID-19 atendidos en Urgencias y Hospitalización del HRAE ISSSTE “Centenario de la Revolución Mexicana”, y con ello se evidenció que el Dímero D sérico al ingreso fue un marcador significativamente asociado a la mortalidad, tanto en el análisis univariado como en el modelo de regresión logística múltiple, lo cual refuerza su valor como predictor clave de desenlace fatal en pacientes hospitalizados por COVID-19.

Estos hallazgos destacan la importancia del monitoreo del Dímero D al ingreso como herramienta pronóstica, y abren la puerta para futuras investigaciones sobre el papel de otros biomarcadores en poblaciones similares, por lo que sugerimos que estos datos se difundan ampliamente desde las autoridades hospitalarias hasta el personal de salud involucrado con el fin de optimizar el estatus hospitalario. Así mismo, es una base ante futuras pandemias de este y/u otro agente patógeno con el fin de mejorar la atención de manera temprana, oportuna y eficiente.

X. LIMITACIONES

Inicialmente se consideró abordar a la procalcitonina dentro de este estudio sin embargo, no se encontraron mediciones en los pacientes con este biomarcador de inflamación aguda por lo que se excluyó de los análisis, resultados y conclusiones.

XI. REFERENCIAS

(1) Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, Lavena Marzio MA, Agnoletti C, Bengolea A, et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. PLoS ONE. 2020 Nov 17; 15 (11):e02419-55

(2) Cong Fanga, Song Bai b, Qianlan Chenc, Yu Zhoua, Liming Xiac, Lixin Qin, et al. Deep learning for predicting COVID-19 malignant progression. Medical Image Analysis. 2021; 5 (71): 102096

(3) Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, Marzio MAL, Agnoletti C, et al. Correction: Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. PLOS ONE 2022; 17(5): e0269291

(4) Gong J, et al. A Tool to Early Predict Severe Corona Virus Disease 2019 (COVID-19): A Multicenter Study using the Risk Nomogram in Wuhan and Guangdong, China. Clin Infect Dis. 2020; 71 (15): 833–40

Evolución de la pandemia en México

(5) Beatriz palacios. Breve cronología de la pandemia 28 de febrero/14 de septiembre. El Recuento de los daños 200 días de COVID-19 en México. Ibero. Septiembre 2020 (55): 12-18. Disponible en: <https://revistas.iberomx.mx/iberomx/uploads/volumenes/55/pdf/breve-cronologia-de-la-pandemia.pdf>

(6) R. Mojica-Crespo, M. M. Morales –Crespo. Pandemia COVID-19, la nueva emergencia sanitaria de preocupación internacional: una revisión. SEMERGEN. 2020; 46 (S1): 72-84

(7) Milan Zepeda. Línea del tiempo COVID-19; a un año del primer caso en México. Ciudad de México. Capital 21 web. Febrero 2021. Disponible en: <https://www.capital21.cdmx.gob.mx/noticias/?p=12574>

Etiología

(8) Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections-More Than Just the Common Cold. JAMA. 2020;323(8):707-708.

(9) Lau SKP, Feng Y, et al. Severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus ORF8 protein is acquired from SARS-related coronavirus from greater horseshoe bats through recombination. J Virol 2015; 89:10532–10547

- (10) Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-733.
- (11) Fung TS, Liu DX. Human Coronavirus: Host-Pathogen Interaction. *Annu Rev Microbiol*. 2019;73:529-557.
- (12) Liu DX, Inglis SC. Association of the infectious bronchitis virus 3c protein with the virion envelope. *Virology*. 1991 Dec;185(2):911-7.
- (13) Murillo-Godínez G. Las gotitas de Flügge. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2009;47:290.
- (14) Ong SWX, Tan YK, et al. Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient. *JAMA*. 2020;323(16):1610-1612
- (15) Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med*. 2020;172(9):577-582
- (16) Green A. Li Wenliang. *Lancet* [Internet]. 2020; 395 (10225): 682. Available in: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30382-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30382-2)
- (17) Y. Zhan. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19)- China, 2020. *China CDC Weekly*. 2020; 2(8): 113-22.
- (18) Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; 2(2): 20-32
- (19) R. Velázquez-Silva. Historia de las infecciones por coronavirus y epidemiología de la infección por SARS-CoV-2. *Revista mexicana de transplantes*. 2020; 9(2): 149-159
- (20) Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York city area. *JAMA*. 2020; 323 (20): 2052-2059.
- (21) Secretaría de Salud. Información Internacional y Nacional sobre nuevo Coronavirus (COVID-2019). 2020 [citado 27 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://coronavirus.gob.mx/datos/>
- (22) Bello-Chavolla OY, et al. Predicting mortality due to SARS-CoV-2: A mechanistic score relating obesity and diabetes to COVID-19 outcomes in Mexico. *medRxiv* 2020; 2(7)22-23.

