



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE HIDALGO

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA



HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA

TRABAJO TERMINAL

**“BIOMARCADORES PREDICTORES DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON COVID-19 DEL
HOSPITAL GENERAL PACHUCA DURANTE EL PERIODO DE MARZO 2020 A MARZO 2022”**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

MEDICINA DE URGENCIAS

QUE PRESENTA EL MÉDICO CIRUJANO

MARCO ANTONIO CASTILLO CABRERA

**M.C. ESP. JOSÉ MANUEL GONZÁLEZ ALFARO
ESPECIALISTA EN MEDICINA DE URGENCIAS
DIRECTOR DEL TRABAJO TERMINAL**

**M.C. ESP. Y SUB. ESP. MARÍA TERESA SOSA LOZADA
CODIRECTORA METODOLÓGICA DEL TRABAJO TERMINAL**

PACHUCA DE SOTO, HIDALGO, 20 OCTUBRE DE 2023

DE ACUERDO CON EL REGLAMENTO INTERNO DE LA COORDINACIÓN DE POSGRADO DEL ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA, AUTORIZA LA IMPRESIÓN DEL TRABAJO TERMINAL TITULADO:

“BIOMARCADORES PREDICTORES DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON COVID-19 DEL HOSPITAL GENERAL PACHUCA DURANTE EL PERIODO DE MARZO 2020 A MARZO 2022”

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA DE URGENCIAS QUE SUSTENTA EL MÉDICO CIRUJANO:

MARCO ANTONIO CASTILLO CABRERA

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, 20 OCTUBRE DEL 2023

POR LA UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

M.C. ESP. ENRIQUE ESPINOSA AQUINO
DIRECTOR DEL INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD

M.C. ESP. LUIS CARLOS ROMERO QUEZADA
JEFE DEL ÁREA ACADEMICA DE MEDICINA

M.C. ESP. Y SUB. ESP. MARÍA TERESA SOSA LOZADA
COORDINADORA DE POSGRADO
CODIRECTORA DEL TRABAJO TERMINAL

POR EL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA DE LA SECRETARIA DE SALUD DE HIDALGO

M.C. ESP. ANTONIO VAZQUEZ NEGRETE
DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL PACHUCA

M.C. ESP. SERGIO LÓPEZ DE NAVA Y VILLASANA
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA, CAPACITACIÓN E INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL GENERAL PACHUCA

M.C. ESP. LEONORA PEREA GARCIA
MEDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA DE URGENCIAS
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA DE URGENCIAS

M.C. ESP. JOSE MANUEL GONZALEZ ALFARO
MEDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA DE URGENCIAS
DIRECTOR DEL TRABAJO TERMINAL





Hospital General de Pachuca

¡Tu salud mental es tu prioridad, date
Tiempo para cuidarla!

Dependencia:	Secretaría de Salud
U. Administrativa:	Hospital General Pachuca
Área generadora:	Departamento de Investigación
No. de Oficio:	175/2023

Asunto: Autorización de Impresión de Trabajo Terminal

Pachuca, Hgo., a 06 de octubre del 2023.

M.C. Marco Antonio Castillo Cabrera
Especialidad en Medicina de Urgencias

Me es grato comunicarle que se ha analizado el informe final del estudio:

Biomarcadores predictores de mortalidad en pacientes con COVID-19 del Hospital General de Pachuca durante el periodo de marzo 2020 a marzo 2022

El cual cumple con los requisitos establecidos por el Comité de Investigación y por el Comité de Ética en Investigación, por lo que se autoriza la **Impresión de Trabajo Terminal**.

Al mismo tiempo, le informo que deberá dejar dos copias del documento impreso y un CD en la Dirección de Enseñanza, Capacitación e Investigación, la cual será enviada a la Biblioteca.

Sin otro particular reciba un cordial saludo.

Dr. Sergio López de Nava y Villasana
Subdirección de Enseñanza, Capacitación e Investigación

SECRETARÍA DE SALUD
DE HIDALGO
Hospital General Pachuca
Subdirección de Enseñanza,
Capacitación e Investigación


Dra. Leonora García Perea.-Profesor Titular de la Especialidad de Medicina de Urgencias.
Dr. José Manuel González Alfaro - Especialista en Medicina de Urgencias y Director de Trabajo Terminal.

Pachuca - Tulancingo 101, Col. Ciudad de los Niños,
Pachuca de Soto, Hgo., C. P. 42070
Tel.: 01 (771) 713 4649
www.hidalgo.gob.mx Carr

ÍNDICE	Página
Resumen	1
Abstrac	2
I Marco teórico	3
II Antecedentes	9
III Justificación	16
IV Planteamiento del problema	17
IV.1 Pregunta de investigación	18
IV.2 Objetivos	18
IV.3 Hipótesis	19
V Material y métodos	20
V.1 Diseño de investigación	20
V.2 Análisis estadístico de la información	20
V.3 Ubicación espacio-temporal	20
V.3.1 Lugar	20
V.3.2 Tiempo	20
V.3.3 Persona	20
V.4. Selección de la población de estudio	20
V.4.1 Criterios de inclusión	20
V.4.2 Criterios de exclusión	20
V.4.3 Criterios de eliminación	21
V.5 Determinación del tamaño de muestra y muestreo	21
V.5.1 Tamaño de la muestra	21
V.5.2 Muestreo	22
VI Definición operacional de variables	22
VII Instrumentos de recolección	29
VIII Aspectos éticos	31
IX Análisis estadístico	32
X Recursos humanos, físicos y financieros	32

XI Resultados	33
XII Discusión	42
XIII Conclusiones	43
XIV Recomendaciones	43
XV Referencias	44
XVI Anexos	49

INDICE DE FIGURAS

Página

Cuadro 1 33

INDICE TABLAS Y GRÁFICAS

Fig. 1	34
Fig. 2	34
Fig. 3	35
Fig. 4	35
Fig. 5	36
Fig. 6	36
Cuadro 2	37
Cuadro 3	38
Cuadro 4	41
Cuadro 5	41

ABREVIATURAS

BUN. (Nitrógeno Ureico)

CKMB. (Creatin fosfoquinasa fracción miocárdica)

CoV. (Coronavirus)

COVID-19. (Enfermedad causada por el virus de SARS CoV-2)

DHL. (Deshidrogenasa láctica)

DM. (Diabetes mellitus)

HAS. (Hipertensión arterial sistémica)

IL 6. (Interleucina 6)

MERS-CoV. (Middle East Respiratory Syndrome coronavirus)

NETs. (Trampas extracelulares de neutrófilos)

NLR. (Relación neutrófilos linfocitos)

OMS. (Organización Mundial de la Salud)

OR. (Odds ratio)

PaO₂/FiO₂. (Presión arterial de oxígeno/ fracción inspirada de oxígeno)

PCR. (Proteína C reactiva)

PCT. (Procalcitonina)

RT-PCR. (Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real)

SDRA. (Síndrome de distrés respiratorio en adulto)

SII. (Inflamación inmune sistémica)

SISVER. (Sistema de vigilancia epidemiológica de la enfermedad respiratoria viral)

TC. (Tomografía computarizada)

UCI. (Unidad de cuidados intensivos)

VM. (Ventilación mecánica)

RESUMEN

Antecedentes: La COVID-19 es provocada por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave SARS-CoV-2 que inicialmente se asoció a altas tasas de mortalidad. Durante la evolución de la pandemia y con el mayor conocimiento de esta enfermedad, se han descrito diversos marcadores hematológicos, inflamatorios, bioquímicos y de coagulación los cuales tienen repercusión sistémica, de fácil obtención y están relacionados con la fisiopatología de COVID-19. La tasa de mortalidad para casos severos de COVID-19 es alta. Por lo tanto, es fundamental identificar los predictores más efectivos.

Objetivo: Determinar los biomarcadores predictores de mortalidad en pacientes con COVID-19, en del Hospital General Pachuca durante el periodo de marzo 2020 a marzo 2022

Materiales y métodos: Se trató de un estudio de tipo transversal, analítico y retrolectivo, en un periodo comprendido de marzo de 2020 a marzo de 2022.

Resultados: Se revisaron 168 expedientes clínicos, el promedio de edad fue de 55.11 años, fue más frecuente en hombres en 61.3% versus mujeres en 38.7%, la mortalidad fue de 33.9%, y el uso de ventilación mecánica fue en 21%, los biomarcadores que mostraron significancia para la presencia de muerte fueron: Leucocitos por arriba del valores normales (t-student:13.23, IC95%; 2.265-5.44, p=0.000), los neutrófilos aumentados (t-student: 10.156, IC95%; 2.138-5.096, p= 0.000), DHL aumentada fue estadísticamente significativa (t-student: 2.177, IC95%; 56.381- 468.84,7 p=0.012), la urea aumentada también fue significativa (t-student: 33.379 IC95%; 27.543-59.270, p= 0.000) y el BUN elevado (t-student: 29.148, IC95%; 11.515-26.149, p=0.000), ninguno de los biomarcadores fue significativo para ventilación mecánica (p>0.05).

Conclusiones: Los leucocitos, neutrófilos, DHL, urea y BUN elevados son significativos para la mortalidad en pacientes con COVID-19.

Palabras clave. COVID-19, biomarcadores, mortalidad

SUMMARY

Background: COVID-19 is caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus SARS-CoV-2, which was initially associated with high mortality rates. During the evolution of the pandemic and with the greater knowledge of this disease, various hematological, inflammatory, biochemical and coagulation which have systemic repercussions, easily obtained and are related to the pathophysiology of COVID-19. The death rate for severe cases of COVID-19 is high. Therefore, it is critical to identify the most effective predictors.

Objective: To determine the biomarkers predictors of mortality in patients with COVID-19, in the General Hospital Pachuca during the period from March 2020 to March 2022

Materials and methods: This was a cross-sectional, analytical and retrolective study, in a period from March 2020 to March 2022.

Results: 168 clinical records were reviewed, the mean age was 55.11 years, it was more frequent in men in 61.3% versus women in 38.7%, mortality was 33.9%, and the use of mechanical ventilation was in 21%, the biomarkers that showed significance for the presence of death were: Leukocytes above normal (t-student: 13.23, 95% CI; 2.265-5.44, $p=0.000$), increased neutrophils (t-student: 10.156, 95% CI; 2.138-5.096, $p= 0.000$), increased DHL was statistically significant (t-student: 2.177, 95% CI; 56,381- 468.84.7 $p=0.012$), increased urea was also significant (t-student: 33.379 95% CI; 27.543-59.270, $p= 0.000$) and elevated BUN (t-student: 29.148, 95% CI; 11.515-26.149, $p=0.000$), none of the biomarkers was significant for mechanical ventilation ($p>0.05$).

Conclusions: Elevated leukocytes, neutrophils, DHL, urea and BUN are significant for mortality in patients with COVID-19.

Keywords: COVID-19, biomarkers, mortality

I. MARCO TEÓRICO:

COVID-19

La COVID-19 es causada por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS- CoV-2), produce síntomas similares a los de la gripe, entre los que se incluyen fiebre, tos, disnea, mialgia y fatiga. También se ha observado la pérdida súbita del olfato y el gusto (sin que la mucosidad fuese la causa). En casos graves se caracteriza por producir neumonía, síndrome de dificultad respiratoria aguda, sepsis y choque. (1)

Virus

El coronavirus (CoV) es un virus-ARN con apariencia típica en forma de corona, debido a la presencia de glucoproteínas puntiagudas sobre su envoltura. Existen cuatro géneros diferentes de este virus: α -CoV, β -CoV, δ -CoV y γ -CoV1; los CoV que afectan a los humanos se han dividido en aquellos con baja o alta patogenicidad. Los primeros infectan las vías respiratorias superiores y causan un cuadro respiratorio leve o moderado; los de alta patogenicidad afectan también las vías respiratorias inferiores como el Middle East Respiratory Syndrome coronavirus (MERS-CoV) o el Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus (SARS-CoV), incluido el tipo 2 (SARS-CoV-2), que es causante de la pandemia actual. (2)

Diagnóstico

La prueba diagnóstica de elección para la infección por COVID-19 es la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR), lo negativo de esta prueba es que se tarda de cuatro y cinco días el resultado, retrasando un diagnóstico precoz; además, se ha identificado, en la práctica clínica, que la RT-PCR presenta una alta frecuencia de falsos negativos que, dependiendo del tiempo de enfermedad, puede variar del 38% al 66%, lo cual provocaría un triage inadecuado y un diagnóstico tardío de los enfermos, exponiendo a otros pacientes sin la enfermedad y a la población sana a un potencial contagio.(3)

La tomografía computarizada (TC) comenzó a utilizarse como prueba diagnóstica en algunas regiones, por falta del reactivo para la detección química, la TC han dado información que esta prueba tiene una sensibilidad del 94 %, aunque su especificidad es baja, ya que los patrones radiológicos en la COVID-19 se solapan con los encontrados

en otras infecciones respiratorias virales, como el H1N1, MERS y SARS, entre otros; por otra parte la radiografía y la TC tienen una mayor sensibilidad en la medida de la gravedad clínica del paciente, dado que en este punto los hallazgos imagenológicos son evidentes cerca del 50 % de los estudios por imagen pueden ser normales, cuando el paciente se encuentra en fases iniciales de la enfermedad o presenta una sintomatología nula o leve.(4)