- (23) Secretaría de Salud. Información Internacional y Nacional sobre nuevo Coronavirus (COVID-2019) [Internet]. 2020 [citado 18 de mayo de 2020]. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/538453/Comunicado_Tecnico_Diario_COVID-19_2020.02.27.pdf
- (24) J. C. Alcocer et al. Informe integral de COVID-19 en México. Dirección general de epidemiología. 2022; 4(7) 24-99
- (25) Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020;581(7809):465-469
- (26) Wei WE, Li Z, Chiew CJ, Yong SE, Toh MP, Lee VJ. Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2 - Singapore, January 23-March 16, 2020. *69(14):411-415*.
- (27) Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol*. 2020. *92(4):418-423*.
- (28) Ministerio de Sanidad. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Información científica-técnica. Enfermedad por coronavirus, COVID-19. Publicado 17 Abr 2020. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCovChina/documentos/20200417ITCoronavirus.pdf>
- (29) Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
- (30) Alcocer Jorge et al. Lineamiento estandarizado para la vigilancia epidemiológica y por laboratorio de la enfermedad respiratoria viral. Dirección general de epidemiología. 2020 *7(4); 19-20*.
- (31) Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology*. 2020;296(2):72-78
- (32) Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-1720.
- (33) He F, Deng Y, Li W. Coronavirus disease 2019: What we know?. *J Med Virol*. 2020;92(7):719-725.
- (34) Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-1242.

- (35) Pan F, Ye T, Sun P, et al. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology*. 2020;295(3):715-721
- (36) Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. 2020;296(2):E32-E40.
- (37) World Health Organization. Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance, 2 March 2020. World Health Organization; 2020. 4(7); 20-59
- (38) Langa LS, Sallent LV, Díez SR. Interpretación de las pruebas diagnósticas de la COVID-19. *FMC*. 2021 Mar;28(3):167-173
- (39) García F, Melón S, Navarro D, Paño JR, Galán JC. Documento SEIMC COVID-19. Organización del diagnóstico de SARS-CoV-2 y estrategias de optimización. 2020. 1(4); 3-4
- (40) Raimondi, Rosana Andrea. Recomendaciones para el uso de biomarcadores en el paciente con COVID-19. *ByPC 2021*; 85(3): 51-57
- (41) Rosa CM. Dímero D y COVID-19. Artículo de divulgación. *CAHT 2020*. 7(4); 18-38
- (42) Sakka M, Connors JM, Hékimian G, et al. Association between D-Dimer levels and mortality in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and pooled analysis. *J Med Vasc*. 2020 Sep;45(5):268-274.
- (43) Zhang L, Yan X, Fan Q, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1324-1329
- (44) Pan F, Yang L, Li Y, Liang B, Li L, Ye T, Li L, Liu D, Gui S, Hu Y, Zheng C. Factors associated with death outcome in patients with severe coronavirus disease-19 (COVID-19): a case-control study. *Int J Med Sci*. 2020 May 18;17(9):1281-1292.
- (45) Sinha P, Matthay MA, Calfee CS. Is a "Cytokine Storm" Relevant to COVID-19?. *JAMA Intern Med*. 2020;180(9):1152-1154.
- (46) Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(5):426-435.