En las investigaciones iniciales realizadas en China, identificaron las características bioquímicas del síndrome respiratorio provocado por el SARS-CoV-2 como son la tormenta de citoquinas, incluyendo hiperferritinemia, linfopenia, alteración del tiempo de protrombina, aumento del lactato deshidrogenasa (DHL), interleucina (IL)-6, factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) y proteína C reactiva (PCR), y la inducción, en la mayoría de ocasiones del síndrome de distrés respiratorio en adulto (SDRA), eventos protrombóticos y fallo orgánico.(5)

Biomarcadores

El síndrome adquirido conocido como coagulopatía asociada a la infección por el virus SARS-CoV-2, ha surgido y demostrado ser muy prevalente, multifactorial, y con afectación de los sistemas venoso, arterial y microcirculatorio, siendo distinto del que se presenta en otras infecciones; además las anomalías que se presentan en la coagulación durante esta nueva infección viral, pueden imitar otras coagulopatías sistémicas asociadas con infecciones graves, como son: 1) la coagulación intravascular diseminada asociada a sepsis y, 2) la microangiopatía trombótica; sin embargo, tienen características únicas que la diferencian y le dan un carácter único. (6)

Además, se ha considerado a la infección de COVID-19 como una especie de vasculitis sistémica, ya que comparte características con otras vasculopatías inflamatorias, como: linfopenia, estado hipercoagulable y disfunción microvascular; los hallazgos hematológicos más frecuentes son: leucopenia: leucocitos $<4 \times 10^9/L$, leucocitosis: $>11 \times 10^9/L$, linfopenia: linfocitos < 1500 células/ μl y trombocitopenia leve: $<150\ 000/mm^3$, asimismo, los factores clínicos de mayor riesgo son la fiebre persistente, taquicardia, taquipnea saturación baja ($< 92\%$ al aire ambiente). (7)

La coagulopatía es principalmente trombótica, inicialmente en pulmón y posteriormente sistémica, macro y microvascular, asociada al daño endotelial, inflamación, trampas

extracelulares de neutrófilos (NETs), activación de macrófagos y tormenta de citocinas que perpetúan el círculo vicioso de trombosis e inflamación; durante la enfermedad, hay depósito de fibrina intraalveolar que también es degradada, también la fibrinólisis del trombo, así como la degradación de fibrina intraalveolar, hacen que aumenten los valores de dímeros D (> 500 ng/mL) y, por esta razón, este es uno de los mejores predictores de la severidad de la enfermedad COVID-19. (8)

Hablando de los biomarcadores séricos que puedan guiarnos a la clasificación de la gravedad, y el pronóstico de la enfermedad por COVID-19, se han investigado múltiples parámetros, que van desde los marcadores de función renal (cistatina C: valores normales 0.48-0.98 mg/l, creatinina: valores normales para las mujeres es estimado de 0,6 a 1,1 mg/dL (cerca de 45 a 90 μ mol/l), para los hombres es de 0,8 a 1,3 mg/dL (60 a 110 μ mol/l y urea: valor normal de 13 y 43 mg/dl para adultos, alteraciones de sustancias hepáticas como la bilirrubina directa: valor normal 0.1 a 0.3 mg/100ml, colesterol: valor normal menor a 200 mg/dl, y DHL: valores normales: 100 a 300 UI/L, transaminasas (AST: hombres: 5 - 50 U/L, mujeres: 5 - 35 U/L y ALT: hombres: 7 a 33 U/L, mujeres: 8 a 50 U/L), ferritina: valores normales para los hombres, de 24 a 336 microgramos por litro, para las mujeres, de 11 a 307 microgramos por litro, proteína C reactiva: valor normal inferior a 10mg/L, y la alteración de la fórmula leucocitaria incluyendo la línea celular blanca (neutrófilos totales: valores normales varía entre 50 y 60%, y linfocitos totales: valores normales varía entre 20 y 40%) además se han estudiado también indicadores de inflamación (proteína C reactiva y ferritina: valores normales para los hombres de 24 a 336 microgramos por litro, para las mujeres, de 11 a 307 microgramos por litro), marcadores de coagulación (tiempo de protrombina: valores normales de 10 a 14 segundos, tiempo de cefalina: valor normal de 23 a 35 segundos y dímero D), enzimas cardíacas (troponina I: valor normal 0.0 a 0.04 ng/mL, CKMB: valores normales 32 Y 294 u/l para los hombres y para las mujeres 33 a 211U/L, proBNP: valor normal en menores de 70 años hombres de menos de 100 pg / mL, mujeres de menos de 150 pg / mL) o inmunológicos (IL6 normalmente no es detectable, su elevación indica que el paciente se encuentra en un estado inflamatorio, complemento C3: 83 - 177 mg/dL (0,83 - 1,77 g/L y complemento C4: 16 - 47 mg/dL (0,16 - 0,47 g/L) entre otros buscando su relación del COVID-19 y su mal pronóstico e ingreso a áreas de terapia intensiva. (9)

El daño celular excesivo producido por el COVID-19 a nivel muscular y en otros tejidos contribuye a un ambiente hipóxico derivado del metabolismo anaerobio celular en el que la enzima lactato deshidrogenasa convierte el piruvato en lactato, lo que genera una hiperlactatemia tisular, posteriormente a esto como respuesta compensadora, se desencadena la activación del transportador de monocarboxilato que, en condiciones normales, actúa como bomba reguladora de lactato e hidrogeniones, pero que en este caso busca disminuir de forma errática la acumulación de estas sustancias, puesto que su función es superada por las condiciones hipóxicas propias de la enfermedad; estos eventos y la acumulación de dichas sustancias disminuyen el pH, limitan la síntesis del trifosfato de adenosina y restringen el transporte eritrocitario de oxígeno, llevando a hipoxia tisular que causa dolor y fatiga.(10)

Por otro lado, se han demostrado alteraciones de la coagulación en pacientes con infección grave y uno de los parámetros que se encuentra alterado en los enfermos con infección por COVID-19 es el Dímero D, en ocasiones la cifra de Dímero D sigue en ascenso a pesar de que otros parámetros típicamente alterados en esta enfermedad como la ferritina, DHL y Proteína C tienden a normalizarse. (11)

El dímero D es el principal biomarcador específico de la formación y degradación de los coágulos de fibrina, utilizado como herramienta pronóstica del desarrollo de la enfermedad en pacientes COVID-19; estudios preliminares han afirmado que la mayoría de muertes causadas por él, se asocian frecuentemente a la presencia de alteraciones en la coagulación, relacionadas con la progresión y gravedad de la enfermedad; incluso, demostraron que los pacientes pueden tener un Dímero D elevado con 46,4%, siendo esta tasa mayor en pacientes con enfermedad grave (59,6%).(12)

Ventilación mecánica

Durante la pandemia se describieron estrategias adicionales a la ventilación mecánica, ya que de primera instancia se recomienda la ventilación mecánica no invasiva en las guías de manejo para pacientes con COVID-19, hipoxémicos y en falla respiratoria, debido el alto riesgo de transmisión; no obstante, una investigación en China refiere el uso de ventilación mecánica no invasiva, en pacientes con SDRA y $PAO_2/FIO_2 > 150$ mmHg, dado lo anterior este abordaje se debe restringir a las unidades en donde estén hospitalizados solamente pacientes sospechosos o confirmados de COVID-19, siempre

y cuando haya adecuada ventilación o presión negativa, no haya fugas en la interface; y cuando esto no sea posible, es preferible el uso de la ventilación mecánica con intubación orotraqueal; algunos estudios reportan el uso de cánulas de alto flujo (60L/min) para pacientes con neumonía severa, utilizando una máscara quirúrgica sobre la interface para evitar la aerosolización; en tanto unos artículos describen un bajo riesgo de aerosolización y sugieren su uso en casos seleccionados, sin embargo la evidencia a la fecha no es concluyente para apoyar estas estrategias en un manejo generalizado; pero lo que está claro es que los pacientes que no necesitan intubación, no deben intubarse precozmente, pero tampoco debe demorarse la intubación en aquellos pacientes con la posibilidad de desarrollar complicaciones.(13)

Gravedad de COVID-19

La mayoría de los niños o jóvenes solo presentan enfermedades leves o son asintomáticos. Las manifestaciones clínicas de COVID-19 van desde casos sintomáticos hasta la afección multisistémica y muerte. Revisiones realizadas antes de la introducción de las vacunas estimaron que hasta 33% de las personas con infección por SARS CoV-2 nunca desarrollaron síntomas. A pesar de ello, los pacientes con infección asintomática pueden tener anomalías objetivas, por ejemplo, aquellos a los que se les realiza una tomografía computarizada de tórax, pueden tener opacidades típicas en vidrio esmerilado o sombras en parches. En los casos sintomáticos, la presentación más común es fiebre, fatiga y tos sin expectoración. También se presenta anosmia, disgeusia, cefalea, hemoptisis, odinofagia, dolor torácico, escalofríos, náuseas, vómitos, diarrea, erupciones cutáneas, conjuntivitis e incluso alteraciones cognitivas, sobre todo en adultos mayores, sin embargo, en el contexto de enfermedad crítica y sus complicaciones, se puede presentar deterioro multisistémico. (14)

El síndrome de dificultad respiratoria aguda es la principal complicación en pacientes con enfermedad grave, con requerimiento de ventilación asistida y sus complicaciones consecuentes. A nivel cardiovascular, son frecuentes trastornos de ritmo lesión miocárdica, insuficiencia cardiaca y choque.

La OMS elaboró definiciones de gravedad sobre la base de indicadores clínicos en los pacientes con COVID-19:

- Enfermedad no grave. Se define como la ausencia de todo signo de COVID-19 grave o crítico
- Enfermedad grave: Se define por la presencia de cualquiera de los siguientes signos: saturación de oxígeno <90% al aire ambiente, signos de dificultad respiratoria grave (uso de músculos accesorios, incapacidad de terminar frases al hablar, frecuencia respiratoria >30 respiraciones por minuto) además de signos de neumonía.
- Enfermedad crítica: Se define atendiendo los criterios de síndrome de dificultad respiratoria aguda, sepsis y/o choque séptico u otros procesos patológicos que normalmente harían necesario realizar intervenciones de apoyo vital, como ventilación mecánica invasiva o tratamiento con vasopresores. (15)

II. ANTECEDENTES:

El 30 de enero, la Organización Mundial de la Salud declaró Emergencia de Salud Pública Internacional al brote causado por el SARS-CoV-2, posterior a eso el 11 de marzo, la OMS emitió la declaratoria de pandemia y para finales del 2022, a nivel mundial se reportaron cerca de 500 millones de casos confirmados y 7 millones defunciones. (16) Las regiones más afectadas son América (43.53%) y Europa (32.09%). En México, existe un sistema de vigilancia epidemiológica de la enfermedad respiratoria viral (SISVER), la cual se obtiene a partir del estudio epidemiológico de caso sospechosos de enfermedad respiratoria viral, que se aplica a toda persona que cumpla con definición operacional vigente.(17) El corte de información más reciente es el día 07 de septiembre de 2022, donde se integra la notificación de los casos totales acumulados, que ascienden a 5,792,287, incluyendo casos y defunciones desde la semana epidemiológica 1 de 2020. Hasta el anterior corte, en México se han registrado 329,629 defunciones totales de COVID-19 incluyendo las confirmadas a SARS-CoV-2 por laboratorio, por antígeno y defunciones por asociación clínico-epidemiológica.

Las tasas de mortalidad reportadas en pacientes críticos ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) son altas, variando entre 12,9% y 61,5% entre los diferentes centros. Sin embargo, a pesar de la considerable tasa de mortalidad asociada con los casos graves de COVID-19, hasta ahora no existe un sistema pronóstico ampliamente aceptado y validado para la predicción de la mortalidad hospitalaria.(18,19,20) Un método sugerido rentable y factible para investigar la necesidad de ventilación mecánica invasiva y la mortalidad en pacientes con COVID-19 incluye el cálculo de índices inflamatorios como la relación de neutrófilos a linfocitos (NLR) y el índice de inflamación inmune sistémica (SII), definido como recuento de plaquetas* recuento de neutrófilos/recuento de linfocitos.(21,22) Otros biomarcadores derivados de hemogramas completos potencialmente relevantes para predecir la gravedad de COVID-19 son la relación plaqueta-linfocitos (PLR) y la relación de monocitos a linfocitos (MLR).(23,24) La relación interleucina-6 a linfocitos (IL-6 / Ly) es un índice inmunoinflamatorio prometedor recientemente investigado que podría usarse para la estratificación temprana del riesgo

de pacientes con COVID-19.(25) Sin embargo, el uso de estos biomarcadores está determinado por los recursos de los centro de atención a donde acuden estos pacientes.