- (47) Nebreda-Mayoral T, Miguel-Gómez MA, March-Rosselló GA, et al. Bacterial/fungal infection in hospitalized patients with COVID-19 in a tertiary hospital in the Community of Castilla y León, Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2020 Dec 3;40(4):158–65.
- (48) Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020;505:190-191.
- (49) Mahat RK, Panda S, Rathore V, et al. The dynamics of inflammatory markers in coronavirus disease-2019 (COVID-19) patients: A systematic review and meta-analysis. *Clin Epidemiol Glob Health*. 2022.11;100-727.
- (50) Alburqueque-Melgarejo Joseph, Roque-Quezada Juan Carlos, Virú Flores Horus Michael, et al. Utilidad de la proteína C-reactiva para determinar la gravedad de infección por SARS-CoV-2 en Perú. *Rev. chil. infectol*. 2023. 40(2): 85-93.
- (51) Huang I, Pranata R, Lim MA, et al. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis*. 2020. 14(17) 534-666.
- (52) Ma A, Cheng J, Yang J, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive biomarker for moderate-severe ARDS in severe COVID-19 patients. *Crit Care*. 2020;24:288.
- (53) Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HH, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect*. 2020;81:6-12.
- (54) Albarrán-Sánchez Alejandra, González-Ríos Ricardo D., Alberti-Minutti Paolo, et al. Asociación de los índices neutrófilo/linfocito y linfocito/proteína C reactiva con mortalidad por COVID-19. *Gac. Méd. Méx*. 2020.156(6): 563-568.
- (55) Lagunas-Rangel FA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;92(10):1733-1734.
- (56) J. C. Alcocer et al. Recomendaciones para el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2, agente causal de COVID-19. 2020; 4(7) 24-99
- (57) PAHO. Ibuprofeno y COVID-19. 18 de marzo de 2020 [Internet]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/ibuprofeno-COVID-19-washington-dc-18-marzo-2020>

- (58) The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2021. 38(4); 693-704
- (59) Zhou W, Liu Y, Tian D, Wang C, Wang S, Cheng J et al. Potential benefits of precise corticosteroids therapy for severe 2019-nCoV pneumonia. *Signal Transduct Target Ther*. 2020; 5(1): 17-19
- (60) Loke YK, Kwok CS, Niruban A, Myint PK. Value of severity scales in predicting mortality from community-acquired pneumonia: systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2010;65(10):884-890
- (61) Shi SJ, Li H, Liu M, Liu YM, Zhou F, Liu B, Qu JX, Cao B. Mortality prediction to hospitalized patients with influenza pneumonia: PO₂ /FiO₂ combined lymphocyte count is the answer. *Clin Respir J*. 2017.11(3):352-360.
- (62) Liang W, Liang H, Ou L, et al. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2020. 180(8):1081-1089.
- (63) Esteban Ronda V, Ruiz Alcaraz S, Ruiz Torregrosa P, Giménez Suau M, Nofuentes Pérez E, León Ramírez JM, Andrés M, Moreno-Pérez Ó, Candela Blanes A, Gil Carbonell J, Merino de Lucas E. Application of validated severity scores for pneumonia caused by SARS-CoV-2. *Med Clin (Barc)*. 2021.157(3):99-105.
- (64) Secretaría de Salud. La respuesta de México al COVID-19: Primera edición, julio de 2021. Ciudad de México: Secretaría de Salud; 2021.

MODELO DE CARTA CONFIDENCIALIDAD PARA INVESTIGADORES/AS, y/o
CO-INVESTIGADORES/AS

Cuernavaca, Mor., a _____ de _____ de _____

Yo _____ investigador/a del Centro de Investigación
_____ del Hospital de Alta Especialidad del ISSSTE
de Cuernavaca Centenario de la Revolución Mexicana, hago constar, en relación al
protocolo No. _____ titulado:

_____ que me comprometo a
resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos,
expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos,
contratos, convenios, archivos físicos y/o electrónicos de información recabada,
estadísticas o bien, cualquier otro registro o información relacionada con el estudio
mencionado a mi cargo, o en el cual participo como coinvestigador/a, así como a no
difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas
de información, desarrollados en la ejecución del mismo. Estando en conocimiento de
que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones civiles, penales
o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de
Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de
Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal del
Distrito Federal, y sus correlativas en las entidades federativas, a la Ley Federal de
Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, y demás disposiciones
aplicables en la materia.

A t e n t a m e n t e

(Firma y nombre del Investigador/a)

CARTA COMPROMISO DE CONFIDENCIALIDAD DESEMPEÑANDO
FUNCIONES COMO (Interprete/ Traductor(a)/ Revisor(a) De Expedientes
Clínicos/Otros)

Yo, _____, en mi carácter de REVISOR(A) DE EXPEDIENTES CLÍNICOS, entiendo y asumo que, de acuerdo al Art.16, del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, es mi obligación respetar la privacidad del individuo y mantener la confidencialidad de la información que se derive de mi participación en el estudio: _____ y cuyo(a) investigador(a) responsable es _____. Asimismo, entiendo que este documento se deriva del cumplimiento del Art. 14 1 de la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares a la que está obligado todo(a) investigador(a). Por lo anterior, me comprometo a no comentar ni compartir información obtenida a través del estudio mencionado, con personas ajenas a la investigación, ya sea dentro o fuera del sitio de trabajo, con pleno conocimiento de que la violación a los artículos antes mencionados es una causal de despido de mis funciones.

(Nombre) (Firma) (Fecha)

"El responsable velará por el cumplimiento de los principios de protección de datos personales establecidos por esta Ley, debiendo adoptar las medidas necesarias para su aplicación. Lo anterior aplicará aún y cuando estos datos fueren tratados por un tercero a solicitud del responsable. El responsable deberá tomar las medidas necesarias y suficientes para garantizar que el aviso de privacidad dado a conocer al titular, sea respetado en todo momento por él o por terceros con los que guarde alguna relación jurídica"



GOBIERNO DE
MÉXICO



NUEVO
ISSSTE
INSTITUTO DE SALUD
Y SEGURIDAD SOCIAL DEL ESTADO

HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD
"CENTENARIO DE LA REVOLUCION MEXICANA"
DIRECCION
Coordinación de Enseñanza e Investigación
Jefatura de Investigación

Num Oficio 043.230.7.JINVEST.027.2024

Emiliano Zapata, Morelos. a 29 de febrero de 2024.

Asunto: Dictamen de Investigación.

DR. LUIS ALBERTO CUEVAS ESTRADA
Investigador Principal.

Le informamos que el proyecto con título: "**Biomarcadores de inflamación aguda como predictores de mortalidad en pacientes con diagnóstico de COVID-19 en urgencias y hospitalización del HRAE ISSSTE Centenario de la Revolución Mexicana de 01 de Marzo 2021 al 28 de Febrero 2022**", ha sido evaluado por el Comité de Investigación y las opiniones acerca de los documentos presentados se encuentran a continuación:

Código asignado por el Comité de Investigación: 03/2024

	Nº / Fecha /Versión	Dictamen
PROTOCOLO	03/29-febrero- 2024/01	APROBADO

Se adjunta el acta en el cual se describen las observaciones menores al proyecto. Así mismo, me permito mencionar que cuenta con un periodo de diez días hábiles a partir de la fecha de recepción del acta, para entregar las modificaciones descritas al proyecto.

La vigencia de este proyecto de investigación es: **01 marzo 2024 al 01 marzo 2025**. En caso de requerir una ampliación, tenga en cuenta que deberá enviar al Comité un reporte del progreso del proyecto al menos 30 días antes de la fecha del término de la vigencia; lo anterior forma parte de las obligaciones del investigador principal.

Así mismo a los seis meses posteriores al inicio de la investigación, deberá entregar un informe que contenga la descripción de resultados preliminares y un informe final al término de la misma.

Sin otro particular, quedo atento para aclarar dudas.

Atentamente

Dr. Clemente Sergio Novales Rosales



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



FACULTAD DE MEDICINA
Coordinación General de Posgrado

Cuernavaca, Morelos a 25 de Noviembre del 2025.

Dr. Lorenzo Díaz Carrillo
Director de la Facultad de Medicina
P r e s e n t e:

Estimado Dr. Díaz, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesina **“BIOMARCADORES DE INFLAMACIÓN AGUDA COMO PREDICTORES DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE COVID-19 EN URGENCIAS Y HOSPITALIZACIÓN DEL HRAE ISSSTE CENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN MEXICANA DE 01 DE MARZO 2021 AL 28 DE FEBRERO 2022”**, que para obtener el diploma de Especialidad en Urgencias Medicas me proporciono el alumno Luis Alberto Cuevas Estrada. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 74 del Reglamento de Posgrado de la UAEM le otorgo:

Dictamen I se aprueba el trabajo de tesina tal como se presenta.

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E

Dr. Rodolfo Abarca Vargas





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento con firma electrónica UAEM, soportada por el certificado vigente a la fecha de su elaboración y con efectos plenos de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS PUBLICADOS en el ÓRGANO INFORMATIVO UNIVERSITARIO "ADOLFO MENÉNDEZ SAMARÁ" número 117 de fecha 20 de abril de 2021.