En este contexto, el establecimiento de un panel de pruebas de laboratorio de rutina para guiar la estratificación del riesgo de los pacientes resultaría muy beneficioso para garantizar tanto un manejo clínico óptimo como una asignación juiciosa de los recursos médicos. Pál, K (2022). (25) Reportó que los parámetros inflamatorios que presentan diferencias estadísticamente significativas entre supervivientes y no supervivientes son IL-6 ($p = 0,0004$, punto de corte = 27,68 pg/mL), PCR ($p = 0,027$, punto de corte = 68,15 mg/L) y razón IL-6/Ly ($p = 0,0003$, corte = 50,39). Además, otros marcadores estadísticamente significativos son creatinina ($p = 0,031$, corte = 0,83 mg/dL), urea ($p = 0,0002$, corte = 55,85 mg/dL), AST ($p = 0,0209$, corte = 44,15 U/L), INR ($p = 0,0055$, corte = 1,075), WBC ($p = 0,0223$, corte = $11,68 \times 10^9/L$) y pH ($p = 0,0055$, corte = 7,455). el análisis de supervivencia demostró tasas de mortalidad hospitalaria significativamente más altas de pacientes con valores de IL-6, IL-6 / Ly, AST, INR y pH que superan los umbrales mencionados anteriormente.

En el estudio de Guerrero H, et al (2021) (11) en donde se estudió la deshidrogenasa láctica como marcador de severidad en pacientes con infección por SARS-CoV-2, en este estudio se incluyeron 155 pacientes en el estudio para determinar el rendimiento diagnóstico de los niveles séricos de DHL en pacientes con infección grave por SARS-CoV-2; y se obtuvo una sensibilidad de 0.92, especificidad 0.41, con VPP 0.854, VPN 0.57 y una exactitud de 0.83, un LR + 1.57 y LR- 0.63; en los resultados de probabilidad post prueba, los casos con DHL > 396 U/dL tienen una probabilidad de 86.3% de desarrollar cuadro severo por COVID-19. Los niveles de DHL tienen correlación directa con los días de estancia en la UCI y los días de ventilación mecánica invasiva con significancia estadística ($p = 0.001$, $p = 0.033$ respectivamente).

Chen y colaboradores, (26) analizaron las características clínicas de 99 pacientes, de los cuales 63 tenían ferritina sérica muy por encima del rango normal. Se encontraron niveles elevados de ferritina también en autopsias de 12 pacientes cuya causa de muerte fue infección por SARS-CoV-2. Un análisis de la sangre periférica de 69 pacientes con COVID-19 grave reveló niveles elevados de ferritina en comparación con pacientes con

enfermedad no grave; por lo tanto, se concluyó que los niveles de ferritina sérica estaban estrechamente relacionados con la gravedad de COVID-19.

Bandera D, et al (2020) (27) en su estudio COVID-19 morbidity: analysis of epidemiological, clinical and diagnostic aspects, analizó ciertos parámetros de laboratorio donde obtuvo que el conteo de leucocitos mostró un discreto incremento en el 12, 2 % de los pacientes y una leucocitosis que se mantuvieron en el límite superior (86 %). La LDH se elevó en el 98 % de los casos y la proteína C reactiva y la glicemia en el 85 %, respectivamente.

Sirvent JM, (2020) (28) incluyó en su estudio a un total de 168 pacientes, todos ellos estuvieron intubados y con ventilación mecánica invasiva. En el momento del análisis todos los pacientes estaban de alta de las UCI. Detectaron una mayor edad en los fallecidos respecto de los vivos, con diferencias significativas, pero no así en el sexo. La proteína C reactiva (PCR), el lactato deshidrogenasa (LDH) y la troponina T cardiaca hipersensible (troponina-T_{hs}) fueron significativamente más altas en los pacientes que fallecieron respecto de los supervivientes ($p=0.002$, $p=0.000$, $p=0.006$ respectivamente). Un nivel de troponina-T_{hs} > 12 ng/dl al ingreso en las UCI se asoció a una menor supervivencia con una $p = 0,006$. No encontraron diferencias significativas en la procalcitonina (PCT), el dímero D ni en la ferritina entre los fallecidos y los supervivientes.

Al estudiar la capacidad predictiva de los biomarcadores séricos IL-6, PCR y PCT, medidos al momento del ingreso a UCI, sobre la mortalidad en la misma, en pacientes críticos con COVID-19. Maenza, C. E. (2022), (29) realizó un estudio con 314 pacientes; la mediana de edad fue 53 años (40-60); varones 56,2%; necesidad de oxígeno a través de VM 86,3% y mortalidad 67,9%. La IL-6, PCR y PCT fueron más elevadas en el grupo de evolución desfavorable 16,70; RI 8,05 – 45,55 versus 51,20; RI 109,40 – 20,50, $p= <0,001$; 8,55; RI 3,9 – 13,55 versus 11,95; RI 5,1 – 19,80, $p= 0,012$ y 0,13; RI 0,08 – 0,35 versus 0,24; RI 0,24 RI 0,10 – 0,75, $p= 0,001$ respectivamente). El valor del AUC obtenido para la IL-6 fue de 0,691 (IC 95: 0,629 – 0,754, $p= <0,001$), mientras que para la PCR fue de 0,588 (IC 95: 0,523 – 0,653, $p= 0,012$) y en el caso de la PCT de 0,612 (IC 95: 0,547 – 0,677, $p= 0,001$). Al análisis multivariado, la IL-6 >18,45 pg/ml, requerimiento de VM y presencia de shock se mantuvieron como factores de riesgo independiente de mortalidad.

Concluyo que la determinación de IL-6 presentó una mayor significancia estadística, en relación a PCR y PCT, para evaluar la capacidad predictiva de mortalidad en pacientes críticos con COVID-19.

Ruiz, A. H., (2023) (30) recolectó 148 pacientes, 102 (69.8%) fueron hombres. La mediana de la edad fue 62 años; 137 (92.5%) de los pacientes cumplió criterios para síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), 132 pacientes (89.2%) tuvieron ventilación mecánica, 103 (69.6%) de los pacientes fallecieron. Los factores asociados con mortalidad en el análisis bivariado fueron: hipertensión arterial (HTA), obesidad, edad, ferritina, deshidrogenasa láctica (LDH), proteína C reactiva (PCR) y la PAFI (PaO₂/Fio₂). En el análisis multivariado se observó que los hipertensos tuvieron mayor riesgo de morir (odds ratio -OR), 3.57 [intervalo de confianza (IC) 95%; 1.29 – 4.96].

Álvarez-Maldonado (2021) (31) Cien pacientes recibieron ventilación mecánica, la edad media fue de 56 años, 31 % era del sexo femenino y 97 %, latinoamericano. Las comorbilidades más comunes fueron obesidad (36 %), diabetes (26 %), hipertensión (20 %) y enfermedad renal crónica o renal terminal (10 %). Al término del análisis, 11 pacientes permanecían en la UCI, 31 egresaron vivos y 58 (65.2 %) fallecieron; los sobrevivientes fueron más jóvenes, con menor puntuación en las escalas de gravedad y disfunción orgánica, menores niveles de proteína C reactiva al ingreso a la UCI (P=0.048), menor propensión a hemodiálisis y necesidad de vasopresores y con mayor estancia hospitalaria y en la UCI.

Se realizó un estudio longitudinal, comparativo en pacientes con COVID-19, mayores de 18 años, ingresados a UCI. Evaluaron HAS, DM, obesidad, EPOC, asma, PaO₂/Fio₂, severidad tomográfica a su ingreso y a los días 3 y 7 midieron el índice neutrófilo-linfocito, puntaje SOFA y APACHE. En el análisis estadístico, realizaron curvas ROC y Kaplan-Meyer. incluyeron 180 pacientes con COVID-19, 63 fallecieron (35%). Se asoció delta INL1 (Día1-día3) > 4.11 con mortalidad (AUC:0.633); sensibilidad 55.56% y especificidad 77.78%, IC95 0.55-0.70, para delta INL2 (día1-día7) > 8.95 (AUC:0.623); sensibilidad 44.44% y especificidad 84.62%, IC95 0.54-0.69. Se observó diferencia en la sobrevida para delta1. La escala SOFA > 6, se asoció a más días de ventilación mecánica y

PaO₂/FiO₂ menor ($p < 0.001$). El delta de INL entre el día de ingreso a UCI y el tercer día de evolución es predictor de mortalidad en pacientes críticamente enfermos. (32)

La pandemia de COVID-19 ha costado millones de vidas y grandes esfuerzos clínicos. El estudio de los marcadores bioquímicos (MB) son una herramienta clave para la predicción de su pronóstico. González López, V. I. (2022). (33) Determinó la relación entre los MB al ingreso y el desenlace de la enfermedad (mortalidad o uso de Ventilación Mecánica Invasiva (VMI)). Resultados: 146 pacientes fueron incluidos en este estudio. La mortalidad fue de un 18,5% (27) y uso de VMI en 54,1% (79). Parámetros elevados de Proteína C reactiva (PCR) >40 mg/L (OR= 17,4), Concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) < 32 mg/L (OR= 24,0), Hemoglobina corpuscular media (HCM) < 27 pg (OR= 7,9) y potasio < 3,5 mEq/L (OR=5,9) se relacionaron con la mortalidad. El aumento de valores de eritrocitos y hemoglobinas resultaron protectores frente a la mortalidad por COVID-19 (OR= 0,4 y 0,6 respectivamente). Conclusión: Exámenes de rutina al ingreso de una hospitalización, como hemograma, balance electrolítico, equilibrio ácido base y PCR permitirían predecir gravedad (muerte o uso de VMI), en pacientes hospitalizados por COVID-19.

Por la relación con la inflamación sistémica causada por la infección por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo (SARS-CoV-2), el recuento de linfocitos, neutrófilos la relación neutrófilos/linfocitos se han propuesto como marcadores de severidad y mortalidad. Se analizaron 231 expedientes, el 63% de hombres, la edad de ellos pacientes fue entre 24 y 90 años. El 39% requirieron apoyo ventilatorio mecánico. El 5.6% cursó con lesión renal aguda. El 56% fallecieron. El índice neutrófilos/linfocitos, leucocitosis y linfopenia se asociaron significativamente con la mortalidad ($p < 0.05$), no así el recuento plaquetario o la anemia. La mortalidad en pacientes con SARS-CoV-2 está asociada con el índice de neutrófilos/linfocitos, leucocitosis y linfopenia. (34)

Se incluyeron un total de 163 pacientes, de los cuales 33 fallecieron y 29 de ellos dieron positivo para la prueba PCR COVID-19. Se obtuvieron como posibles factores para conformar el Mortality Risk Score edad > 75 años ((OR ajustado = 12.347, IC 95%: 4.138-36.845 $p = 0,001$), leucocitos totales > 11.000 células/mm³ (OR ajustado = 2.649, IC 95%: 0,879-7,981 $p = 0,083$), glucosa > 126 mg/dL (OR ajustado = 3,716, IC 95%: 1,247-11,074 $p = 0,018$) y creatinina > 1,1 mg/dL (OR ajustado = 2,566, IC 95%: 0,889- 7,403, $p =$

0,081). Esta puntuación fue denominada COVEB (COVID, Edad, Perfil analítico básico) con un AUC 0,874 (IC 95%: 0,816-0,933, $p < 0,001$; Punto de corte = 1 (sensibilidad = 89,66 % (IC 95%: 72,6% -97,8%), especificidad = 75,59% (IC 95%: 67,2% -82,8%). Una puntuación < 1 tiene un valor predictivo negativo = 100% (IC 95%: 93,51% -100%) y un valor predictivo positivo = 18,59% (IC 95%: 12,82% -25,59%). Las escalas de gravedad clínica, los biomarcadores de función renal, los parámetros de recuento de glóbulos blancos, la relación total de neutrófilos / linfocitos totales y la procalcitonina son factores de riesgo tempranos para la mortalidad. Las variables edad, glucosa, creatinina y leucocitos totales se destacan como los mejores predictores de mortalidad. Una puntuación COVEB < 1 indica con una probabilidad del 100% que el paciente con sospecha de COVID-19 no morirá en los próximos 30 días. (35)

Rahman, T., (2023), (36) identificó los parámetros clave para predecir el riesgo de mortalidad para pacientes con COVID-19 y no COVID-19 y se desarrolló una técnica de puntuación basada en nomogramas utilizando los cinco parámetros mejor clasificados. La edad, el recuento de linfocitos, el dímero D, la PCR y la creatinina (ALDCC), información adquirida al ingreso hospitalario, fueron identificados por el modelo de regresión logística como los principales predictores de muerte hospitalaria. Para la cohorte de desarrollo y las cohortes de validación interna y externa, el área bajo las curvas (AUC) fue de 0,987, 0,999 y 0,992, respectivamente. Todos los pacientes se clasifican en tres grupos utilizando la puntuación ALDCC y la probabilidad de muerte: grupos de riesgo bajo (probabilidad $< 5\%$), moderada (probabilidad $< 5\% < 50\%$) y alta (probabilidad $> 50\%$). El modelo pronóstico, el nomograma y la puntuación ALDCC podrán ayudar en la identificación temprana de pacientes con COVID-19 y no COVID-19 con alto riesgo de mortalidad, ayudando a los médicos a mejorar el manejo del paciente.