Sello electrónico

RODOLFO ABARCA VARGAS | Fecha:2025-11-25 12:27:56 | FIRMANTE

cogHW7M7K+iyEpNHGax7+1+yFQpAgto3lVndlriJossYyoMyCEw1vOiWP5p3gkymivDLcD60b8fl6HFQzNC+8ZkPXjoZnI61C8LSnmWmdQdzE6suASe1MBjqL1lwybOLuUi9VNLQA5v81JB+g2q70sqdVnqnGl/riAt7JHKGaWZaOhTq1SFn9XsDMTwlKhcMxESC3DQGhkbfbPCYSBs7U1N1908cB8h/Up4QBwMW2KDQPc2vm1+Co61HTpYVZKxWjPEvO9FbGDPBB0dJR2l6pA660vi3RShKYQS7pHDJ5UfLTOwiMGilF8tC2raaq/zmpRAaGFfi/Kzco2RzKBitDmw==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



[8feLAWVDd](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/kaAgVG5q9Z9J0T787jf1JTvlm7cfta5>



UAEM
RECTORÍA
2023-2029



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



FACULTAD DE MEDICINA
Coordinación General de Posgrado

Cuernavaca, Morelos a 29 de Agosto del 2025.

Dr. Lorenzo Díaz Carrillo
Director de la Facultad de Medicina
P r e s e n t e:

Estimado Dr. Díaz, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesina **“BIOMARCADORES DE INFLAMACIÓN AGUDA COMO PREDICTORES DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE COVID-19 EN URGENCIAS Y HOSPITALIZACIÓN DEL HRAE ISSSTE CENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN MEXICANA DE 01 DE MARZO 2021 AL 28 DE FEBRERO 2022”**, que para obtener el diploma de Especialidad en Urgencias Medicas me proporciono el alumno Luis Alberto Cuevas Estrada. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 74 del Reglamento de Posgrado de la UAEM le otorgo:

Dictamen I se aprueba el trabajo de tesina tal como se presenta.

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E

Dra. Gabriela Rosas Salgado





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento con firma electrónica UAEM, soportada por el certificado vigente a la fecha de su elaboración y con efectos plenos de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS PUBLICADOS en el ÓRGANO INFORMATIVO UNIVERSITARIO "ADOLFO MENÉNDEZ SAMARÁ" número 117 de fecha 20 de abril de 2021.

Sello electrónico

GABRIELA ROSAS SALGADO | Fecha:2025-08-29 11:03:51 | FIRMANTE

puZKy7jFxFWZSgtErhOmeuiHyWUmhank7xn5g2Jaz/l/pMhAISR9eFxo47WLVWFvobszIOVd60q9rwFMrjwf28XxukM+7HNYGemPTJ9OAtCXrLXL0iaicNHRhdod8b71kzumwOEjnWZINhj27N3DpCHbETaH0G/r1gFZp2qjqcwXfWA8CtOHR5gpdgkT48IQLucnOQRmNtxRf44KOJBrFP1x7JW+/bBM2c4zV7MSNDM3jyla1tioRElXgkCy7egnoVa66tkS40cm3yLxLu/Ahe/iKsJdBBNYKCVmjBq1ce/pUB02/L1PAmgZQafuEKXFnfugedXBS0r3A4vOJEBsOzg==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



[tdYBlvkK8](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/GgzCKT1jAPsg7HFrPyVq526kPC3mlTfg>



UAEM
RECTORÍA
2023-2029



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



FACULTAD DE MEDICINA
Coordinación General de Posgrado

Cuernavaca, Morelos a 27 de Noviembre del 2025.

Dr. Lorenzo Díaz Carrillo
Director de la Facultad de Medicina
P r e s e n t e:

Estimado Dr. Díaz, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesina **“BIOMARCADORES DE INFLAMACIÓN AGUDA COMO PREDICTORES DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE COVID-19 EN URGENCIAS Y HOSPITALIZACIÓN DEL HRAE ISSSTE CENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN MEXICANA DE 01 DE MARZO 2021 AL 28 DE FEBRERO 2022”**, que para obtener el diploma de Especialidad en Urgencias Medicas me proporciono el alumno Luis Alberto Cuevas Estrada. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 74 del Reglamento de Posgrado de la UAEM le otorgo:

Dictamen I se aprueba el trabajo de tesina tal como se presenta.