Hodges, G (2020). (37) Refiere en su estudio que de 1310 pacientes ingresados en el hospital (54,6% hombres; mediana de edad 73,6 años), 352 (26,9%) experimentaron el criterio de valoración compuesto y 263 (20,1%) murieron. Para el criterio de valoración compuesto, los riesgos absolutos de proteína C reactiva (PCR) moderada y severamente elevada fueron significativamente mayores, 21,5% y 39,2%, respectivamente, en comparación con 5,0% para aquellos con PCR normal. Los leucocitos moderada y

severamente elevados fueron significativamente más altos, 34.5% y 46.6% de riesgo, respectivamente, en comparación con 23.2% para aquellos con leucocitos normales. Las tasas de filtración glomerular (TFGe) estimadas moderada y severamente disminuidas fueron significativamente más altas, 41.5% y 45.9% de riesgo, respectivamente, en comparación con 30.4% para aquellos con eGFR normal / levemente disminuida. Las ureas normales y elevadas fueron significativamente más altas, 22.3% y 40.6% de riesgo, respectivamente, en comparación con 7.3% para aquellos con urea baja. El dímero D elevado fue significativamente mayor, 31.8% de riesgo, en comparación con 17.5% para aquellos con dímero D normal. Las troponinas moderada y severamente elevadas fueron significativamente más altas, 27.7% y 57.3% de riesgo, respectivamente, en comparación con 9.4% para aquellos con troponina normal. La procalcitonina elevada fue significativamente mayor, 52.1% de riesgo, en comparación con 28.0% para aquellos con procalcitonina normal.

En México, se evaluaron biomarcadores inflamatorios y procoagulantes en pacientes con COVID-19 en un hospital público. El análisis de biomarcadores inflamatorios y de coagulación, incluidos el dímero D, la interleucina 6, la interleucina 8, PAI-1, la selectina P y el FvW se realizó en plasma. También se incluyeron biomarcadores de rutina de laboratorio y clínicos y se compararon entre los grupos. Las concentraciones de dímero D ($14,5 \pm 13,8 \mu\text{g} / \text{ml}$) y PAI-1 ($1223 \pm 889,6 \text{ ng} / \text{ml}$) fueron significativamente elevadas en pacientes con COVID-19 grave ($P < 0,0001$). Se encontró una diferencia significativa en la interleucina-6, PAI-1 y P-selectina en donantes sanos y no graves en comparación con pacientes con COVID-19 grave y fallecidos ($P < 0,001$). Los niveles de FvW también fueron significativamente diferentes entre los pacientes graves ($153,5 \pm 24,3 \text{ UI} / \text{dl}$) y los no graves ($133,9 \pm 20,2 \text{ UI} / \text{dl}$) ($P < 0,0001$). Los niveles de glóbulos blancos y glucosa también se elevaron significativamente en pacientes con COVID-19 grave. (38)

III.JUSTIFICACIÓN

Con la pandemia del coronavirus SARS-CoV-2 que afecto a la población mundial, preferentemente al tracto respiratorios ha cambiado el abordaje de atención a pacientes que acuden a los servicios de urgencias, por su alta predisposición a complicaciones, debido a su rápida diseminación y fácil contagio, lo que propició un desabasto de insumos para el tratamiento en áreas críticas.

Siendo la COVID-19 una enfermedad infecciosa en origen, la respuesta inmunitaria e inflamatoria frente a SARS-CoV-2 son aspectos de gran relevancia científica e interés social, puesto que su estudio debería conducir al conocimiento de mecanismos subyacentes a la patología, y a la identificación de puntos de intervención terapéuticos y de prevención.

Es una necesidad contar con biomarcadores fiables relacionados con la progresión de la enfermedad por coronavirus 2019, con el fin de estratificar a los pacientes de alto riesgo para asegurar una asignación optima de recursos, La identificación de biomarcadores está estrictamente relacionada a la comprensión de los mecanismos patogénicos virales, así como con el daño celular y orgánico.

Al realizar este estudio se pretende determinar la relación que tienen ciertos biomarcadores como factor predictivo para mortalidad de pacientes con SARS-COV 2, para así determinar el pronóstico de pacientes con COVID-19 con estudios de laboratorio que se realizan de forma rutinaria en el área de urgencias y otorgar un tratamiento multidisciplinario y anticiparnos a las complicaciones.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se conocen hasta el mes de marzo del 2023 que los contagios superan a los 760 millones de personas y cerca de 7 millones de muertes alrededor del mundo, situación que ha ido en decremento en el último año debido a las medidas de seguridad, a la aplicación de vacunas, como al incremento de conocimientos sobre este virus, el cual ha sido sensible a múltiples biomarcadores de laboratorio, los cuales han ofrecido un panorama con sus resultados el poder identificar pacientes con probabilidad a complicarse, entre los que están el Dímero D, que es el más ampliamente estudiado.

Los biomarcadores hematológicos pueden desempeñar un papel vital en la predicción temprana de la gravedad de la enfermedad y pueden proporcionar una mejor guía para el manejo rápido de los pacientes, por lo que pueden ayudar a predecir mortalidad. Algunos de los biomarcadores séricos que puedan guiarnos a la clasificación de la gravedad, y el pronóstico de la enfermedad por COVID-19, se han investigado los relacionados con la función renal (cistatina C, creatinina y urea), alteraciones de sustancias hepáticas como la bilirrubina directa, colesterol y DHL, transaminasas (AST y ALT), ferritina, proteína C reactiva y la alteración de la fórmula leucocitaria incluyendo la línea celular blanca (neutrófilos totales, y linfocitos totales) además se han estudiado también indicadores de inflamación (proteína C reactiva y ferritina), marcadores de coagulación (tiempo de protrombina, tiempo de cefalina y dímero D), enzimas cardíacas (troponina I, CKMB, proBNP) o inmunológicos (IL6, c3 y c4) entre otros buscando su relación del COVID-19 y su mal pronóstico e ingreso a áreas de terapia intensiva, pero estos también dependerán de los recursos de los centros de atención ya que no todos se realizan al ingreso del paciente.

Por tanto, de realizar este estudio se podría identificar si los biomarcadores que son realizados de manera rutinaria en el Hospital General Pachuca pueden predecir que pacientes tiene una alta letalidad por COVID19, en el servicio de urgencias, y poder iniciar un manejo precoz y mejorar el pronóstico, por lo anterior me planteo la siguiente pregunta:

IV.1.- Pregunta de investigación

¿Cuáles son los biomarcadores predictores de mortalidad de pacientes con COVID-19, en del Hospital General Pachuca durante el periodo de marzo 2020 a marzo 2022?

IV.2- OBJETIVOS:

OBJETIVO GENERAL

Determinar los biomarcadores predictores de mortalidad en pacientes con COVID-19 en el Hospital General Pachuca durante el periodo de marzo 2020 a marzo 2022.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Caracterizar a la población del estudio mediante las variables sociodemográficas y clínicas de los pacientes adultos internados por COVID-19 en el Hospital General Pachuca durante el periodo de marzo 2020 a marzo 2022.
3. Determinar si los biomarcadores hematológicos; Recuento Leucocitario, Conteo de Linfocitos, Conteo de Neutrófilos, Conteo Plaquetario, Conteo de Eosinófilos, ratio Neutrófilos – Linfocitos, se asocian con los pacientes no sobrevivientes de COVID-19 en el Hospital General Pachuca durante el periodo de marzo 2020 a marzo 2022.
4. Definir si los biomarcadores: Proteína C Reactiva, Ferritina Sérica se asocian con los pacientes no sobrevivientes de COVID-19 en el Hospital General Pachuca durante el periodo de marzo 2020 a marzo 2022.
5. Determinar si los biomarcadores: ALT, AST, Bilirrubina Total, DHL, Creatinina, Urea, BUN y lactato se asocian con los pacientes no sobrevivientes de COVID-19 en el Hospital General Pachuca durante el periodo de marzo 2020 a marzo 2022.

6. Determinar si los biomarcadores: TP, Dímero D, se asocian con los pacientes no sobrevivientes de COVID-19 en el Hospital General Pachuca durante el periodo de marzo 2020 a marzo 2022.

7. Determinar la mortalidad de los pacientes con COVID-19 hospitalizados en el servicio de Urgencias en el Hospital General Pachuca durante el periodo de marzo 2020 a marzo 2022.

8.- Evaluar que biomarcadores se asocian al uso de ventilación mecánica en pacientes con COVID-19 en el Hospital General Pachuca durante el periodo de marzo 2020 a marzo 2022.

IV.3- Hipótesis:

En un estudio realizado en población mexicana se encontró que las concentraciones de dímero D ($14,5 \pm 13,8 \mu\text{g} / \text{ml}$) y PAI-1 ($1223 \pm 889,6 \text{ ng} / \text{ml}$) fueron significativamente elevadas en pacientes con COVID-19 grave ($P < 0,0001$).³⁸ En base a estos datos se establece la siguiente hipótesis:

H_a:

De los biomarcadores que se toman de forma rutinaria en pacientes con COVID-19, El dímero D, es el principal predictor de mortalidad en pacientes con COVID-19

H₀:

De los biomarcadores que se toman de forma rutinaria en pacientes con COVID-19, El dímero D, no es el principal predictor de mortalidad en pacientes con COVID-19

V.- MATERIAL Y MÉTODOS

V.1.- Diseño de investigación

transversal, analítico y retrolectivo

V.3.- Ubicación espacio-temporal

V.3.1.- Lugar

Servicio de urgencias del Hospital General Pachuca

V.3.2.- Tiempo

marzo 2020 a marzo 2022.

V.3.3.- Persona

Expedientes de pacientes hospitalizados que ingresaron al servicio de Urgencias

V.4.- Selección de la población de estudio

V.4.1.- Criterios de inclusión

- 1) Expedientes de pacientes con diagnóstico confirmado por PCR de COVID-19 al momento del ingreso al servicio de urgencias.
- 2) Expedientes de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de COVID 19 confirmado.
- 3) Expedientes de pacientes que incluya ambos sexos.

V.4.2.- Criterios de exclusión

- 1) Expedientes de pacientes que presenten infección primaria por otros patógenos, bacterias, micobacterias, bacterias atípicas, hongos, otros virus respiratorios, antecedente de coagulopatías por otras patologías y vasculopatías inflamatorias.

2) Expedientes de paciente con enfermedad hematológica y enfermedades inflamatorias diagnosticadas previamente

V.4.3.- Criterios de eliminación

1) Expedientes de pacientes con diagnóstico de COVID 19 y que no cuenten con la información completa en el expediente.

V.5.1.- Tamaño de la muestra

Se calculó el tamaño de muestra en base a una proporción finita, se conoce por un censo histórico, que durante el periodo de 19 de marzo de 2019 a 19 de marzo de 2020 se hospitalizaron a 1625 pacientes con diagnóstico de COVID-19 en el Hospital General de Pachuca, dato que se utilizó para calcular el tamaño de muestra, la recolección de los datos será durante el periodo de marzo 2020 a marzo 2022, la literatura revisada refiere que el 12.9% (33,34,35) de los pacientes con enfermedad grave no sobreviven, por lo que se tomaron estos datos como antecedente para el cálculo del tamaño de muestra.

$$n = \frac{N \times Z_{\alpha}^2 \times p \times q}{d^2 \times (N - 1) + Z_{\alpha}^2 \times p \times q}$$

- N= Total de la población (1625 pacientes)
- $Z_{\alpha}^2 = 1.96^2$ (ya que la seguridad es del 95 %)
- p = proporción esperada (en este 12.9% = 0.129%) (33,34,35)
- q = 1 – p (en este caso 1 – 0.05 = 0.95)
- d = precisión (en este caso deseamos un 5%)

sustituyendo:

$$n = \frac{1625 \times 3.8416 \times 0.129 \times 0.95}{0.0025 (1624) + .47078}$$

$$n = 168$$

Se requirió de 168 expedientes de pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19.

V.5.1.- Muestreo

Se realizó muestreo aleatorio simple, se enlistó en una hoja de Excel los expedientes clínicos de la población total hospitalizada por COVID-19, se tomaron al azar 168 expedientes para su revisión.

VI DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

TABLA DE VARIABLES:

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES INDEPENDIENTES:				
Variables	Conceptual	Operacional	Tipo de Variable	Unidad de Medición:
Sexo	Sexo de asignación, otorgado por el registro civil. (39)	Se refiere a las características biológicas que definen a un ser humano como hombre o mujer	Cualitativa-Nominal	1.- Mujer 2.- Hombre
Edad	Años de vida cumplidos al momento de la realización del estudio. (39)	Tiempo que una persona, ha vivido, expresada en años.	Cuantitativa discreta	Edad en años
Estado civil	Es la situación de las personas físicas determinada por sus relaciones de familia, provenientes del matrimonio o del parentesco. (39)	Relación legal que tiene el entrevistado con su pareja	Cualitativa nominal	1.- Unión libre 2.- Casado 3.- Divorciado 4.- Viudo 5.- soltero
Escolaridad	El grado de escolaridad es un indicador que mide el máximo nivel de estudios aprobados por las personas. (39)	Grado máximo de estudios de la paciente	Cualitativa categórica	1.- Ninguna 2.- Primaria 3.- Secundaria 4.- Preparatoria 5.- Licenciatura 6.- posgrado
Ocupación	Situación que ubica a la	Actividad laboral que	Cualitativa	1.- Hogar 2.- Empleada

	persona de acuerdo a sus actividades. (39)	realiza la persona entrevistada en el momento del estudio	nominal	3.- obrera 4.- profesionalista 5.- estudiante 6.- desempleado 7.- otros
Leucocitos	Los leucocitos son un conjunto heterogéneo de células sanguíneas que son ejecutoras de la respuesta inmunitaria, interviniendo así en la defensa del organismo contra sustancias extrañas o agentes infecciosos. (40)	Recuento de leucocitos al ingreso del paciente, Valores normales: El recuento normal de glóbulos blancos fluctúa entre 4 y 11 x 10 ⁹ /L, - Leucopenia: Valores por debajo de lo normal - Linfocitosis: valores por encima de lo normal	Cuantitativa discreta	Leucocitos por m/L
Linfocitos	Tipo de glóbulo blanco que es parte del sistema inmune. (40)	Recuento de linfocitos al ingreso del paciente. Valores normales: varía entre 20 y 40% -linfopenia: valores por debajo de lo normal -linfocitosis: valores por encima de lo normal	Cuantitativa discreta	Porcentaje de linfocitos
Neutrófilos	Los neutrófilos son leucocitos de tipo granulocito también denominados polimorfonucleares. (40)	Recuento de neutrófilos al ingreso del paciente. Valores normales varía entre 50 y 60% -Neutropenia: valores por debajo de lo normal -Neutrofilia valores por encima de lo normal	Cuantitativa discreta	Porcentaje de neutrófilos
Plaquetas	Las "plaquetas" o "trombocitos" son pequeños fragmentos citoplasmáticos, irregulares, carentes de núcleo,	Recuento plaquetario al ingreso del paciente: valores normales 150 000 y 450 000 por µl (microlitro) de sangre	Cuantitativa discreta	Plaquetas por µl

	de 2-3 μm de diámetro, derivados de la fragmentación de sus células precursoras, los megacariocitos.(40)	-plaquetopenia. alteraciones en la disminución - trombocitosis: alteraciones en el aumento		
Eosinófilos	Es un leucocito de tipo granulocito pequeño derivado de la médula ósea, que tiene una vida media en la circulación sanguínea de 6 a 12 horas antes de migrar a los tejidos en donde permanecen durante varios días.(40)	Recuento de eosinófilos al ingreso del paciente: Valores normales Constituye del 1 al 3 % del total de leucocitos - eosinofilia alteraciones en el aumento -alteraciones en la disminución	Cuantitativa discreta	Porcentaje de eosinófilos
Ratio neutrófilos/linfocitos	La ratio de neutrófilos a linfocitos (NLR) es un marcador inflamatorio que indica estrés en el cuerpo. (40)	Ratio Neutrófilos/linfocitos al ingreso del paciente. Valores normales: entre 1 y 4 - alteraciones en la disminución -alteraciones en el aumento	Cuantitativa discreta	Ratio N/L
PCR	Proteína plasmática circulante, que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación (proteína de fase aguda). (11)	Se evaluarán los Niveles de PCR en mg/L al momento del ingreso al servicio de urgencias de los pacientes con COVID-19. Valor normal: inferior a 10mg/L -alteraciones en el aumento	Cualitativa nominal Dicotómica	Valor: mg/L
Deshidrogenasa Láctica (DHL)	Se mide para verificar daño tisular. Esta proteína se encuentra en muchos tejidos del cuerpo, especialmente el	valor de DHL al ingreso del paciente. Valores normales: 100 a 300 UI7L -alteraciones en el aumento	Cuantitativa continua	DHL en UI/L

	corazón, el hígado, el riñón, los músculos, el cerebro, las células sanguíneas y los pulmones. (11)	-alteraciones en la disminución		
ALT	La alanina aminotransferasa (ALT), también llamada transaminasa glutámico pirúvica (GPT) es una enzima que pertenece al grupo de las transaminasas o aminotransferasas.(9)	Valor de ALT al ingreso del paciente. Valores normales Hombres: 7 a 33 U/L Mujeres: 8 a 50 U/L -alteraciones en la disminución -alteraciones en el aumento	Cuantitativa discreta	Valor U/L
AST	La aspartato aminotransferasa, antes conocida como transaminasa glutámico-oxalacética (GOT) y también llamada aspartato transaminasa (AST), es una enzima aminotransferasa que se encuentra en varios tejidos del organismo de los mamíferos, especialmente en el corazón, el hígado y el tejido muscular. (9)	Valor de AST al ingreso del paciente. Valores normales: Hombres: 5 - 50 U/L Mujeres: 5 - 35 U/L -alteraciones en la disminución -alteraciones en el aumento	Cuantitativa discreta	Valor U/L
Creatinina	La creatinina es un compuesto orgánico generado a partir de la degradación de la creatina (que es un nutriente útil para los músculos). (42)	Valor de creatinina al ingreso del paciente. Valores normales: para las mujeres es estimado de 0,6 a 1,1 mg/dL (cerca de 45 a 90 μ mol/l), para los hombres es de 0,8 a 1,3 mg/dL (60 a 110 μ mol/l). -alteraciones en el aumento -alteraciones en la disminución	Cuantitativa continua	Valor mg/dL
Urea	Es un compuesto químico de fórmula $\text{CO}(\text{NH}_2)_2$. Se encuentra en mayor proporción	Valor de la urea al ingreso del paciente. Valor normal: 13 y 43 mg/dl para adultos	Cuantitativa discreta	Valor mg/dL

	en la orina, en el sudor y en la materia fecal. (42)	-alteraciones en el aumento -alteraciones en la disminución		
BUN	El nitrógeno ureico en la sangre (BUN) (<i>Blood urea nitrogen</i> , por sus siglas en inglés) es la cantidad de nitrógeno circulando en forma de urea en el torrente sanguíneo. (42)	valor de BUN al ingreso del paciente. Valor normal: rango normal de 6 a 20 mg/dL -alteraciones en la disminución -alteraciones en el aumento	Cuantitativa discreta	Valor mg/dL
Bilirrubina total	La bilirrubina es un pigmento biliar de color amarillo anaranjado que resulta de la degradación de la hemoglobina de los glóbulos rojos reciclados.(9)	Bilirrubina total al ingreso del paciente. valores normales: 0.3 a 1.9 mg/dL -alteraciones en la disminución -alteraciones en el aumento	Cuantitativa continua	Valor mg/dL
Dímero D	Producto de la degradación de la fibrina detectado cuando el trombo, en un proceso de coagulación, es proteolizado por la plasmina. (11)	Recuento de Dímero D al ingreso del paciente. Valor normal: hasta 500 ng/mL -alteraciones en el aumento	Cuantitativa discreta	Valor ng/dL
TP	El tiempo de protombina (TP) es un examen de sangre que mide el tiempo que tarda la porción líquida de la sangre (plasma) en coagularse. Mide la función de una parte del sistema de coagulación. (40)	Recuento de TP al ingreso del paciente. Valores normales: 10 a 14 segundos -alteraciones en el aumento	Cuantitativa discreta	Valor de TP en segundos
Ferritina	Proteína almacenadora, transportadora y liberadora de forma controlada de hierro. (40)	valor de Ferritina al ingreso del paciente. valores normales: Para los hombres, de 24 a 336 microgramos por litro. Para las mujeres, de 11 a 307 microgramos por litro. -alteraciones en la disminución	Cuantitativa discreta	Valor en ng/mL

		-alteraciones en el aumento		
Lactato	Molécula derivada del piruvato que se genera principalmente en el músculo cuando realiza un ejercicio intenso por el proceso conocido como fermentación láctica. (41)	Se analizarán los niveles de lactato en los pacientes que ingresen al área de urgencias con diagnóstico de COVID-19. Valores normales: 2 mmolL -alteraciones en el aumento	Cuantitativa discreta	Valor en mmolL
Descripción de variables dependientes				
Ventilación Mecánica	Procedimiento de respiración artificial que emplea un aparato para suplir o colaborar. (13)	Proceso por el cual se otorga soporte artificial de ventilación para mejorar la oxigenación	Cualitativa Dicotómica	1.- si 2.- no
Gravedad de COVID-19 al ingreso del paciente	Se define como toda persona que cumpla con definición de caso sospechosos de enfermedad respiratoria viral y con presencia de algunos de los siguientes datos de gravedad: disnea, dolor torácico desaturación. (15)	Se clasificará en 4 grupos: 1) Grupo 1: con enfermedad leve el cual se define como Paciente sintomático que se ajusta a la definición de caso de COVID-19 pero no presenta neumonía vírica ni hipoxia. 2) Grupo 2: Enfermedad Moderada / Neumonía: Paciente con signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea,	Cualitativa categórica	1. Enfermedad leve 2. Enfermedad moderada 3. Enfermedad grave 4. Enfermedad crítica

		<p>taquipnea) pero sin signos de neumonía grave, en particular $SpO_2 \geq 90\%$ con aire ambiente.</p> <p>Grupo 3: Enfermedad Grave / Neumonía Grave: Paciente con signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, taquipnea) más alguno de los siguientes: frecuencia respiratoria > 30 inspiraciones/minuto, dificultad respiratoria grave o $SpO_2 < 90\%$ con aire ambiente.</p> <p>Grupo 4: Enfermedad Crítica: paciente que presente complicaciones compatibles con Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda / Sepsis / Choque Séptico.</p>		
Muerte	Ausencia de signos vitales de una persona. (39)	Defunción del paciente a causa de COVID-19 o por alguna de sus complicaciones.	Cualitativa Dicotómica	1.-murió 2.-No murió

VII. INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN



Secretaría de Salud de Hidalgo
Hospital General de Pachuca
Subdirección de Enseñanza, Capacitación e Investigación
Departamento de Investigación



Biomarcadores predictores de mortalidad en pacientes con COVID-19 del Hospital General Pachuca durante el periodo de marzo 2020 a marzo 2022

ANEXO 1 Formulario de recolección de datos

I.D	LABORATORIOS DE INGRESO		
		1) Linfocitos: valor _____ % Normal _____ Disminuida _____ Aumentada _____	2) Neutrófilos Valor _____ % Normal _____ Disminuida _____ Aumentada _____
Edad:	4) Eosinófilos valor _____ % Normal _____ Disminuida _____ Aumentada _____	5) Ratio Neutrófilos/linfocitos valor _____ Normal _____ Disminuida _____ Aumentada _____	6) PCR Valor - _____ mg/L Normal _____ Disminuida _____ Aumentada _____
Sexo: 1. Mujer 2. Hombre	7) DHL valor _____ UI/L Normal _____ Disminuida _____ Aumentada _____	8) ALT Valor _____ U/L Normal _____ Disminuida _____ Aumentada _____	9) AST Valor _____ U/L Normal _____ Disminuida _____ Aumentada _____
Escolaridad 1.- Ninguna 2.- Primaria 3.- Secundaria 4.- Preparatoria 5.- Licenciatura 6.- posgrado	10) Creatinina Valor _____ mg/dL Normal _____ Disminuida _____ Aumentada _____	11) Urea Valor _____ mg/dL Normal _____ Disminuida _____ Aumentada _____	12) BUN valor _____ mg/dL Normal _____ Disminuida _____ Aumentada _____

<p>Estado civil</p> <p>1.- Unión libre</p> <p>2.- Casado</p> <p>3.- Divorciado</p> <p>4.- Viudo</p> <p>5. soltero</p>	<p>13) Bilirrubina total mg/Dl</p> <p>valor ____ mg/dL</p> <p>valor ____</p> <p>Normal _____</p> <p>Disminuida _____</p> <p>Aumentada _____</p>	<p>14) dímero D U/L</p> <p>valor ____ U/L</p> <p>Normal _____</p> <p>Disminuida _____</p> <p>Aumentada _____</p>	<p>15) TP Valor ____seg.</p> <p>Normal _____</p> <p>Disminuida _____</p> <p>Aumentada _____</p>
<p>Ocupación</p> <p>1.- Hogar</p> <p>2.- Empleada</p> <p>3.- obrera</p> <p>4.-profesionista</p> <p>5.- estudiante</p> <p>6.- desempleado</p> <p>7.- otros</p>	<p>16) ferritina</p> <p>Valor ____ ng/ml</p> <p>Normal _____</p> <p>Disminuida _____</p> <p>Aumentada _____</p>	<p>17) Lactato</p> <p>valor ____ mmolL</p> <p>Normal _____</p> <p>Disminuida _____</p> <p>Aumentada _____</p>	<p>18) ventilación mecánica</p> <p>1.- si</p> <p>2.- no</p> <p>19) Muerte</p> <p>1.- si</p> <p>2.- no</p>

VIII ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio fue diseñado de acuerdo con los lineamientos en los siguientes códigos:

REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE INVESTIGACIÓN PARA LA SALUD

PRIVACIDAD:

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.