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E

DCS. José Iván Martínez Rivera



Calle Iztaccíhuatl esq. Leñeros s/n, Col. Los Volcanes Cuernavaca, Mor., Cuernavaca Morelos, México,
CP 62350.
Tel. (777) 329 3476, / jefatura.posgrado.medicina@uaem.mx

UAEM
RECTORÍA
2023-2029



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento con firma electrónica UAEM, soportada por el certificado vigente a la fecha de su elaboración y con efectos plenos de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS PUBLICADOS en el ÓRGANO INFORMATIVO UNIVERSITARIO "ADOLFO MENÉNDEZ SAMARÁ" número 117 de fecha 20 de abril de 2021.

Sello electrónico

JOSE IVAN MARTINEZ RIVERA | Fecha:2025-11-28 13:08:03 | FIRMANTE

IJqSVJB66z2gkixhJ14004vIMqHodwBW2G2Zmw8BT9fvQ0vR7Y9uUyF8Yeu32kROUYUxRbIEuZbytbFUJsx+ahLK7xrTKnGrfoPkGikLXK+hHp3L7BO/JBqMRk6fgJ5B96U1npYmpELXaUnZulOG1u7DjvCQPt29NJ8kW2iBNbvDEb33Cnqv2XzZBy2ykF924+ybRPOqsnPeq/u3jNmiat+mWG7YdFJsialkOwBAsUmkRURFc84BixatjB664LUa2LIY+35oBNBedoNa/1dqeU3SHPO0NVAbGiBAFBX3y6luplZKr3MR3F1Pmh7ha35wFo55n3/Imh8DJEuyj310g==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



[XEGZO2hvfq](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/1yvNKXXWQmwC8laXPAePDvL0YqewYrsC>



UAEM
RECTORÍA
2023-2029



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



FACULTAD DE MEDICINA
Coordinación General de Posgrado

Cuernavaca, Morelos a 19 de Noviembre del 2025.

Dr. Lorenzo Díaz Carrillo
Director de la Facultad de Medicina
P r e s e n t e:

Estimado Dr. Díaz, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesina **“BIOMARCADORES DE INFLAMACIÓN AGUDA COMO PREDICTORES DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE COVID-19 EN URGENCIAS Y HOSPITALIZACIÓN DEL HRAE ISSSTE CENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN MEXICANA DE 01 DE MARZO 2021 AL 28 DE FEBRERO 2022”**, que para obtener el diploma de Especialidad en Urgencias Medicas me proporciono el alumno Luis Alberto Cuevas Estrada. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 74 del Reglamento de Posgrado de la UAEM le otorgo:

Dictamen I se aprueba el trabajo de tesina tal como se presenta.

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E

Dr. Andrés Bahena Manzano





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento con firma electrónica UAEM, soportada por el certificado vigente a la fecha de su elaboración y con efectos plenos de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS PUBLICADOS en el ÓRGANO INFORMATIVO UNIVERSITARIO "ADOLFO MENÉNDEZ SAMARÁ" número 117 de fecha 20 de abril de 2021.

Sello electrónico

ANDRES BAHENA MANZANO | Fecha:2025-11-29 13:44:12 | FIRMANTE

qf19MHMSwZcabG9onDk7+irBPSKodNuodhkFB0rb4Ing54d++JvA6RjtKDYpKT5TCTNkxSALyc4OGljaQ3Qsgd/vn4il+yGoZg9TPhYPbvbyjP/5E9/Y8/8CjUH5PTZ7YUXIxCSnUoRViGZWR0Hib2KEj1P/RKEZUkmiWgHl/nysEXARgp4T5/vRefgMEWMuWn6+Zqwi6NrVWVogsiOI3ZF/GFL2bxX+z4TUOfx8Ky0V4HJ5HGgo/NTy9Y/QCAmmR1P+h02hDed8Wah1QYFkwx5AqEoVA//3pPM3vWYY3gjizBf02tUVuDc3wN6jBwjfFfa+c4FapsX9a3qJn+zeQ==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



[q7hmO95nV](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/JCnVUtkuip43Ik5rM3iFCItRAyhSPwtd>



UAEM
RECTORÍA
2023-2029