CLASIFICACIÓN DE RIESGO:

Con base en el **ARTÍCULO 17** del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud, se considera a la siguiente investigación como:

I. 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.

Este es un estudio descriptivo, por lo que se considera sin riesgo ya que solo se recolectaran datos, esto de acuerdo con la ley General de Salud en materia de investigación para la salud título segundo de los aspectos éticos de la investigación de los seres humanos. Se elaboró consentimiento informado como lo marca los artículos 20, 21 y 22 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud. (Anexo 1)

PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD: con la presente investigación se manejará la confidencialidad de datos, cada expediente de paciente será identificado como paciente 1, paciente 2, etc., y solo tendrá acceso a esta información el director de tesis y tesista, para el análisis de datos y obtención de resultados

Este protocolo deberá ser presentado ante el Comité de Ética en Investigación y el Comité de investigación para su aprobación.

IX. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA INFORMACIÓN

Se determinaron medidas de tendencia central y de dispersión para variables cuantitativas, así como de proporciones y razones para variables cualitativas. Se utilizó prueba de Ji cuadrada para comparación de proporciones en las variables categóricas, y la prueba t -student para las variables cuantitativas en los pacientes sobrevivientes y no sobrevivientes considerando significativo un valor de p menor 0.05. El análisis de los datos se efectuó mediante el paquete estadístico SPSS versión 21.

X. RECURSOS HUMANOS, FÍSICOS Y FINANCIEROS

Recursos Humanos:

Investigador: Marco Antonio Castillo Cabrera

Director clínico: MC. Esp. José Manuel González Alfaro

Director metodológico: M. C. Esp. María Teresa Sosa Lozada

Recursos físicos y financieros:

Recursos materiales:

- Computadora	\$20,000
- Expediente electrónico	\$130.00
- Lápiz	\$14.00
- Papel	\$550,00
- Internet	\$500,00
- Software	\$1,000.00
Total	\$22,194.00

XI. RESULTADOS

Se llevó a cabo la revisión de 168 expedientes clínicos de donde se tomó información para el llenado del formulario de datos del presente estudio. Al realizar el análisis se encontró una edad media de 55.11 años de edad de pacientes que ingresaron por COVID-19 durante el periodo de marzo 2020 a marzo 2022, la edad mínima fue de 19 años y la máxima de 90 años de edad, se calcularon medidas de tendencia central y de dispersión de los biomarcadores habituales que se toman al ingreso del paciente en el servicio de urgencias, los resultados se muestran en el cuadro 1.

Cuadro 1 Promedios, desv.tip. y varianza de los biomarcadores en pacientes que ingresaron por COVID-19 al Hospital General de Pachuca durante el periodo de marzo 2020 a marzo 2022

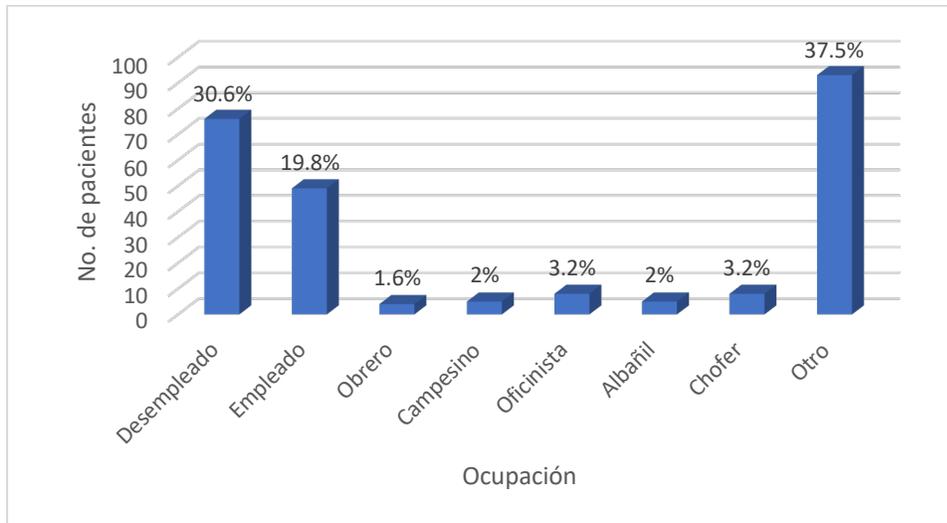
	Media	Mediana	Desv. Tip	Varianza	Mínimo	Máximo
Edad	55.11	56	14.69	215.94	19	90
Biomarcadores						
Ferritina	1082.52	782.5	1379.58	1903236.16	28.00	13221.00
Bilirrubina	0.73	0.64	41205.00	0.17	0.14	2.47
PCR	19.62	12.05	25.84	667.75	0.37	203.00
AST	52.76	38.5	49.99	22499.78	11.00	476.00
Eosinófilos	0.822	0.0	6.95	48.40	0.00	65.00
DHL	779.00	658.5	651.15	424007.423	8.37	6887.00
ALT	43.79	34.53	32.45	1053.57	3.00	220.00
Radio N-L	8.25	5.6	9.588	91.942	0.00	49.00
Creatinina	1.61	0.83	2.77	7.68	0.29	18.70
Leucocitos	10.51	9.30	5.13	26.27	1.50	35.99
Plaquetas	240.970	223	120.81	14595.21	33.00	803.00
Urea	58.195	41.15	53.30	2841.65	7.40	323.00
Linfocitos	1.31	1.015	1.33	1.77	0.13	12.20
TP	13.95	13.60	1.44	2.09	11.70	21.60
BUN	26.19	18.25	24.37	594.148	3.40	151.00
Neutrófilos	9.086	8.1	4.89	23.96	0.96	32.60
Dímero D	1141.83	710.00	1615.03	2608342.48	85.00	10000.00

Lactato	2.54	2.600	0.946	0.896	1	7
----------------	------	-------	-------	-------	---	---

Fuente: Expediente clínico

De las ocupaciones que más frecuentemente se encontraron fue los desempleados en 30.6% seguido de empleados en 19.8% como se muestra en la fig.1

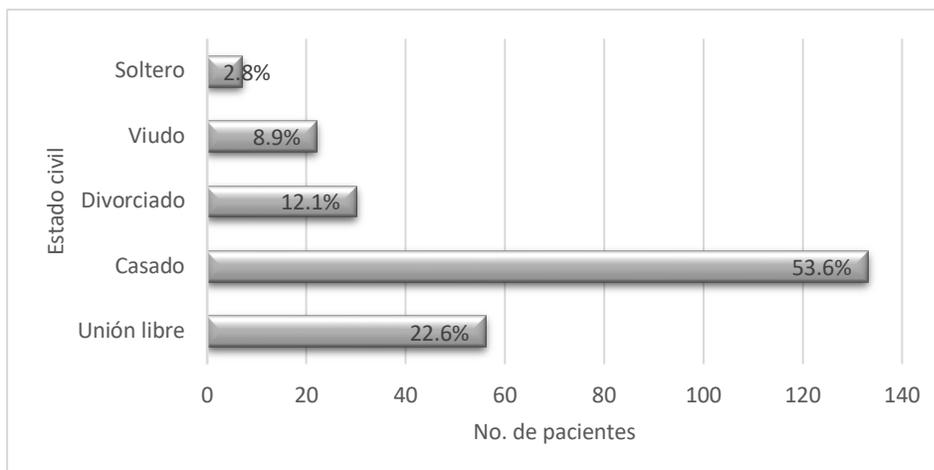
Fig. 1 Ocupación de pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital General de Pachuca durante el periodo de marzo 2020 a marzo 2022



Fuente: Expediente clínico

Del total de la población estudiada 53.6% eran casados, 22.6% se encontraban en unión libre, y 12.1% eran divorciados y solo 7 pacientes 2.8%eran solteros.

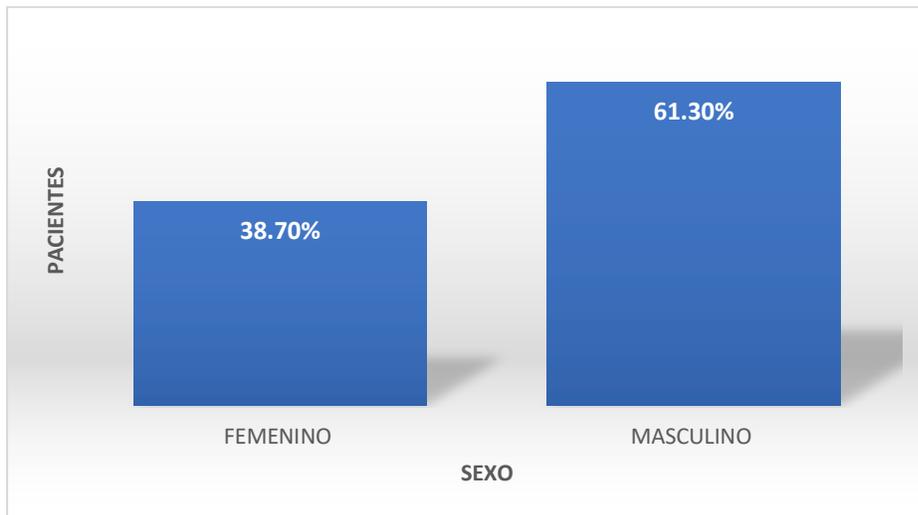
Fig. 2 Estado civil de pacientes hospitalizados por COVID-19 grave.



Fuente: Expediente clínico

Los hombres fueron los más afectados en el 61.3% versus mujeres en 38.7%

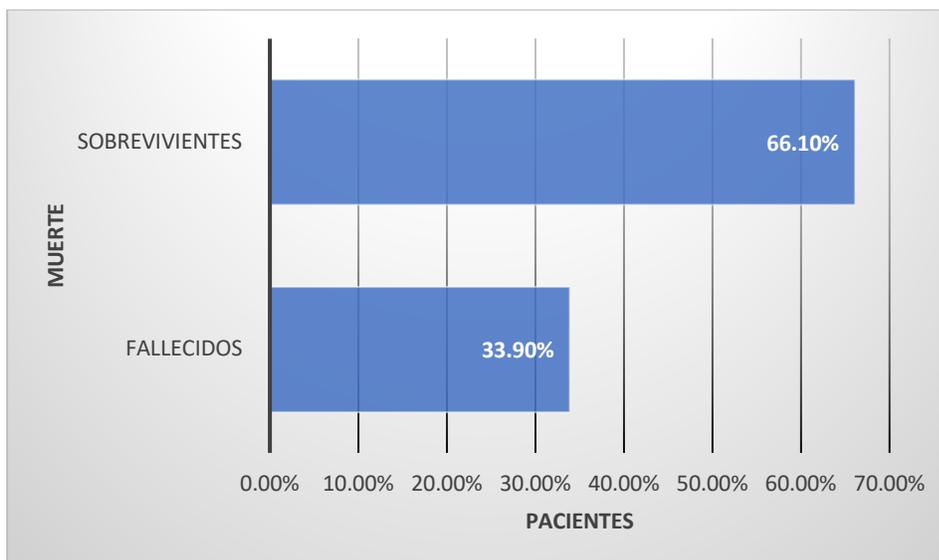
Fig. 3 Sexo de pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital General de Pachuca durante el periodo de marzo 2020 a marzo 2022



Fuente: Expediente clínico

El 33.9% de los pacientes que ingresaron por COVID-19 fallecieron

Fig. 4 Muerte de pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital General de Pachuca durante el periodo de marzo 2020 a marzo 2022

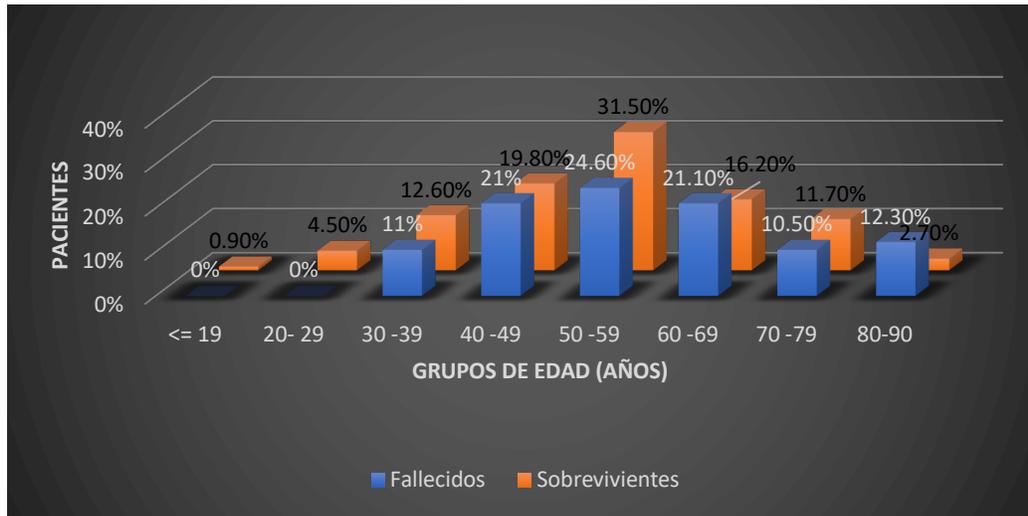


Fuente: Expediente clínico

Se revisaron las muertes ocurridas por grupo de edad se observó que el grupo con mayor número de muerte se encontró entre los 50 y 59 años de edad (24.60%), siguiendo en

orden de frecuencia el grupo de 60 y 69 años (21.10%) como se puede observar en la fig.5

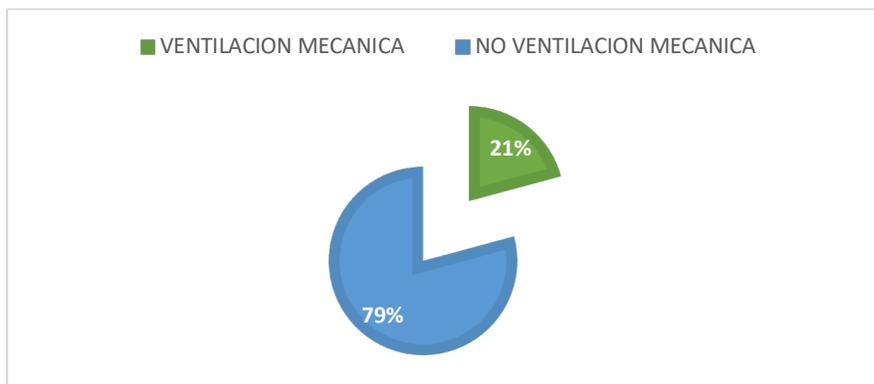
Fig. 5 Muerte por grupos de edad de pacientes con COVID-19 en el Hospital General de Pachuca durante el periodo de marzo 2020 a marzo 2022



Fuente: Expediente clínico

El número de pacientes que requirieron manejo con ventilación mecánica fue de 21% versus 79% que no fueron tratados con ventilación mecánica

Fig. 6 Pacientes que fueron manejado con ventilación mecánica por COVID-19 en el hospital general de Pachuca durante el periodo de marzo 2020 a marzo 2022



Fuente: Expediente clínico

Se realizaron las pruebas para buscar la asociación de los biomarcadores con muerte, los leucocitos con valores aumentos al ingreso del paciente mostraron significancia estadística para presentar muerte (t-student: 13.23; IC95%: 2.265-5.44; p=0.000), los neutrófilos también fueron significativos (t-student: 10.156; IC95%;2.138-5.096, p= 0.000), DHL fue estadísticamente significativa (t-student: 2.177, IC95%; 56.381- 468.847 p=0.012), la urea (t-student: 33.37,9IC95%;27.543-59.270 p= 0.000) y el BUN (t-student: 29.148, IC95%:11.515-26.149 p=0.000), cuadro 2

Cuadro 2 Biomarcadores en pacientes que sobrevivieron y fallecieron con COVID-19 del Hospital General de Pachuca durante el periodo de marzo 2020 a marzo 2022

	Muerte y sobreviviente	Media	IC 95%		P	
			t.- studen	Inferior superior		
Leucocitos	Fallecido	13.25	13.23	2.265	5.44	0.000
	Sobreviviente	9.39				
Linfocitos	Fallecido	1.31	0.085	-0.420	0.438	0.965
	Sobreviviente	1.30				
Neutrófilos	Fallecido	11.47	10.156	2.138	5.096	0.000
	Sobreviviente	7.85				
Plaquetas	Fallecido	256.43	2.602	-15.407	62.230	0.235
	Sobreviviente	233.02				
Eosinófilos	Fallecido	0.071	3.962	-3.375	1.100	0.317
	Sobreviviente	1.208				
Ratio N/L	Fallecido	7.98	0.283	-3.491	2.695	0.799
	Sobreviviente	8.385				
PCR	Fallecido	19.64	5.044	-8.308	8.369	0.994
	Sobreviviente	19.61				
Ferritina	Fallecido	1310.47	1.920	-97.021	787.036	0.125
	Sobreviviente	965.46				
ALT	Fallecido	38.48	2.258	-18.435	2.367	0.129
	Sobreviviente	46.51				
AST	Fallecido	62.715	5.044	-8308	8.369	0.994
	Sobreviviente	47.65				
Bilirrubina total	Fallecido	0.768	1.920	-0.081	0.186	0.442
	Sobreviviente	0.715				

DHL	Fallecido	952.515	2.177	56.381	468.847	0.012
	Sobreviviente	689.900				
Creatinina	Fallecido	2.394	16.676	0.309	2.061	0.008
	Sobreviviente	1.208				
Urea	Fallecido	86.87	33.379	27.543	59.270	0.000
	Sobreviviente	43.46				
BUN	Fallecido	38.63	29.148	11.515	26.149	0.000
	Sobreviviente	19.800				
Lactato	Fallecido	2.42	3.32	-0.485	0.122	0.240
	Sobreviviente	2.60				
TP	Fallecido	13.726	9.623	-0.816	0.110	0.134
	Sobreviviente	14.079				
Dímero D	Fallecido	1208.719	0.044	-	622.149	0.965
	Sobreviviente	1107.495				

Fuente: Expediente clínico

El análisis mostró que ninguno de los biomarcadores tomados al ingreso del paciente con COVID-19 se asoció al manejo con ventilación mecánica como se muestra en el cuadro 3

Cuadro 3 Biomarcadores en pacientes que fueron manejados con y sin ventilación mecánica con COVID-19 en el Hospital General de Pachuca, durante el periodo de marzo 2020 a marzo del 2022

	Ventilación mecánica	Media	IC 95%		P	
			t.- student	Inferior superior		
Leucocitos	Ventilación mecánica	9.923	0.988	-2.954	0.98488	0.325
	Sin ventilación mecánica	10.908				
Linfocitos	Ventilación mecánica	1.160	1.844	-0.692	0.306	0.447
	Sin ventilación mecánica	1.353				
Neutrófilos	Ventilación mecánica	8.252				

	Sin ventilación mecánica	9.305				
Plaquetas	Ventilación mecánica	230.600	1.517	-58.504	32.306	0.570
	Sin ventilación mecánica	243.699				
Eosinófilos	Ventilación mecánica	1.886	3.906	-1.265	3.953	0.311
	Sin ventilación mecánica	0.542				
Ratio N/L	Ventilación mecánica	7.362	0.246	-4.725	2.481	0.540
	Sin ventilación mecánica	8.484				
PCR	Ventilación mecánica	13.900	4.695	-16.893	2.422	0.141
	Sin ventilación mecánica	21.153				
Ferritina	Ventilación mecánica	1057.657	0.115	-550.394	487.577	0.905
	Sin ventilación mecánica	1089.065				
ALT	Ventilación mecánica	40.131	0.167	-16.814	7.566	0.455
	Sin ventilación mecánica	44.755				
AST	Ventilación mecánica	54.831	0.223	-16.192	21.417	0.784
	Sin ventilación mecánica	52.218				
Bilirrubina total	Ventilación mecánica	0.763	0.137	-0.119	0.194	0.639
	Sin ventilación mecánica	0.725				
DHL	Ventilación mecánica	815.942	0.176	-198.203	291.526	0.707

	Sin ventilación mecánica	769.281				
Creatinina	Ventilación mecánica	2.126	8.134	-0.386	1.689	0.217
	Sin ventilación mecánica	1.475				
Urea	Ventilación mecánica	51.194	0.548	-28.852	11.164	0.384
	Sin ventilación mecánica	60.038				
BUN	Ventilación mecánica	22.837	0.710	-13.382	4.911	0.362
	Sin ventilación mecánica	27.072				
Lactato	Ventilación mecánica	2.40	0.015	-0.529	0.180	0.333
	Sin ventilación mecánica	2.577				
TP	Ventilación mecánica	13.514	4.873	-1.099	-0.025	0.040
	Sin ventilación mecánica	14.076				
Dímero D	Ventilación mecánica	996.00	2.059	-791.147	422.710	0.550
	Sin ventilación mecánica	1180.218				

Fuente: Expediente clínico

Se calculo OR y Ji cuadrada para el biomarcador Dímero D no mostro significancia estadística como se muestra en el cuadro 4

Cuadro 4 Dímero D y muerte en pacientes con COVID-19 en el Hospital General Pachuca durante el periodo de marzo 2020 a marzo 2023

	Dímero D		OR	IC95%		Ji cuadrada	P
	≤500ng/dl	>500ng/dl		Inferior superior			
	No.	No.					
Muerte	15/54	42/114	0.659	0.325	2.337	1.343	0.247
Sobrevivientes	39/54	72/114					

Fuente: Expediente clínico

El dímero D elevado tampoco fue significativo en pacientes con ventilación mecánica

Cuadro 5 Dímero D y ventilación mecánica en pacientes con COVID-19 en el Hospital General Pachuca durante el periodo de marzo 2020 a marzo 2023

	Dímero D		OR	IC95%		Ji cuadrada	P
	≤500ng/dl	>500ng/dl		Inferior superior			
	No.	No.					
Ventilación mecánica	8/54	27/114	0.560	0.236	1.332	1.748	0.186

Fuente. Expediente clínico

XII. DISCUSION

Se evaluaron 168 expedientes clínicos que cumplieron con los criterios de selección, Maenza, C. E. (2022),²⁹ realizó un estudio con 314 pacientes; la mediana de edad fue 53 años (40-60); varones 56,2%; y mortalidad 67,9%. Estos datos muy similares a los que encontramos en el estudio, edad promedio de 55.11 años, predominó el sexo masculino y la mortalidad, fue menor, pero algunos otros autores reportan mortalidad que puede variar 12,9% y 61,5%.^{18,19,20}

Hablando de los biomarcadores séricos que puedan guiarnos a la clasificación de la gravedad, y el pronóstico de la enfermedad por COVID-19, se han investigado múltiples parámetros,⁹ Pál, K (2022).²⁵ Encontró que la creatinina ($p = 0,031$, corte = 0,83 mg/dL), urea ($p = 0,0002$, corte = 55,85 mg/dL), AST ($p = 0,0209$, corte = 44,15 U/L), INR ($p = 0,0055$, corte = 1,075), WBC ($p = 0,0223$, corte = $11,68 \times 10^9/L$) y pH ($p = 0,0055$, corte = 7,455) se asociaron a la gravedad de la enfermedad, en nuestros resultados encontramos a la urea como biomarcador asociado a la muerte en pacientes con COVID-19, La ferritina sérica no fue estadísticamente significativa pero para Chen y colaboradores²⁶ de 99 pacientes estudiados 63 tenían ferritina sérica muy por encima del rango normal.

Bandera D, et al (2020)²⁷ refiere que los leucocitos que muestran un discreto incremento y leucocitos que se mantienen en límite se asociaban a la morbilidad, y la mortalidad en pacientes con SARS-CoV-2 como también el índice de neutrófilos/linfocitos, leucocitosis y linfopenia.³⁴ González López, V. I. (2022).³³ refiere que el índice neutrófilos/linfocitos, leucocitosis y linfopenia se asociaron significativamente con la mortalidad ($p < 0.05$), lo cual pudimos corroborar en este estudio los leucocitos por arriba de parámetros normales se asociaron al fallecimiento del paciente,

La DHL es otro biomarcador que se correlaciona con ventilación mecánica, Guerrero H, et al (2021)¹¹ demostró que los niveles de DHL tienen correlación directa con los días de estancia en la UCI y los días de ventilación mecánica invasiva con significancia estadística ($p = 0.001$, $p = 0.033$ respectivamente) y, Sirvent JM, (2020)²⁸ incluyó en su estudio a un total de 168 pacientes, todos ellos estuvieron intubados y con ventilación mecánica invasiva La proteína C reactiva (PCR), el lactato deshidrogenasa (LDH) y la

troponina T cardiaca hipersensible (troponina-T_{hs}) fueron significativamente más altas en los pacientes que fallecieron respecto de los supervivientes ($p=0.002$, $p=0.000$, $p=0.006$ respectivamente), diferimos con estos autores ninguno de los biomarcadores se asoció al uso de ventilador.

Se han demostrado alteraciones de la coagulación en pacientes con infección grave y uno de los parámetros que se encuentra alterado en los enfermos con infección por COVID-19 es el Dímero D.¹¹ Hodges, G (2020).³⁷En su estudio de biomarcadores y mortalidad, encontró que el dímero D elevado fue significativamente mayor, 31.8% de riesgo, en comparación con 17.5% para aquellos con dímero D normal. Lo cual no fue demostrado en este estudio el Dímero D no fue significativo para mortalidad, ni en pacientes con ventilación mecánica

XIII. CONCLUSIONES

La población estudiada se encontraba con un promedio de edad de 55.11 años, el sexo masculino fue el más afectado, con un porcentaje alto de pacientes desempleados, y en su mayoría eran casados.

La mortalidad observada se encontró dentro de los valores de referencia de la literatura

Los biomarcadores significativos para mortalidad fueron: valores aumentados de leucocitos, valores aumentados de neutrófilos, DHL, urea y BUN elevados.

Ninguno de los biomarcadores mostró estadísticamente significancia con el manejo de ventilación mecánica

XIV. RECOMENDACIONES

Se recomienda tamaño de muestra más grandes ya que el tamaño muestral fue relativamente pequeño lo cual puede suponer la pérdida de significancia en algunos de los parámetros séricos.

En los pacientes con sospecha de infección por COVID, atendidos en urgencias, los resultados de los primeros biomarcadores de rutina junto con algunos datos clínicos pueden ser una ayuda sencilla y eficaz para descartar una mala evolución, o para asignar recursos escasos como unidades de alta vigilancia.

XV. REFERENCIAS

1. OMS. Noticias ONU. Retos de salud urgentes para la próxima década. Ginebra: OMS; 13 enero 2020. Disponible en: <https://news.un.org/es/story/2020/01/146787>
2. Torres M., Caracas N., Peña B., et al, Coronavirus infection in patients with diabetes, Departamento de Endocrinología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México, México, Arch Cardiol Mex. 2020;90(Supl):67-76
3. Pareja J., Anicama, S, Perez P., Importance of the implementation of the chest tomography to contribute to the early diagnosis and timely triage of patients with COVID-19 in Peruvian hospitals, Acta Med Peru. 2020;37(2):239-41.
4. Richardson J., Vergara S., Salcedo J., Imagenological Findings and Correlation with the Degree of Severity of COVID-19, Rev. Colomb. Radiol. 2020; 31(1): 5269-76.
5. Molina M., Secuelas y consecuencias de la COVID-19, Universidad de Barcelona, España, 2020, 13 (2): 71-77
6. Sáenz O, Rubio A, Yomayusa N, et al. Coagulopathy in SARS-CoV-2 (COVID-19) virus infection: From pathophysiological mechanisms to diagnosis and treatment. Acta Colombiana de Cuidado Intensivo. 2022;22(1):44–54.
7. Jiménez R., Montiel S, Neme Y, Anticoagulation strategies in patients with COVID-19. Rev Hematol Mex. 2020; 21 (4): 210-224.
8. González A, Peña A, Rojas M, et al. Fisiología de la hemostasia y su alteración por la coagulopatía en COVID-19. Rev. Fac. Med. (Méx.) 2020; 63(5): 45-57.
9. Pascual N, Monge I, Granero I, et al. Potenciales biomarcadores predictores de mortalidad en pacientes COVID-19 en el Servicio de Urgencias [Potential biomarkers predictors of mortality in COVID-19 patients in the Emergency Department]. Rev Esp Quimioter. 2020;33(4):267-273
10. Tascón J, Orozco J, et al. Manifestaciones musculares y articulares en la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19); REV CLÍN MED FAM 2021; 14 (2): 120-121

11. Guerrero H, Gómez M, Hernández A, et al. De lo complejo a lo simple... deshidrogenasa láctica como marcador de severidad en pacientes con infección por SARS-CoV-2. *Med. crít. (Col. Mex. Med. Crít.)*; 2021; 35(6): 319-328
12. Castillo C, Castillo Y, Chávez A, et al, Dímero D como factor pronóstico de gravedad en pacientes COVID-19. *Rev. Cuerpo Med. HNAAA*. 2020; 13(4): 459-460.
13. Ávila D, García D, Salazar G, et al. Ventilación mecánica en pacientes con SARS - CoV-2: estado del arte. *Rev. colomb. anestesiología*. 2022; 50(2): e300
14. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance- United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:759-765.
15. De Tomás, J. F. A. Coronavirus covid-19; patogenia, prevención y tratamiento. *LEIOA, BIZKAIA, PAIS VASCO, SALUSPLAY*. 2020
16. Solano M., Coronado A., Velásquez A., Risk factors associated with mortality in patients with COVID-19, in the state of Oaxaca. Oaxaca. Oaxaca. *Avan C Salud Med* 2020; 7 (4):99-110.
17. INFORME INTEGRAL DE COVID-19 EN MEXICO número 08-2022/07 de septiembre de 2022.
18. Qian, Z.; Lu, S.; Luo, X.; Chen, Y.; Liu, L. Mortality and Clinical Interventions in Critically Ill Patient with Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Med.* 2021, 8, 635560.
19. Chaddha, U.; Kaul, V.; Agrawal, A. What Is the True Mortality in the Critically Ill Patients with COVID-19? *Indian J. Crit. Care Med.* 2020, 24, 383–384.
20. Taxbro, K.; Granath, A.; Sunnergren, O.; Seifert, S.; Jakubczyk, M.N.; Persson, M.; Hammar skjöld, A.; Alkemark, C.; Hammar skjöld, F.; R JL COVID-19 Research Group. Low Mortality Rates among Critically Ill Adults with COVID-19 at Three Non-Academic Intensive Care Units in South Sweden. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2021, 65, 1457–1465.

21. Moisa, E.; Corneci, D.; Negoita, S.; Filimon, C.R.; Serbu, A.; Negutu, M.I.; Grintescu, I.M. Dynamic Changes of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Systemic Inflammation Index, and Derived Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Independently Predict Invasive Mechanical Ventilation Need and Death in Critically Ill COVID-19 Patients. *Biomedicines* 2021, 9, 1656.
22. Muhammad, S.; Fischer, I.; Naderi, S.; Faghih Jouibari, M.; Abdolreza, S.; Karimialavijeh, E.; Aslzadeh, S.; Mashayekhi, M.; Zojaji, M.; Kahlert, U.D.; et al. Systemic Inflammatory Index Is a Novel Predictor of Intubation Requirement and Mortality after SARS-CoV-2 Infection. *Pathogens* 2021, 10, 58.
23. Seyit, M.; Avci, E.; Nar, R.; Senol, H.; Yilmaz, A.; Ozen, M.; Oskay, A.; Aybek, H. Neutrophil to Lymphocyte Ratio, Lymphocyte to Monocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio to Predict the Severity of COVID-19. *Am. J. Emerg. Med.* 2021, 40, 110–114.
24. Dávila-Collado, R.; Jarquín-Durán, O.; Solís-Vallejo, A.; Nguyen, M.A.; Espinoza, J.L. Elevated Monocyte to Lymphocyte Ratio and Increased Mortality among Patients with Chronic Kidney Disease Hospitalized for COVID-19. *JPM* 2021, 11, 224.
25. Pál, K.; Molnar, A.A.; Huțanu, A.; Szederjesi, J.; Branea, I.; Timár, Á.; Dobreanu, M. Inflammatory Biomarkers Associated with In-Hospital Mortality in Critical COVID-19 Patients. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 10423.
26. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395:507–513
27. Bandera D, Morandera H, Valdés L, et al, COVID-19 morbidity: analysis of epidemiological, clinical and diagnostic aspects, *Revista Cubana de Medicina Tropical.* 2020;72(3): e574

28. Sirvent, J. M., Baro, A., Morales, M., Sebastian, P. y Saiz, X. Biomarcadores predictivos de mortalidad en pacientes críticos con COVID-19. *Medicina Intensiva*, 2022; 46(2), 94.
29. Maenza, C. E. Interleucina 6, Proteína C Reactiva y Procalcitonina séricas como biomarcadores predictivos de mortalidad en pacientes críticos con COVID-19. (tesis de posgrado) Hospital Escuela "Eva Perón". UNR. San Martín 1645. (2152) Granadero Baigorria (Gran Rosario). Santa Fe. Argentina. 2022
30. Ruiz, A. H., Bedoya-Urbe, A., Madrid-Mesa, C., Ceballos-Santa, I., Rendon-Gómez, J., Rendón-Morales, K., & Lozada-Graciano, L. Características clínicas y factores asociados a la mortalidad de pacientes hospitalizados en una UCI por COVID-19. *Acta Médica Colombiana*, 2023;48(2).
31. Álvarez-Maldonado, P., Hernández-Ríos, G., Ambríz-Mondragón, J. C., Gordillo-Mena, J. A., Morales-Serrano, D. F., Reding-Bernal, A., & Hernández-Solis, A. Características y mortalidad en pacientes mexicanos con COVID-19 y ventilación mecánica. *Gaceta médica de México*, 2021;157(1), 103-107.
32. Luz Rosales-López, S., Fernández-Hernández, P., Alicia Hernández-González, M., Eduardo Solorio-Meza, S., González-Carrillo, P. L., & Guardado-Mendoza, R. Delta del índice neutrófilo linfocito y mortalidad en infección COVID-19. *Revista Médica del IMSS*, 2022; 60(6).
33. González López, V. I. Marcadores bioquímicos como predictores de mal pronóstico en pacientes diagnosticados con COVID-19. (Tesis de posgrado) Universidad de Chile 2022
34. Sánchez-Sánchez, P. I., Seefoo-Jarquín, P., de la Luz León-Vázquez, M., Castillo-de la Peña, E., & Cuatrecasas-Xochihua, D. Biomarcadores y mortalidad por SARS-CoV-2 en pacientes del servicio de urgencias respiratorias. *Rev de Educ Investig Emer*, 2021;3(2) 52.
35. Yan g, B.; Chang, X.; Huang, J.; Pan, W.; Si, Z.; Zhang, C.; Li, H. The Role of IL-6/Lymphocyte Ratio in the Peripheral Blood of Severe Patients with COVID-19. *Int. Immunopharmacol.* 2021, 97, 107569.

36. Rahman, T., Al-Ishaq, F. A., Al-Mohannadi, F. S., Mubarak, R. S., Al-Hitmi, M. H., Islam, K. R., ... & Chowdhury, M. E. Mortality prediction utilizing blood biomarkers to predict the severity of COVID-19 using machine learning technique. *Diagnostics*,2021; 11(9), 1582.
37. Hodges, G., Pallisgaard, J., Olsen, A. M. S., McGettigan, P., Andersen, M., Krogager, M., ... & Bang, C. N. (2020). Association between biomarkers and COVID-19 severity and mortality: a nationwide Danish cohort study. *BMJ open*, 2020;10(12), e041295.
38. Mejía-Vilet, J. M., Córdova-Sánchez, B. M., Fernández-Camargo, et al. Puntaje de riesgo para predecir el ingreso a una unidad de cuidados intensivos en pacientes con Covid-19: puntaje ABC-GOALS. *Salud Pública de México*,2021;63(1), 1-12.
39. Real Academia de la lengua Española: Diccionario de la lengua española, 23.^a ed., [versión 23.6 en línea]. [13 de octubre 2023]. Recuperado a partir de: <https://dle.rae.es>.
40. Provan, D., Baglin, T., Dokal, I., & De Vos, J. Manual de hematología clínica. Elsevier Health Sciences. 2017
41. Sociedade brasileira de análises clínicas. Alterações laboratoriais em pacientes com Covid-19. Disponible en: <<https://www.sbac.org.br/blog/2020/03/26/alteracoes-laboratoriais-em-pacientes-com-covid19/>>. 2021.
42. Ruiz Sagastume, C. R. Marcadores inflamatorio y severidad del COVID-19 (Doctoral dissertation, Universidad de San Carlos de Guatemala, Centro Universitario de Oriente). 2021

XVI. ANEXOS

ANEXO 1



Secretaría de Salud de Hidalgo
Hospital General de Pachuca
Subdirección de Enseñanza, Capacitación e Investigación
Departamento de Investigación



Biomarcadores predictores de mortalidad en pacientes con COVID-19 del Hospital General Pachuca durante el periodo de marzo 2020 a marzo 2022

Consentimiento informado

Representante legal _____

_____ declaro que he sido informado e invitado a participar en una investigación denominada “Biomarcadores predictores de mortalidad en pacientes con COVID-19 del Hospital General Pachuca durante el periodo de marzo 2020 a marzo 2022”, éste es un proyecto de investigación científica que cuenta con el respaldo y financiamiento de Servicio de Urgencias Médicas del Hospital General de Pachuca. Entiendo que este estudio busca conocer los biomarcadores predictores de mortalidad en pacientes con COVID-19 y sé que mi participación se llevará a cabo en autorizar la utilización de los datos contenidos en el expediente clínico generado durante la hospitalización del paciente con COVID-19. Me han explicado que la información registrada será confidencial, y que los nombres de los participantes serán asociados a un número de serie, esto significa que las respuestas no podrán ser conocidas por otras personas ni tampoco ser identificadas en la fase de publicación de resultados. Estoy en conocimiento que los datos no me serán entregados y que no habrá retribución por la participación en este estudio, sé que esta información podrá beneficiar de manera indirecta y por lo tanto tiene un beneficio para la sociedad dada la investigación que se está llevando a cabo. Asimismo, sé que puedo negar la participación o retirarme en cualquier etapa de la investigación, sin expresión de causa

ni consecuencias negativas para mí. Sí. Acepto voluntariamente participar en este estudio y he recibido una copia del presente documento. Si tiene alguna pregunta durante cualquier etapa del estudio puede comunicarse con Dr. Marco Antonio Castillo Cabrera tel: 7715667249, Comité de Ética en investigación, Dra. Maricela Soto Ríos. Tel 771134649

Nombre y firma del participante:

Teléfono

Nombre y firma del investigador responsable

Teléfono

Nombre y firma testigo 1

Teléfono:

Nombre y firma testigo 2

Teléfono: