

UNIVERSIDAD JUAREZ AUTONOMA DE TABASCO

División Académica de Ciencias de la Salud



**“POTENCIALES BIOMARCADORES COMO FACTOR
PRONOSTICO DE MORTALIDAD EN PACIENTES COVID 19
EN EL HGZ No. 46 IMSS TABASCO”**

Tesis para obtener el diploma de la:

Especialidad en Medicina Familiar

Presenta:

CHRISTEL GARCÍA PERALTA

Director (es):

QFB-EHDL IVÁN DE JESÚS SÁNCHEZ YEDRA

M. EN C. ROSARIO ZAPATA VÁZQUEZ

M. ESP. IBIS DE LA CRUZ HERNÁNDEZ

Villahermosa, Tabasco.

Febrero 2022.



Oficio de Autorización de impresión de Tesis



UNIVERSIDAD JUÁREZ
AUTÓNOMA DE TABASCO

ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE™



División
Académica
de Ciencias de
la Salud



Dirección

Of. No. 0924/DACS/JAEP
16 de diciembre de 2021

ASUNTO: Autorización impresión de tesis

C. Christel García Peralta
Especialidad en Medicina Familiar
Presente

Comunico a Usted, que ha sido autorizada por el Comité Sinodal, integrado por los profesores investigadores Dr. Ricardo González Anoya, Dra. Jorda Aleiria Albarran Melzer, Dra. Tamara Guadalupe Calvo Martínez, Dr. Nicomedes De La Cruz Damas, Dra. Guadalupe Paz Martínez, impresión de la tesis titulada: **"Potenciales biomarcadores como factor pronóstico de mortalidad en pacientes COVID 19 en el HGZ No. 46 IMSS Tabasco"**, para sustento de su trabajo recepcional de la Especialidad en Medicina Familiar, donde fungen como Directores de Tesis el QFB-EHDL Iván de Jesús Sánchez Yedra y la Dra. Rosario Zapata Vázquez.

Atentamente

Dra. Mirián Carolina Martínez López
Directora

DACS
DIRECCIÓN

C.c.p.- QFB-EHDL Iván de Jesús Sánchez Yedra.- Director de Tesis
C.c.p.- la Dra. Rosario Zapata Vázquez.- Director de Tesis
C.c.p.- Dr. Ricardo González Anoya.- Sinodal
C.c.p.- Dra. Jorda Aleiria Albarran Melzer.- Sinodal
C.c.p.- Dra. Tamara Guadalupe Calvo Martínez.- sinodal
C.c.p.- Dr. Nicomedes De La Cruz Damas.- Sinodal
c.c.p.- Dra. Guadalupe Paz Martínez.- sinodal



C.c.p.- Archivo
DC/MCML/MCE/XME/mgcc*

Miembro CUMEX desde 2008
Consortio de
Universidades
Mexicanas
UNA ALIANZA DE CALIDAD POR LA EDUCACIÓN SUPERIOR

Av. Crnel. Gregorio Méndez Magaña, No. 2838-A,
Col. Tamulté de las Barrancas,
C.P. 86150, Villahermosa, Centro, Tabasco
Tel.: (993) 3581500 Ext. 6314, e-mail: posgrado.dacs@ujat.mx

www.dacs.ujat.mx

DIFUSION DACS

DIFUSION DACS OFICIAL

@DACSDIFUSION



Acta de Revisión de Tesis



**UNIVERSIDAD JUÁREZ
AUTÓNOMA DE TABASCO**

"ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE"



División
Académica
de Ciencias de
la Salud

Jefatura del
Área de Estudios
de Posgrado



ACTA DE REVISIÓN DE TESIS

En la ciudad de Villahermosa Tabasco, siendo las 13:00 horas del día 17 del mes de diciembre de 2021 se reunieron los miembros del Comité Sinodal (Art. 71 Núm. III Reglamento General de Estudios de Posgrado vigente) de la División Académica de Ciencias de la Salud para examinar la tesis de grado titulada:

"Potenciales biomarcadores como factor pronóstico de mortalidad en pacientes COVID 19 en el HGZ No. 46 IMSS Tabasco"

Presentada por el alumno (a):

García	Peralta	Christel
Apellido Paterno	Materno	Nombre (s)

Con Matricula

1	9	1	E	7	0	0	2	3
---	---	---	---	---	---	---	---	---

Aspirante al Diploma de:

Especialidad en Medicina Familiar.

Después de intercambiar opiniones los miembros de la Comisión manifestaron **SU APROBACIÓN DE LA TESIS** en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias vigentes.

COMITÉ SINODAL

QFB-EHDL Iván de Jesús Sánchez Pedra
Dra. Rosario Zapata Vázquez
Directores de Tesis

Dr. Ricardo González Anoya

Dra. Jorda Aleiria Albarran Melzer

Dra. Támara Guadalupe Calvo Martínez

Dr. Nicomedes De La Cruz Damas

Dra. Guadalupe Paz Martínez



Carta de Cede derechos

Carta de Cesión de Derechos

En la ciudad de Villahermosa Tabasco el día 13 del mes de diciembre del año 2021, el que suscribe, Christel García Peralta, alumna del programa de la especialidad en Medicina Familiar, con número de matrícula 191E70023 adscrito a la División Académica de Ciencias de la Salud, manifiesta que es autor intelectual del trabajo de tesis titulada: **“Potenciales biomarcadores como factor pronóstico de mortalidad en pacientes COVID 19 en el HGZ No. 46 IMSS Tabasco”**, bajo la Dirección del QFB-EHDL Iván de Jesús Sánchez Yedra y la M.C.S.P. Rosario Zapata Vázquez Conforme al Reglamento del Sistema Bibliotecario Capítulo VI Artículo 31. El alumno cede los derechos del trabajo a la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco para su difusión con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficos o datos del trabajo sin permiso expreso del autor y/o director del trabajo, el que puede ser obtenido a la dirección: chris-9004@hotmail.com. Si el permiso se otorga el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

Christel García Peralta

Nombre y Firma

DIVISIÓN ACADÉMICA DE
CIENCIAS DE LA SALUD



Sello



DEDICATORIAS

Esta tesis la dedico a mis padres quienes me han apoyado incondicionalmente a lo largo de este camino, ya que son mi pilar fundamental, me han dado todo lo que soy como persona, mis valores, mis principios, mi perseverancia y mi empeño.



AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por bendecir mi vida, por guiarme a lo largo de mi existencia, ser el apoyo y fortaleza en aquellos momentos de dificultad y de debilidad.

Gracias a mis padres por ser los principales promotores de mis sueños, gracias a ellos por cada día confiar y creer en mí y en mis expectativas, por los consejos, valores y principios que me han inculcado. A mi hermano por su cariño y apoyo incondicional, durante todo este proceso, por estar conmigo en todo momento gracias. A toda mi familia porque con sus oraciones, consejos y palabras de aliento hicieron de mí una mejor persona y de una u otra forma me acompañan en todos mis sueños y metas.

Así mismo, quiero agradecer a mis asesores de tesis la Dra. Rosario Zapata y el QFB Iván Sánchez por la dedicación y el apoyo brindado en este trabajo, por su capacidad para guiar mis ideas no solamente en el desarrollo de esta tesis, sino también en mi formación como investigador. Las ideas propias, siempre enmarcadas en su orientación y rigurosidad, han sido la clave del buen trabajo que hemos realizado juntos, el cual no se puede concebir sin su siempre oportuna participación. Le agradezco también el haberme facilitado siempre los medios suficientes para llevar a cabo todas las actividades propuestas durante el desarrollo de esta tesis. Muchas gracias.

Gracias a todos!!!!

Índice

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS	xxvi
ABREVIATURAS.....	xxviii
GLOSARIO.....	xxx
RESUMEN.....	xxxii
ABSTRACT	xxxiii
1. INTRODUCCIÓN.....	xxxv
2. MARCO TEÓRICO.....	xxxvi
2.1. La Enfermedad COVID 19	xxxvi
2.2. Fisiopatología.....	xxxvi
2.3 Respuesta inflamatoria en COVID 19	xxxvii
2-4 Cuadro clínico	xxxviii
2-5 Diagnóstico: Biomarcadores	xxxviii
2-6 Epidemiología.....	xli
2.7. Marco referencial.....	xliii
3, PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	xlviii
4- JUSTIFICACION.....	xlix
5. OBJETIVOS	li
5.1 Objetivo general.....	li
5.2 Objetivos específicos	li
6. HIPOTESIS	lii
6.1 Hipótesis nula (Ha)	lii
6.2 Hipótesis de alternativa (Ho).....	lii
7. MATERIAL Y METODOS	liii
7.1 Diseño:.....	liii
7.2 Población:.....	liii
7.3 Tiempo:.....	liii
7.4 Tipo de muestra y tamaño de la muestra:.....	liii
7.5 Criterios de selección.....	liii
7.5.1 Criterios de inclusión.....	liii
7.5.2 Criterios de exclusión.....	liii
7.5.3 Criterios de eliminación.....	liv
7.6 Variables.....	liv



7.6.1 Variable dependiente	liv
7.6.2 Variable independiente	liv
7.7 Operacionalización de variables	liv
7.8 Técnicas e instrumento de recolección de datos	lvii
7.9 Procesamientos y análisis de datos.....	lvii
7.10. Consideraciones éticas.....	lx
10. CONCLUSION	lxxiii
11.- PERSPECTIVAS.....	lxxiv
12. BIBLIOGRAFIA	lxxv
13.- ANEXOS	lxxxii
10.1 Anexo I. Cronograma de Actividades.....	lxxxii
10.3 Anexo III. Instrumento de recolección de datos	lxxxiv
10.4 Anexo IV. Carta de no Inconveniente	lxxxv



INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

- Tabla 1. Frecuencias y porcentajes de los datos demograficos (sexo) en biomarcadores factor pronóstico de mortalidad en pacientes de COVID-19, de julio 2020 a marzo del 2021 en el HGZ 46 IMSS, Tabasco.
- Tabla 2. Frecuencias y porcentajes de los datos demograficos (edad) en biomarcadores factor pronóstico de mortalidad en pacientes de COVID-19, de julio 2020 a marzo del 2021 en el HGZ 46 IMSS, Tabasco.
- Tabla 3. Frecuencias y porcentajes de los antecedentes personales en biomarcadores factor pronóstico de mortalidad en pacientes de COVID-19, de julio 2020 a marzo del 2021 en el HGZ 46 IMSS, Tabasco.
- Tabla 4. Tabla Frecuencias y porcentajes de la sintomatología en biomarcadores factor pronóstico de mortalidad en pacientes de COVID-19, de julio 2020 a marzo del 2021 en el HGZ 46 IMSS, Tabasco.
- Tabla 5. Frecuencias y porcentajes del algoritmo Interno para la Atención del COVID-19 IMSS (escalas clínicas de gravedad CURB65) en biomarcadores factor pronóstico de mortalidad en pacientes de COVID-19, de julio 2020 a marzo del 2021 en el HGZ 46 IMSS, Tabasco.
- Tabla 6. Frecuencias y porcentajes de PCR COVID en biomarcadores factor pronóstico de mortalidad en pacientes de COVID-19, de julio 2020 a marzo del 2021 en el HGZ 46 IMSS, Tabasco.
- Tabla 6. Área bajo la curva de los factores pronósticos y capacidad predictora de mortalidad a 30 días de las biomarcadores



séricos y sus puntos de corte como factor pronóstico de mortalidad en pacientes de COVID-19, de julio 2020 a marzo del 2021 en el HGZ 46 IMSS, Tabasco.

FIGURA. Figura 1. Curva ROC de los factores predictores de mortalidad con signficancia estaidtica a 30 días como factor pronóstico de mortalidad en pacientes de COVID-19, de julio 2020 a marzo del 2021 en el HGZ 46 IMSS, Tabasco.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.



ABREVIATURAS

ALT: Alanino Transaminasa

ASC: Proteína tipo partícula Asociada a la Apoptosis.

AST: Aspartato Transaminasa

CCL: Ligando de Quimiocinas tipo CC

CDC: Centro para la Prevención y Control de Enfermedades

CID: Coagulación Intravascular Diseminada.

CURB 65: Escala que estima la gravedad de la Neumonía Adquirida en la Comunidad (Confusión, Urea, Frecuencia Respiratoria, Tensión Arterial y Edad >65).

DAMPs: Patrones Moleculares Asociados a Daño

DD: Dímero D

ESR: Tasa de Sedimentación Eritrocitaria

IFN Gamma: Interferón Gamma

IL-6: Interleucina 6

IL-8: Interleucina 8

IP-10: Proteína Inducida 10

LDH: Lactato Deshidrogenasa

NSS: Número de Seguridad Social

OMS: Organización Mundial de la Salud

PAMPs: Patrones Moleculares Asociados a Patógenos



PCR: Proteína C Reactiva

PCT: Procalcitonina

QSOFA: Escala para pacientes con alto riesgo de mortalidad (Estado mental, Hipotensión y Frecuencia respiratoria)

SARS-CoV-2: Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus tipo 2

SDRA: Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.



GLOSARIO

ALBUMINA	Es una proteína que se encuentra en gran proporción en los linfocitos, siendo la principal proteína de la sangre, y una de las más abundantes en el ser humano. Se sintetiza en el hígado.
ALT	Es una enzima unilocular (citoplasmática) cuya mayor actividad se localiza en el tejido hepático, pero también en los riñones, el corazón, los músculos y el páncreas en cantidades más pequeñas. Cataliza la transferencia de un grupo <u>amino</u> (NH ₂) de la alanina al ácido α -cetoglutárico dando lugar a piruvato y glutamato.
AST	Es una enzima amino-transferasa que se encuentra en varios tejidos del organismo especialmente en el corazón, el hígado y el tejido muscular. La concentración de la AST se eleva en cualquier situación que exista daño hepático y daño pulmonar.
Biomarcadores	Son aquellas moléculas medibles en una muestra biológica de forma objetiva, sistemática y precisa, cuyos niveles se constituyen en indicadores de que un proceso es normal o patológico y sirven para monitorizar la respuesta al tratamiento.
Dímero D	Es el producto final de la degradación de fibrina que sirve como indicador serológico de la activación de la coagulación y del sistema fibrinolítico.
Ferritina	Es una molécula fijadora de hierro que lo almacena para que esté disponible para varias funciones celulares, pero que también es importante en otras funciones de las que destacan la inflamación, y las enfermedades neurodegenerativas y malignas.



IL-6	Es una citosina pleiotrópica que regula múltiples procesos biológicos, promueve la diferenciación y maduración de los linfocitos T y B, estimula la producción de inmunoglobulinas por parte de las células B, inhibe la secreción de citosinas proinflamatorias como el TNF- α y la IL-1.
Linfocitos	Son células del sistema inmunitario. Son un tipo de leucocitos que provienen de la diferenciación linfoide de las células madre hematopoyéticas ubicadas en la médula ósea y que completan su desarrollo en el órgano linfoide primarios y secundarios. Los linfocitos circulan por todo el organismo a través del aparato circulatorio y el sistema linfático.
Mortalidad	Tasa de muertes producidas en una población durante un tiempo dado, en general o por una causa determinada.
PCR	Proteína inespecífica de fase aguda sintetizada por hepatocitos y células del endotelio vascular y su expresión está regulada por citosinas, particularmente por la interleucina 6.
PCT	Es un péptido precursor de la hormona calcitonina altamente sensible de inflamación e infección graves.
Pronóstico	Es el conjunto de datos que posee la ciencia médica sobre la probabilidad de que ocurran determinadas situaciones en el transcurso del tiempo de la historia natural de la enfermedad.



RESUMEN

“POTENCIALES BIOMARCADORES COMO FACTOR PRONOSTICO DE MORTALIDAD EN PACIENTES COVID 19 EN EL HGZ No. 46 IMSS TABASCO”

Antecedentes: En México, desde el inicio de la alerta por SARS-CoV-2 se han reportado más de 226,089 casos positivos. Con el fin de estadificar los pacientes de alto riesgo, es importante realizar la medición de los biomarcadores estas guardan una estrecha relación entre los mecanismos fisiopatológicos, el daño celular y el daño orgánico lo que ayudara a la identificación, el tratamiento y prevención de complicaciones graves. **Objetivo general:** Determinar los biomarcadores (Dímero D, Ferritina, Procalcitonina, IL-6, Proteína C Reactiva, Albúmina, Linfocitos, ALT y AST) como factor pronóstico de mortalidad en pacientes de COVID-19 de julio 2020 a marzo 2021 en el HGZ 46 IMSS, Tabasco. **Material y métodos:** Se desarrolló un estudio en el cual se utilizó un diseño retrospectivo, el cual incluyo a 128 pacientes del HGZ 46 IMSS, Tabasco que cumplieron con los criterios de inclusión. Analizando los datos por medio del software SPSS y PRISMA para calcular las curvas ROC identificando el área bajo la curva (AUC) y el punto de corte. **Resultados:** Se incluyeron 129 pacientes de los cuales la media de los pacientes fallecidos fueron de 6,97 con una DS (10,27) y los vivos con media de 54,56 con DS (13,13) con p menor de 0,001, se obtuvieron como posibles factores pronósticos de mortalidad edad en el rubro de 60-69, el sexo femenino (53%), comorbilidades htas,16.2, DMTIPO 2 6.2%, dislipidemia 10,7%, dentro de los biomarcadores encontramos a la ferritina con un punto de corte de 1,08 con sensibilidad de 59,38 y especificidad de 79,07, la IL-6, proteina c reactiva con un punto de corte de 2,31 con una sensibilidad de 33,2 y especificidad de 54,03, y la albumina, el estudio de dimero d fueron con punto de corte de 0,79 con una p de 0,0339 al igual que los linfocitos totales con p 0,113, tgo y tgp y la curb 65 la cuales el punto de corte feuron 1 con sensibilidad de 90,91 y especificidad de 53,08. **Conclusiones:** Los factores pronósticos encontrados fueron la edad de 60-69 años, sexo femenino, comorbilidad tales como HTAS, DM TIPO 2, dislipidemia y como potenciales biomarcadores predictivos de mortalidad en COVID 19 del HGZ 46 fueron estadísticamente significativos todos los realizados ferritina, IL-6, Dimero D, PCR, albumina, linfocitos totales, TGO, TGP, con p menores de 0.001. como mejores predictores de mortalidad.

Palabras clave: SARS-COV-2, Marcadores de Inflamación, Biomarcadores, Procalcitonina, Ferritina, IL-6, PCR, Dímero D, AST, ALT, Albumina y Linfocitos



ABSTRACT

"POTENTIAL BIOMARKERS AS A PROGNOSTIC FACTOR OF MORTALITY IN COVID 19 PATIENTS IN HGZ No. 46 IMSS TABASCO"

Background: In Mexico, since the beginning of the SARS-CoV-2 alert, more than 226,089 positive cases have been reported. In order to stage high-risk patients, it is important to measure biomarkers that are closely related to pathophysiological mechanisms, cell damage and organ damage, which will help identify, treat and prevent serious complications. **General objective:** To determine biomarkers (D-dimer, Ferritin, Procalcitonin, IL-6, C-Reactive Protein, Albumin, Lymphocytes, ALT and AST) as a prognostic factor for mortality in COVID-19 patients from July 2020 to March 2021 at HGZ 46 IMSS, Tabasco. **Material and methods:** A study was developed in which a retrospective design was used, which included 128 patients from HGZ 46 IMSS, Tabasco who met the inclusion criteria. Analyzing the data using SPSS and PRISMA software to calculate the ROC curves by identifying the area under the curve (AUC) and the cut-off point. **Results:** We included 129 patients of which the mean of the deceased patients were 6.97 with a SD (10.27) and the living with a mean of 54.56 with SD (13.13) with p less than 0.001, were obtained as possible prognostic factors of mortality age in the category of 60-69, the female sex (53%), comorbidities HTAS, 16.2, DM TYPE 2 6.2%, dyslipidemia 10.7%, within biomarkers we found ferritin with a cut-off point of 1.08 with a sensitivity of 59.38 and specificity of 79.07, IL-6, c-reactive protein with a cut-off point of 2.31 with a sensitivity of 33.2 and specificity of 54.03, and albumin, the d-dimer study were with a cut-off point of 0.79 with a p of 0.0339 as well as total lymphocytes with p 0.113, tgo and tgp and curb 65 which cut-off point feuron 1 with sensitivity of 90.91 and specificity of 53.08. **Conclusions:** The prognostic factors found were the age of 60-69 years, female sex, comorbidity such as HT, DM TYPE 2, dyslipidemia and as potential predictive biomarkers of mortality in COVID 19 of HGZ 46 were statistically



significant all those performed ferritin, Il-6, Dimer D, PCR, albumin, total lymphocytes, TGO, TGP, with p less than 0.001. as better predictors of mortality.

Keywords: SARS-COV-2, Markers of Inflammation, Biomarkers, Procalcitonin, Ferritin, IL-6, PCR, D-dimer, AST, ALT, Albumin and Lymphocytes

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.



1. INTRODUCCIÓN

Desde la aparición de la enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2 en Wuhan a finales de 2019, hasta su declaración por la OMS como pandemia a nivel global el 11 de marzo del 2020 se han presentado serios problema en la salud publica debido a su alta morbimortalidad, y con una letalidad de 4.9% a nivel mundial, donde los biomarcadores son características biológicas, bioquímicas y fisiológicas capaces de reconocer procesos patológicos, estos deben ser específicos, sensibles y predictivos, con una buena relevancia clínica y paraclínica, respecto a la enfermedad por SARS-CoV-2 son de gran utilidad puesto que nos orienta a la identificación temprana y efectiva de casos graves, por ende, a la disminución de la mortalidad.

Nuestro estudio tuvo como objetivo el Determinar los biomarcadores (Dímero D, Ferritina, Procalcitonina, IL-6, Proteína C Reactiva, Albúmina, Linfocitos, ALT y AST) como factor pronóstico de mortalidad en pacientes de COVID-19 de julio 2020 a marzo 2021 en el HGZ 46 IMSS, Tabasco. Los cuales fueron determinantes en investigación médica para realizar nuevos algoritmos compilados a las clínicas los biomarcadores considerando de acuerdo a la clasificación y las características individuales de los pacientes la estratificación según el escenario del COVID 19 y nuestro estudio refuerza esta estratificación como potenciales biomarcadores como factores pronósticos de mortalidad en pacientes con COVID 19.



2. MARCO TEÓRICO

2.1. La Enfermedad COVID 19

La enfermedad por coronavirus 2019 se manifestó por primera vez en la ciudad de Wuhan, Hubei, China el 31 de diciembre del mismo año, esta enfermedad se asociaba a una infección de vías respiratorias bajas que no se había presentado antes por lo que informaron al Centro Chino para el Control y Prevención de Enfermedades. Es una enfermedad respiratoria que se manifestó con un síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) la cual se ha propagado rápidamente a todo el mundo hasta transformarse en una pandemia global con más de 14 millones de casos positivos y 597 mil muertes.¹

2.2. Fisiopatología

Inflamasoma y tormenta de citosinas.

Se le llama inflamasoma a una plataforma numérica que se constituye por una proteína sensora y la molécula adaptadora ASC (Apoptosis-Associated Speck-Like Protein) una proteína adaptadora y una proteína efectora, que es una procaspasa-1. Dentro de esta plataforma el más característico es la criopirina, encontrándose en el cromosoma 1, por su colaboración en los procesos inflamatorios y su expresión en las células de la inmunidad innata. Se encuentran involucradas en el reconocimiento de estímulos del tipo patrones moleculares asociados a patógenos o asociados a daño, formando complejos, la procaspasa 1 se convierte en caspasa 1 y esta a su vez en IL-1 y IL-8 en sus formas activas provocando la inflamación. Al activarse la cadena por PAMPs y DAMPs se llevan a cabo procesos pro-inflamatorios y antimicrobianos a través de las respuestas inmunológicas. El principal activador del sistema homeostático que contribuye a la trombosis estimulando el factor IX y X de la cascada de la coagulación es el factor tisular que se genera en los poros de la membrana celular causado por la piroptosis.²



En el endotelio vascular se produce la alteración de las propiedades anticoagulantes y pro-coagulantes por la respuesta inflamatoria dando como resultado un estado protrombótico. En la enfermedad por COVID-19 existe una complicación importante, la Coagulación Intravascular Diseminada (CID), condicionando diversos estados trombóticos en diferentes sitios. Las infecciones virales provocan una reacción inflamatoria asociada a una tormenta de citosinas, desarrollando una respuesta inflamatoria descontrolada liberando citosinas (IL-6, IL-8, IL-1 β , Factor estimulante de colonias de granulocitos, macrófagos y especies reactivas de oxígeno) y quimiocinas (como ligando de quimiocina de motivo CC (CCL2, CCL-5), IFN γ - la proteína inducida 10 (IP-10) y CCL3) por las células efectoras inmunitarias provocando una disfunción en el balance de los mecanismos pro y anticoagulantes, aumentando los niveles del factor VIII y el factor tisular.³

2.3 Respuesta inflamatoria en COVID 19

La respuesta inflamatoria local se produce por la destrucción de las células pulmonares y la infección por el virus, desencadenando la llegada de macrófagos y monocitos los cuales atacan la infección activando la respuesta inmunológica adaptativa de las células T y B resolviendo así el problema. Sin embargo, no siempre sucede de esta manera pudiendo desarrollarse una respuesta inmunológica disfuncional, lo que ocasiona edemas e infiltrados mononucleares intersticiales como opacidades, formación de membranas hialinas lo que da como resultado el SDRA de fase temprana. Siendo rasgos característicos de COVID-19 la alteración de la barrera endotelial, la transmisión de oxígeno alveolo capilar disfuncional y la capacidad de difusión de oxígeno alterada, haciendo vulnerable al pulmón a infecciones secundarias. Como parte de su ciclo de replicación viral induce la muerte de células y tejidos infectados por lo que es llamado virus citopático, asimismo provoca una muerte celular pro-inflamatoria programada por lisis celular seguida de una activación agresiva de la respuesta inflamatoria.^{4, 5}



2-4 Cuadro clínico

En población general el cuadro clínico de la infección por SARSCoV-2 se caracteriza por síntomas como fiebre, tos y fatiga, el tiempo de incubación en promedio va de cinco a seis días hasta 14 días, aunque en casos aislados se ha observado de 21 días, generalmente son casos leves que ameritan manejo ambulatorio y sólo 30% requerirá tratamiento intrahospitalario. Los síntomas comienzan 2 a 14 días (la media es de cinco días) después de la exposición al SARS-CoV-2. Los CDC informan que los pacientes sintomáticos presentan tos, fiebre, escalofríos o mialgias; la presencia de disnea es variable, pero es el síntoma más común entre los pacientes que presentan infección que pone en peligro la vida y es altamente prevalente en personas con infección avanzada y grave. Los síntomas menos comunes son rinitis, faringitis, síntomas abdominales (incluso náuseas y diarrea), cefaleas, anosmia y ageusia. Parece ser que 15%-20% de los adultos con COVID-19 requiere hospitalización y entre 3%-5% necesita cuidados intensivos.^{6,7}

2-5 Diagnóstico: Biomarcadores

Los biomarcadores son características biológicas, bioquímicas y fisiológicas capaces de reconocer procesos patológicos, estos deben ser específicos, sensibles y predictivos, con una buena relevancia clínica y paraclínica, respecto a la enfermedad por SARS-CoV-2 son de gran utilidad puesto que nos orienta a la identificación temprana y efectiva de casos graves, por ende, a la disminución de la mortalidad.

El Instituto Mexicano del Seguro social realizó una serie de investigaciones actuales de la COVID 19 en junio del 2020 realizando un algoritmo interno el cual nos daba la pauta para el diagnóstico y tratamiento en la enfermedad por SARS-CoV-2, cuando el paciente se encontraba en una etapa 3 se realizaban los biomarcadores, sin embargo en septiembre del mismo año con los avances en la investigación médica se realiza un nuevo algoritmo que compila de acuerdo a la clínica biomarcadores (PCR, Ferritina, Procalcitonina, IL-6, Dímero D, Albúmina, AST, ALT y Linfocitos) considerando de acuerdo a la clasificación y las



características individuales de los pacientes la estratificación según escenario COVID-19. El algoritmo se clasifica de la siguiente manera:

Etapa I (infección temprana): tipo de abordaje ambulatorio. El paciente se presentara como caso sospechoso, al menos uno de los siguientes signos o síntomas mayores como fiebre mayor de 38 grados, tos seca, disnea, cefalea más al menos uno de los síntomas menores tales como odinofagia, mialgias, artralgias, dolor torácico, escalofríos, rinorrea, conjuntivitis, anosmia y disgeusia, donde de acuerdo al algoritmo específico los signos clínicos son hallazgos normales de laboratorio o bien linfopenia, incremento de los tiempos de protrombina, incremento del Dímero D y LDH sin hallazgos radiológicos. Donde la terapia es el tratamiento sintomático.

Etapa II (Fase pulmonar): con síntomas tales como disnea, dolor torácico, taquipnea, datos clínicos de neumonía leve a moderada, incremento de la probabilidad de complicación, de acuerdo a los signos clínicos CURB 65 con 2 puntos, saturación de 90%, Transaminasemia, Leucopenia, nivel bajo de Procalcitonina, elevación de PCR, CPK o Mioglobina, alteraciones radiográficas (infiltrados bacterianos). Su atención es integral y buscar sobreinfección.

Etapa III (fase hiperinflamatoria): en esta fase se encuentra el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, neumonía grave, FR. mayor de 30 por minuto, sepsis con QSOFA mayor de 2, falla orgánica y choque donde los signos clínicos de acuerdo a la respuesta inflamatoria es CURB 65 mayor de 2 puntos, saturación menor de 90. Hipoxia con PaO_2/fiO_2 menor de 300mmhg, elevación de los biomarcadores (Proteína C Reactiva, LDH, IL-6, Dímero D, Ferritina, Troponinas, Leucopenia, Linfopenia, Trombocitopenia, elevación enzimas hepáticas, alteración renal, radiografías con imágenes en vidrio despulido, opacidades bilaterales, parches, consolidación bilateral), aquí se da atención integral y se evalúa el uso de terapias complementarias bajo protocolo de investigación como plasma, anticuerpo monoclonales, inmunoglobulina, inhibidores de protein-cinasa.^{6, 7}



IL-6: Producida por monocitos, linfocitos, macrófagos T y B, fibroblastos, células de la glía y células epiteliales intestinales. De acuerdo con la progresión del SDRA, los blancos principales de la infección por SARSCoV-2 son las células ciliadas del epitelio de las vías respiratorias y los neumocitos alveolares de tipo II.⁸ Este marcador se ha relacionado de manera estricta con la severidad y el pronóstico de la enfermedad, en más del 60% de los pacientes se encuentra elevada indicando un pronóstico grave y poca supervivencia.⁹

PCR: La PCR es un biomarcador sensible de daño tisular, inflamación e infección. Se ha estudiado la relación que existe entre este marcador y la enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2 en donde múltiples estudios han encontrado que en el 60.7% de los pacientes hay una PCR elevada la cual es indicativa de lesión pulmonar y enfermedad grave, como valor de corte los pacientes con niveles de PCR >41.8 mg/L tienen mayor probabilidad de enfermedad grave y por ende aumento de la mortalidad.^{10, 11}

Dímero D: La hipercoagulabilidad es una de las características más importantes de la inflamación ya que las citosinas inflamatorias están implicadas en el desarrollo anormal de coágulos y la hiperactivación plaquetaria. Los niveles de Dímero D en la infección confirmada por SARS-CoV-2 son >0.5 mg/L lo que conlleva a resultados adversos de la enfermedad, cuando encontramos niveles > 1.5mg/L al inicio de la enfermedad la asociación con el desarrollo de SDRA e ingreso a la unidad de terapia intensiva es alta, niveles superiores a 1000ng/ml se asocian a un riesgo 18 veces mayor de mortalidad.^{11, 12, 13, 14, 15}

Ferritina: En la enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2 la Ferritina se encuentra en más del 50% de los casos por encima de valor normal, con una media de 1297.6 ng/ml en pacientes que no sobrevivieron y tuvieron complicaciones importantes, los pacientes que obtuvieron un valor medio de 614 ng/ml se encontraban con menos complicaciones y por ende un mejor pronóstico.^{2, 11, 13, 16, 17,}



Procalcitonina: La Procalcitonina es originada por las células C de la glándula tiroides, pero durante una respuesta inflamatoria también es originada por el intestino, pulmón, riñón, hígado y páncreas. El nivel de este marcador además de depender de la gravedad de la enfermedad se encuentra vinculado a una coinfección bacteriana, ya que esta se encuentra en 50% de los pacientes que tienen un estado crítico y la evidencia que se ha observado en estos casos es el aumento de la PCT hasta en un 80%.^{14, 15, 19, 20, 21}

Albumina: La hipoalbuminemia es un predictor de mortalidad en pacientes con sepsis por COVID-19 con tres veces más riesgo de fallecer en comparación con pacientes que no presentaban esta alteración, la sensibilidad y especificidad más alta es cuando encontramos una albumina en 1,38 g/dL.²⁷

ALT y AST: Dentro de los biomarcadores de función hepática encontramos ALT y AST como predictores importantes de mortalidad en pacientes con enfermedad por SARS-CoV-2, en pacientes no sobrevivientes encontramos niveles elevados de estos marcadores lo que nos orienta a la estratificación del riesgo de pacientes que presentan enfermedad grave.

Linfocitos: Es uno de los biomarcadores hematológicos más utilizados para la estratificación de pacientes con enfermedad grave de COVID-19, encontrando que en el 80% de los pacientes puede haber una disminución de los mismos (linfopenia) concluyendo la correlación y la asociación con mal pronóstico en estos pacientes.^{7,9,28}

2-6 Epidemiología

La COVID-19 se ha convertido en una enfermedad emergente y ha puesto en alerta a las instituciones sanitarias debido a su alta morbimortalidad a nivel mundial. La Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó al 12 de febrero de 2021, a nivel mundial 107,423,526 casos confirmados (417,768 casos nuevos) y 2,360,280 defunciones (12,695 nuevas defunciones). La tasa de letalidad global es del 2.2%. actualmente al corte del 30 de julio de 2021 se han reportado 196,553,009 casos confirmados, 4,200,412 defunciones y una letalidad 2.1%.²²



En Latinoamérica hasta el 29 de marzo de 2021 se notificaron 138,721 casos y 3,392 muertes adicionales en 24 horas, con un aumento del 0.25%, actualmente se ha acumulado un total de 55.7 millones de casos y 1.3 millones de muertes.²²

En México, desde el inicio de la alerta por SARS-CoV-2 hasta el 31 de julio de 2021 se han reportado 2,848,252 casos confirmados, 240,906 defunciones y 127,690 casos activos de los cuales el 49.97% son mujeres y 50.03% son hombres, de las comorbilidades principales se encuentran hipertensión arterial 20.03 %, obesidad 19.42 %, diabetes 16.35 %, tabaquismo 7.67 %. Con una ocupación hospitalaria del 16.88%.^{22, 23, 24}

A nivel estatal hasta el día A nivel estatal hasta el 28 de julio de 2021 se han reportado 85,928 casos confirmados, 4510 defunciones y 76,460 pacientes recuperados, de los cuales 50% son mujeres y 50% son hombres, de las comorbilidades principales se encuentra obesidad 24.60 %, hipertensión 20.38 %, diabetes 16.24 % y asma 3.77 %.²⁴

En el IMSS desde el inicio de la pandemia a nivel nacional se han reportado 173,853 defunciones, el 94% sin reportados por hospitales COVID de los cuales el 20% de ellas transcurre en los primeros 30 días desde el inicio de los síntomas, por otro lado, el 20% ocurre a los 6 días de estancia hospitalaria. El IMSS delegación Tabasco el 64% de las defunciones se dan a conocer en las primeras 24 horas, el HGZ 46 alcanza una letalidad de 30% a los 12 días de estancia hospitalaria.³⁶



2.7. Marco referencial

2020, Wuhan, China, Fang Liu, et al. Realizaron un estudio con el objetivo de Investigar la capacidad de la Interleucina-6 (IL-6), la Proteína C Reactiva (PCR) y la Procalcitonina (PCT) para predecir casos leves y graves de COVID-19. Para lograr su objetivo se incluyeron 140 pacientes diagnosticados con COVID 19 en un periodo de tiempo comprendido desde el 18 de enero 2020 al 12 de marzo 2020, de acuerdo con ello se dividieron en dos grupos que constaban en pacientes con enfermedad leve y otro que desarrollo enfermedad grave, los pacientes que presentaron enfermedad grave se clasificaron mediante la séptima edición de la Comisión Nacional de China y el análisis estadístico se realizó con el software de ciencias sociales versión 23.0. Según el estudio se obtuvieron los siguientes resultados: Entre los 140 pacientes, los niveles de IL-6, PCR y PCT aumentaron en 95 (67,9%), 91 (65,0%) y 8 (5,7%) pacientes al ingreso, respectivamente. La proporción de pacientes con niveles aumentados de IL-6, PCR y PCT fue significativamente más alto en el grupo de pacientes graves que en el grupo de pacientes con enfermedad leve. El modelo de riesgo proporcional de Cox mostró que la IL-6 y la PCR podrían usarse como factores independientes para predecir la gravedad de COVID-19. Además, los pacientes con $IL6 > 32.1$ pg/ml o $PCR > 41.8$ mg/L tenían más probabilidades de tener complicaciones graves, las conclusiones derivadas de este resultado orientaron que los niveles séricos de estos marcadores pueden evaluar de manera efectiva la gravedad de la enfermedad y predecir el pronóstico en pacientes COVID 19. ¹⁰

2020, Natalia F. Pascual Gómez, et al. Realizaron un estudio con el objetivo de identificar qué biomarcadores realizados en la primera analítica de urgencias



ayudan a estratificar según riesgo de mortalidad a pacientes COVID 19. Por lo que se recolectaron datos de pacientes con sospecha de COVID-19 en el Servicio de Urgencias del 24 de febrero al 16 de marzo del 2020. Se realizó el estudio univariante y multivariante para encontrar los marcadores independientes de mortalidad y calcular el riesgo mediante la construcción de una escala de gravedad. Se incluyeron 163 pacientes de los que fallecieron 33 y 29 de ellos resultaron positivos para la prueba PCR COVID-19. Obtuvimos como posibles factores para conformar el score de riesgo de mortalidad edad > 75 años ((OR ajustada = 12,347, IC95%: 4,138-36,845 p = 0,001), leucocitos totales > 11.000 cel/mm³ (OR ajustada = 2,649, IC95%: 0,879-7,981 p = 0,083), glucosa > 126 mg/dL (OR ajustada = 3,716, IC95%: 1,247-11,074 p = 0,018) y creatinina > 1,1 mg/dL (OR ajustada = 2,566, IC95%: 0,889-7,403, p = 0,081). Este score se denominó COVEB (COVID, Edad, perfil Básico analítico) con un AUC 0,874 (IC95%: 0,816-0,933, p < 0,001; punto de corte = 1 (sensibilidad = 89,66% (IC95%: 72,6%-97,8%), especificidad = 75,59% (IC95%: 67,2%-82,8%). Un score < 1 posee un valor predictivo negativo = 100% (IC95%: 93,51%-100%) y un valor predictivo positivo = 18,59% (IC95%: 12,82%-25,59%). En conclusión, las escalas clínicas de gravedad, los biomarcadores de función renal, los parámetros del recuento leucocitario, el ratio neutrófilos totales/linfocitos y procalcitonina son factores de riesgo tempranos de mortalidad. Destacan las variables edad, glucosa, creatinina y leucocitos totales como mejores predictores de mortalidad. Un score COVEB < 1 indica con un 100% de probabilidad, que el paciente con sospecha de COVID-19 no va a fallecer en los próximos 30 días.³⁷

2020, Feng Pan, et al. Realizaron un estudio llamado Factores asociados con el resultado de la muerte en pacientes con enfermedad grave por coronavirus 19 (COVID-19). En este estudio de casos y controles, los pacientes con COVID-19 grave en este centro de aislamiento recientemente establecido al ingreso entre el 27 de enero de 2020 y el 19 de marzo de 2020 se dividieron en grupo de alta y grupo de evento de muerte. Se incluyeron 124 pacientes con COVID-19 grave al ingreso



y se dividieron en grupo de alta ($n = 35$) y grupo de evento de muerte ($n = 89$). El sexo, la SpO_2 , la frecuencia respiratoria, la presión diastólica, los neutrófilos, los linfocitos, la proteína C reactiva (PCR), la procalcitonina (PCT), el lactato deshidrogenasa (LDH) y el dímero D se correlacionaron significativamente con los eventos de muerte identificados mediante regresión logística bivariada. Una regresión logística multivariante adicional demostró un ajuste de modelo significativo con un índice C de 0,845 ($p < 0,05$). $77,35 \text{ mg / L}$, $PCT > 0,20 \mu\text{g / L}$ y $LDH > 481 \text{ U / L}$ fueron los factores de riesgo independientes con OR de 2.959, 4.015, 2.852, 3.554 y 3.185, respectivamente ($p < 0,04$). En el curso, los linfocitos disminuyen persistentemente con niveles más altos de PCR, PCT, IL-6, neutrófilos, LDH, Dímero D, troponina I cardíaca (cTnI), péptido natriurético atrial y aumento de la proporción de linfocitos $TCD4^+ / CD8^+$ y se observaron en el grupo de eventos de muerte, mientras que estos parámetros se mantuvieron estables o mejoraron en el grupo de alta. Concluyeron que, al ingreso, los niveles de SpO_2 , linfocitos, PCR, PCT y LDH podrían predecir el pronóstico de los pacientes con COVID-19 grave. La inflamación sistemática con disfunción cardíaca inducida fue probablemente la razón principal de los eventos de muerte en el COVID-19 grave, excepto por el síndrome de dificultad respiratoria aguda.³⁸

2020, Ferda Bilgir, et al. Realizaron un estudio con el objetivo de analizar retrospectivamente el papel de ciertos parámetros hematológicos y bioquímicos en la predicción de la mortalidad y el ingreso a la unidad de cuidados intensivos en pacientes diagnosticados de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Analizaron el hemograma completo y los parámetros bioquímicos de 186 pacientes con COVID-19 mediante la prueba de reacción en cadena de la polimerasa y se obtuvieron los siguientes resultados: la edad media era $56,0 \pm 18,5$ años, donde el más joven tenía 18 años y el mayor 96 años. La edad media de los pacientes que ingresaron en UCI ($n = 40$) fue de $69,5 \text{ años} \pm 16,3 \text{ años}$, mientras que $52,3 \pm 17,3$ años para los no admitidos ($n = 146$). La diferencia entre estos grupos fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$, $t = -5,622$). La edad media de los que



sobrevivieron (n=30) fue $71,8 \pm 14,6$ años, mientras que la edad media de los que sobrevivieron (n=156) fue de $53,0 \pm 17,6$ años, con diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$, $t = 5,482$). Los parámetros bioquímicos de los pacientes que ingresaron y no ingresaron en UCI se analizaron mediante el análisis ROC, los parámetros con más valores pronósticos fueron ferritina, LDH, Dímero D y PCR, además, los parámetros distintos de ALT y aPTT también pueden predecir el ingreso a UCI. Se encontró que los parámetros con los valores más pronósticos fueron RDW, dímero D, LDH, urea, creatinina, PT, razón internacional normalizada (INR), CRP y ferritina. Sin embargo, los parámetros distintos de ALT y CK también pueden predecir la mortalidad. En conclusión, determinaron que los parámetros más efectivos para predecir el ingreso y la mortalidad en la unidad de cuidados intensivos en pacientes con COVID-19 son la ferritina, el lactato deshidrogenasa, el dímero D, la proteína C reactiva, el ancho de distribución de los glóbulos rojos, la creatinina y la unidad de cuidados intensivos. El seguimiento estrecho de estos parámetros y la intervención temprana en las alteraciones son de vital importancia.³⁹

2021, Massimiliano Ruscica, et al. En su estudio Parámetros pronósticos de la mortalidad hospitalaria en pacientes con COVID-19, seleccionaron 118 pacientes consecutivos hospitalizados en la Unidad Cardiorrespiratoria COVID-19 de la Fondazione IRCCS Ca 'Granda Ospedale Maggiore Policlinico de Milán se inscribieron en el estudio entre febrero y junio de 2020 a los cuales se le recabaron datos clínicos y de laboratorio obteniendo los siguientes resultados la IL-6, NT-proBNP, apolipoproteína B, LDH y neutrófilos obtuvieron significación estadística en la regresión logística univariante asociándose significativamente con la mortalidad hospitalaria, cuando se utilizan estos predictores potenciales en el análisis de regresión logística multivariante como categorías, solo la edad, IL-6, NTproBNP y LDH permanecieron asociados de forma independiente con la mortalidad hospitalaria. La edad (con un punto de corte de 70 años) fue el predictor más específico de muerte hospitalaria con sensibilidad y especificidad de 65 y 82 (AUC = 0,805) y una OR de 6,3 (IC 95% 1,7, 23,9). El umbral de NT-proBNP fue



consistente con el valor de referencia (por debajo o por encima de 803 ng / L) siendo la sensibilidad y la especificidad 70 y 81 (AUC = 0,771); OR fue 3,9 (IC del 95%: 1,1; 14,0). El punto de corte para IL-6 fue 58 ng / L con una sensibilidad y especificidad iguales de 70 (AUC = 0. 729) y un OR de 4,9 (IC del 95%: 1,4; 17,7). El punto de corte para la LDH fue 371 U / L con una sensibilidad de 74 y una especificidad de 71 (AUC = 0,804) y una OR de 3,8 (IC del 95%: 1,5; 9,6). El análisis ROC de los parámetros combinados obtenidos por edad, NT-proBNP, IL-6 y LDH mostró un AUC de 0,878. En conclusión, en los pacientes con COVID-19, además de la edad, la evaluación de tres parámetros bioquímicos, disponibles pocas horas después del ingreso hospitalario, puede predecir la mortalidad intrahospitalaria independientemente de otras comorbilidades. 40



3, PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Desde el inicio de la pandemia se ha observado un aumento progresivo de casos a nivel mundial superando los 201 millones de infectados y más de 4 millones de defunciones, lo que ha dado pauta para múltiples líneas de estudio con el propósito de prevenir qué pacientes infectados desarrollen una forma grave de COVID-19 y por lo tanto prevenir más muertes. El comportamiento de la pandemia en el país ha generado varias hipótesis respecto a la posible mortalidad de la población, en el instituto Mexicano del Seguro Social se han registrado más 173,853 defunciones a nivel nacional, en el HGZ No. 46 delegación Tabasco a principios de la pandemia se reportó una tasa de letalidad del 50% y actualmente se encuentra alrededor del 30% a los 12 días de estancia hospitalaria, esto nos llevó a la búsqueda de estrategias para evitar un número mayor de defunciones, con base a la evidencia se ha buscado mejorar la atención de los pacientes durante esta pandemia, tratando de encontrar potenciales biomarcadores que sean pronósticos de mortalidad como son las determinaciones analíticas de: PCT, Dímero D, PCR, IL-6, Ferritina, Linfocitos, Albumina, AST y ALT, que nos permitan medir el grado de respuesta inflamatoria que además son de vital importancia para la clasificación de pacientes de alto riesgo tanto para el diagnóstico, tratamiento, seguimiento y pronóstico, esto debido a que la mayoría de ellos (entre 10-15%) progresan a enfermedad grave caracterizada por SDRA y falla multiorgánica.

Considerando lo anterior, en este estudio de investigación se plantea determinar si los mensurados que se seleccionaron son potenciales biomarcadores como factores pronósticos de mortalidad, ayudando y mejorando las estrategias terapéuticas, así como la toma de decisiones.

Por lo anterior se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Son los biomarcadores factor pronóstico de mortalidad en pacientes COVID-19 en el HGZ No? 46, IMSS, Tabasco?



4- JUSTIFICACION

Desde la aparición de la enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2 en Wuhan a finales de 2019, hasta su declaración por la OMS como pandemia a nivel global el 11 de marzo del 2020 se han presentado serios problema en la salud publica debido a su alta morbimortalidad, y con una letalidad de 4.9% a nivel mundial, en México hasta el 31 de julio de 2021 se han reportado 2,848,252 casos confirmados y 240,906 defunciones, a nivel estatal hasta el 28 de julio 2021 se han reportado 85,928 casos confirmados y 4510 defunciones. En el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) del 01 de marzo de 2020 al 13 de julio de 2021 en la plataforma SINOLAVE se registraron 173,853 defunciones a nivel nacional, en el IMSS Tabasco el 99% de las defunciones han sido reportadas por hospitales COVID de las cuales el 64 % son notificadas en las primeras 24 horas, por lo que el HGZ No. 46 obtiene una letalidad de 30% a los 12 días de estancia hospitalaria.

Por consiguiente, se ha convertido en una enfermedad emergente que ha causado graves afectaciones desde el punto de vista social, psicológico, económico, político, y el más importante en la salud de la población, es un problema de Salud Pública debido a que al ser una enfermedad emergente representa un reto para la comunidad médica a nivel mundial, ya que a pesar de ser una enfermedad de tipo respiratoria esta puede llegar a afectar a otros órganos de manera variable y por lo tanto su gravedad y mortalidad.

En consecuencia, al gran número de pacientes que se acumularon a causa de la infección por el virus SARS-CoV-2, se han venido realizando múltiples investigaciones con el propósito de encontrar los hallazgos clínicos y paraclínicos que ayuden en mejor manejo, control y terapia de los pacientes. Las determinaciones analíticas de las pruebas de laboratorio son fundamentales, ya que además poder detectar al virus, algunos biomarcadores como la Procalcitonina, el Dímero D, la Proteína C Reactiva, la IL-6, la Ferritina, la Albumina, los Linfocitos,



la ALT y AST han sido los más utilizados desde el inicio de la pandemia ya que estos desempeñan una función o respuesta biológica única, midiendo la respuesta inflamatoria que proporciona datos que pudieran ser predictivos sobre la gravedad, mortalidad y pronóstico de los pacientes. De acuerdo a lo anterior este estudio tiene la finalidad conocer los potenciales biomarcadores que predicen la mortalidad en el HGZ No.46 con el objeto de ayudar al médico a la toma de decisiones y el abordaje del paciente.

Teniendo en cuenta lo anterior contamos con la accesibilidad de los recursos materiales para llevar a cabo esta investigación dentro del Instituto Mexicano del Seguro Social, al igual contamos con un equipo multidisciplinario capacitado dentro del área COVID en el HGZ No.46., además de la autorización de la directora del HGZ No. 46 respetando las políticas y objetivos de la Institución.



5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

- Determinar los biomarcadores (Dímero D, Ferritina, Procalcitonina, IL-6, Proteína C Reactiva, Albumina, Linfocitos, ALT y AST) como factor pronóstico de mortalidad en pacientes de COVID-19, de julio 2020 a marzo del 2021 en el HGZ 46 IMSS, Tabasco.

5.2 Objetivos específicos

- Evaluar las variables epidemiológicas relacionadas con la mortalidad en un periodo de 30 días.
- Identificar el punto de cohorte de los biomarcadores que están en estrecha relación con la mortalidad en pacientes con COVID-19.
- Identificar los marcadores independientemente de la mortalidad y calcular el OR para cada parámetro realizado.



6. HIPOTESIS

6.1 *Hipótesis nula (H_a)*

Los biomarcadores (Dímero D, Ferritina, Procalcitonina, IL-6, Proteína C Reactiva, Albumina, Linfocitos, ALT y AST) son factor pronóstico de mortalidad en pacientes con COVID-19

6.2 *Hipótesis de alternativa (H_o)*

Los biomarcadores (Dímero D, Ferritina, Procalcitonina, IL-6, Proteína C Reactiva, Albumina, Linfocitos, ALT y AST) no son factor pronóstico de mortalidad en pacientes con COVID-19



. 7. MATERIAL Y METODOS

7.1 *Diseño:*

Es un estudio retrospectivo, transversal, descriptivo, comparativo y analítico

7.2 *Población:*

Se revisarán expedientes de todos los pacientes del periodo de julio 2020 a marzo 2021. La población consta de 783 pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, que estuvieron hospitalizados en el área COVID -19 en cualquier turno en el HGZ 46 IMSS, Tabasco con diagnóstico de SARS-CoV-2.

7.3 *Tiempo:*

El presente estudio se desarrollará en el periodo comprendido del 1ero de julio al 31 de marzo del 2021 utilizando el tiempo establecido por el equipo de investigación.

7.4 *Tipo de muestra y tamaño de la muestra:*

No probabilística a conveniencia

7.5 *Criterios de selección*

7.5.1 *Criterios de inclusión*

- Pacientes de ambos sexos.
- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes hospitalizados en el HGZ 46 en el área COVID-19 en el periodo de julio 2020 a marzo 2021.
- Pacientes que cuenten con los biomarcadores (Dímero D, Ferritina, Procalcitonina, IL-6, Proteína C Reactiva, Albumina, Linfocitos, ALT y AST) durante su estancia.
- Pacientes con alta por mejoría o alta por defunción.

7.5.2 *Criterios de exclusión*



● Pacientes menores de 18 años

- Pacientes que no cuenten con biomarcadores (Dímero D, Ferritina, Procalcitonina, IL-6, Proteína C Reactiva, Albumina, Linfocitos, ALT y AST)
- Pacientes con alta voluntaria
- Embarazadas

7.5.3 Criterios de eliminación

- Pacientes que no se encuentren en el expediente electrónico

7.6 Variables

La medición se realizará de manera independiente, las variables en estudio son cuantitativas continuas y cualitativas nominales.

7.6.1 Variable dependiente

Pacientes COVID-19 positivos y mortalidad.

7.6.2 Variable independiente

Edad, sexo, marcadores de inflamación (Dímero D, Ferritina, Procalcitonina, IL-6, Proteína C Reactiva, Albumina, Linfocitos, ALT y AST), algoritmo interno junio 2020 y algoritmo interno septiembre 2020.

7.7 Operacionalización de variables

VARIABLES	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR	ESCALA DE MEDICION
VARIABLE DEPENDIENTE					
COVID-19	Enfermedad causada por el nuevo coronavirus conocido como SARS-CoV-2.	Pacientes hospitalizados por COVID-19 con prueba de SARS-CoV-2 positiva.	Cualitativa	1.- Si 2.- No	Nominal
MORTALIDAD	Tasa de muertes producidas en un población durante un tiempo dado, en general o por una causa determinada	Situación de pacientes fallecidos y vivos indicados en la base de datos	Nominal	1.- Fallecido 2.- Vivo	Discreta
VARIABLES INDEPENDIENTES					



EDAD	Años que ha vivido una persona desde que nació.	Grupos de edad en años que ha vivido una persona.	Cuantitativa	1.-15 a 19años. 2.- 20 a 24 años. 3.- 25 a 29 años. 4.- 30 a 34 años. 5.- 35 a 39 años. 6.- 40 a 44 años. 7.- 45 a 49 años. 8.- 50 a 59 años 9.- 60 a 64 años 10.- 65 a 69 años 11.- 70 a 74 años 12.- 75 a 79 años 13.- 80 a 84 años	Continua
SEXO	Condición orgánica que distingue a los hombres de las mujeres.	Sexo que contenga el expediente revisado.	Cualitativa	1.- Femenino 2.- Masculino	Nominal
DÍMERO D	Producto de la degradación de la fibrina.	Cantidad encontrada al momento del estudio.	Cuantitativa	Valor de referencia 0-500ng/mL	Continua
FERRITINA	Proteína intracelular encargada de almacenar hierro.	Cantidad encontrada al momento del estudio.	Cuantitativa	Valor de referencia 18-341 ng/mL	Continua
PROCALCITONINA	Péptido precursor de la calcitonina, altamente sensible para la sepsis	Cantidad encontrada al momento del estudio.	Cuantitativa	Valor de referencia 0.00-0.50 ng/mL	Continua
PROTEINA C REACTIVA	Proteína producida en el hígado que se activa ante la presencia de inflamación.	Cantidad encontrada al momento del estudio.	Cuantitativa	Valor de referencia 0-0.3 mg/L	Continua
IL-6	Secretada por macrófagos en respuesta moléculas microbianas específicas.	Cantidad encontrada al momento del estudio.	Cuantitativa	Valor de referencia 0-7 pg/ml	Continua
ALBUMINA	Es una <u>proteína</u> que se encuentra en gran proporción en los <u>linfocitos</u> , siendo la principal proteína de la <u>sangre</u> .	Cantidad encontrada al momento del estudio.	Cuantitativa	Valor de referencia: 3.5- 5.20 g/L	Continua
LINFOCITOS	proviene de la diferenciación linfóide de las células madre hematopoyéticas ubicadas en la médula ósea y que completan su desarrollo en los <u>órganos linfoides</u> primarios y secundarios	Cantidad encontrada al momento del estudio.	Cuantitativa	Valor de referencia: Linfocitos % 18-51, linfocitos absolutos 1.09-2.99	Continua
AST	Es una <u>enzima amino transferasa</u> que se encuentra en varios tejidos del organismo especialmente en	Cantidad encontrada al momento del estudio.	Cuantitativa	Valor de referencia: 5-34 U/L	Continua



	el <u>corazón</u> , el <u>hígado</u> y el <u>tejido muscular</u> .				
ALT	Es una enzima citoplasmática cuya mayor actividad se localiza en el tejido hepático.	Cantidad encontrada al momento del estudio.	Cuantitativa	Valor de referencia: 0-55 U/L	Continua
Algoritmo Interno para la Atención del COVID-19 IMSS Junio 2020	Uso de terapias potenciales para establecer pautas de manejo terapéutico	Algoritmo interino para la toma de decisiones de ingreso hospitalario	Cuantitativa	Etapa 1 (infección temprana): caso sospechoso clínicamente, laboratorios dentro de parámetros normales, tratamiento sintomático ambulatorio Etapa 2 (fase pulmonar): Revisión médica y evaluar hospitalización, elevación de PCR, CPK, PCT, RX de tórax con infiltrados, tratamiento integral. Etapa 3 (fase hiperinflamatoria): hospitalización en unidades de reconversión, neumonía grave, saturación <90%, marcadores de inflamación elevados, tratamiento integral.	Continuas
Algoritmo Interno para la Atención del COVID-19 IMSS Septiembre 2020	Uso de terapias potenciales para establecer pautas de manejo terapéutico	Algoritmo interino para la toma de decisiones de ingreso hospitalario	Cuantitativa	Etapa 1 (infección temprana): caso sospechoso clínicamente, laboratorios dentro de parámetros normales, tratamiento sintomático ambulatorio Etapa 2 (fase pulmonar): Revisión médica y evaluar hospitalización, neumonía leve/moderada, elevación de PCR, CPK, PCT, tratamiento integral. Etapa 3 (fase hiperinflamatoria): hospitalización en unidades de reconversión, neumonía grave, saturación <90%, marcadores de inflamación elevados, tratamiento integral.	Continua



7.8 Técnicas e instrumento de recolección de datos

Se procedió a ingresar al sistema médico SIOC dónde se capturaron a los pacientes que cumplan con criterios de inclusión, así como la recolección de las variables sociodemográficas se revisaron los expedientes de los pacientes que estuvieron hospitalizados en el periodo de junio 2020 a marzo 2021, mediante la revisión de la historia clínica, la hoja de ingreso y notas médicas donde se encontrarán los datos personales del paciente, así como la evolución, diagnóstico y tratamiento; posteriormente se llenara la hoja de recolección de datos. Se aplicó un instrumento de elaboración propia que contará de 11 ítems los cuales son: número de caso, el NSS, la edad, el sexo, la fecha de ingreso, clasificación de acuerdo al algoritmo interno del IMSS, fecha de egreso, comorbilidades, laboratorios de ingreso (marcadores de inflamación: Dímero D, Procalcitonina, IL-6, Ferritina, Proteína C Reactiva, Albumina, Linfocitos, AST y ALT), diagnóstico de ingreso, laboratorios de seguimiento (marcadores de inflamación: Dímero D, Procalcitonina, IL-6, Ferritina, Proteína C Reactiva, Albumina, Linfocitos, ALT y AST), diagnóstico de egreso, requerimiento de vía aérea avanzada, requerimiento de la unidad de cuidados intensivos, días de hospitalización, secuelas y tipo de alta (mejoría o defunción) lo que dará la pauta para la base de datos de este estudio.

7.9 Procesamientos y análisis de datos

Se realizó un estudio retrospectivo, en el que se incluyeron una muestra de 129 pacientes mayores de edad que se encontraban en el área COVID del HGZ 46 IMSS, Tabasco en el periodo de julio 2020 a marzo 2021. Se creará una base de datos en el Microsoft Office Excel 2021 para la clasificación y codificación de los datos obtenidos, así mismo se realizará la base de datos en el sistema SPSS versión 22 y se procederá a analizar los datos e interpretación de tablas y elaboración de gráficas correspondientes, de igual manera se colocarán los datos



en el sistema PRISMA para calcular las curvas ROC identificando el área bajo la curva (AUC) y el punto de corte. Se utilizó estadística descriptiva con medias y desviación estándar y valores absolutos con porcentajes. Se determino cuales biomarcadores son pronóstico de mortalidad en pacientes COVID-19, se evaluaron las variables epidemiológicas relacionadas con la mortalidad en un periodo de 30 días, de igual manera se identificarán los marcadores independientemente de la mortalidad.

Se utilizo la prueba estadística según corresponda para variables cuantitativas y categóricas mediante el paquete estadístico SPSS versión 22 y el software PRISMA.

MARCADORES	EQUIPO	REACTIVO Y MÉTODO	CONTROL DE CALIDAD	VALORES DE REFERENCIA	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD
DIMERO D	ACLTOP 550 CTS	Reactivo: HemosIL D- Dimer HS 500 contiene: Látex reagent, reaction buffer, D- Dímero calibrator. Método: Turbidimetría	Se recomienda el uso de 2 niveles de control, altos y bajos. Los controles deben ser analizados como mínimo una vez por cada turno de 8 hrs.	Los resultados obtenidos con el kit de HemosIL D- Dimer HS 500 se informan en ng/ml. Estas unidades corresponden a ng/mL de unidades equivalentes a fibrinógeno. Valores de referencia 0- 500ng/mL	95%	95%
FERRITINA	ARCHIT EC i2000 MARCA ABBOTT	Reactivo: ARCHITECT FERRITIN 7K59. Método: Electroquimiol uminiscencia	El control de calidad recomendado es el análisis de un replicado único de los controles de diferente concentración cada 24 hrs. cada día de su uso.	Los resultados obtenidos se informan en ng/mL. Los valores de referencia son de 18- 341ng/ML.	96%	90%
PCT	ARCHIT EC i2000 MARCA ABBOTT	Reactivo: ARCHITECT B.R.A.H.M.S PCT 6P22. Método: Electroquimiol uminiscencia	El control de calidad recomendado es que se analice una sola muestra de cada nivel de control una vez cada 24 hrs. Cada día de uso.	El punto de decisión médica puede variar según la situación clínica. Los resultados obtenidos se informan en ng/mL. Los valores de referencia son	95%	95%



				de 0.00-0.50 ng/mL		
PCR	ARCHIT EC C4000M ARCA ABBOTT	Reactivo: MULTIGENT CRP Vario. Método: Turbidimetría	Se deben ejecutar 2 niveles de controles (normales y anormales) cada 24 hrs.	Los resultados obtenidos se informan en mg/L, los valores de referencia son 0.0-0.3 mg/L.	96%	94%
IL-6	ROCHE E411	Reactivo: Elecsys IL-6. Método: Electroquimioluminiscencia	Efectuar el control de calidad con PreciControl Multimarker. Los controles de los diferentes Intervalos de concentración deberían efectuarse junto con test en determinaciones simples por lo menos 1 vez cada 24 hrs.	Los resultados obtenidos se informan en pg/ML. Los valores de referencia son 0-7 pg/mL	96%	95%
AST	ARCHIT EC C4000M ARCA ABBOTT	Reactivo: ARCHITECT AST Método: enzimático	Según corresponda, 2 niveles: normal y anormal, cada 24 hrs.	Los resultados obtenidos se informan en U/L. los valores de referencia son 5-34 U/L	92%	95%
ALT	ARCHIT EC C4000M ARCA ABBOTT	Reactivo: ARCHITEC ALT Método: enzimático	Según corresponda, 2 niveles: normal y anormal, cada 24 hrs.	Los resultados obtenidos se informan en U/L. los valores de referencia son 0-55U/L	92%	95%
ALBUMINA	ARCHIT EC C4000M ARCA ABBOTT	Reactivo: ARCHITECT Albumina BCP Método: colorimétrica	Según corresponda, 2 niveles: normal y anormal, cada 24 hrs.	Los resultados obtenidos se informan en g/L. los valores de referencia son 3.5- 5.20 g/L	90%	95%
LINFOCITOS	CELDYN RUBI ABBOTT	Reactivo: diluent/sheath , WBC LYSE, CN-FREE HGB/ NOC LYSE Metodo: impedancia y citometria de flujo	Controles de calidad nivel 1, 2 y 3	Linfocitos % 18-51, linfocitos absolutos 1.09- 2.99	95%	96%



7.10. Consideraciones éticas

La presente investigación se llevará a cabo por la me Médica Cirujana Christel García Peralta, quien cursa la especialidad de Medicina Familiar, bajo la asesoría del QFB Iván de Jesús Sánchez Yedra, Encargado del Banco de Sangre del HGZ No. 46; M en C SP Rosario Zapata Vázquez Coordinador Auxiliar Medico de Educación en salud; del D. en C. Jorge L. Ble Castillo Investigador Nacional nivel II CONACyT Centro de Investigación y Posgrado DACS, UJAT; y del Dr. Ibis de la Cruz Hernández, Médico Internista del HGZ No. 46, los cuales sustentan títulos legalmente expedidos y registrados por las autoridades educativas competentes.

Lo anterior da fe de que cumple con lo estipulado por la Ley General de Salud (DOF, 1984) en su TÍTULO CUARTO “Recursos Humanos para los Servicios de Salud” Capítulo I “Profesionales, Técnicos y Auxiliares” Artículo 78, así como del TÍTULO QUINTO “Investigación para la Salud” Capítulo Único, Artículo 100, puesto que se trata de una investigación en seres humanos, autorizada por el Instituto Mexicano del Seguro Social, estudiando en este caso los marcadores de inflamación (Dímero D, Procalcitonina, IL-6, Ferritina, Proteína C Reactiva, Albumina, Linfocitos, ALT y AST) con el factor pronóstico en pacientes con COVID-19 en el Hospital General de Zona No. 46 durante el período de julio 2020 a marzo 2021, aunque no se hará experimentación alguna sino solo revisión de los expedientes de los pacientes hospitalizados en dicho periodo y que cumplan los criterios de inclusión.

De igual modo cumple el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la Salud (DOF, 1987), en sus artículos 13,14 en concordancia con lo estipulado por la Declaración de Helsinki, por lo que el presente estudio no presenta riesgo para la integridad física y emocional de los participantes, ya que se omitirán los datos personales con el objetivo de asegurar confidencialidad de la información recabada, lo cual también contempla lo estipulado en el artículo 16 de dicho Reglamento descrito previamente, que señala la confidencialidad de las personas que son sujetas a investigación.



8. RESULTADOS

Durante el período evaluado se 783 pacientes, de los cuales se confirmó el diagnóstico de COVID-19, por PCR. De lo anterior se obtuvo un muestra de 129 pacientes con pronostico altos de mortalidad hospitalizados en el HGZ No. 46 IMSS Tabasco. El manejo inicial fue Algoritmo Interno para la Atención del COVID-19 IMSS, el cual consistio en la Etapa 1 (infección temprana): caso sospechoso clínicamente, laboratorios dentro de parámetros normales, tratamiento sintomático ambulatorio. Etapa 2 (fase pulmonar): Revisión médica y evaluar hospitalización, elevación de PCR, CPK, PCT, RX de tórax con infiltrados, tratamiento integral. Y Etapa 3 (fase hiperinflamatoria): hospitalización en unidades de reconversión, neumonía grave, saturación $<90\%$, marcadores de inflamación elevados, tratamiento integral; de los anterir se encontro que el 50%(109) fueron atravez el Algoritmo Interno de Etapa 3 (fase hiperinflamatoria) mientras que el 9.2% (20) de los pacientes Etapa 2 (fase pulmonar) y ninguno para Etapa 1 (infección temprana).

En otros resultados se observo que los dias de hospitalización fueron de 3 a 30 dias en los cuales 58.3 (127) no pasaron por UCI y solo el .9 (2) se atendieron alli. Asi mismo es importante destacar que el 39.4 (86) requirieron intibacion y el 39.4 (43) solo se mantibieron hospitalizados bajo tratamientos.

En cuanto a los datos demograficos del sexo en el presente estudio en los biomarcadores factor pronóstico de mortalidad en pacientes de COVID-19, de julio 2020 a marzo del 2021 en el HGZ 46 IMSS, Tabasco se encontro que en hombres el 60,6% (47) sobrevievieron y el 46,9% (29) fallecieron, mientras que en las mujeres el 53,1 (29) hubo deseso y el 39,4% (24) se recuperon. *Ver tabla 1.*



Tabla 1. Frecuencias y porcentajes de los datos demográficos (sexo) en biomarcadores factor pronóstico de mortalidad en pacientes de COVID-19, de julio 2020 a marzo del 2021 en el HGZ 46 IMSS, Tabasco.

	vivos		muertos		p
	Porcentaje	f	Porcentaje	f	
Datos demográficos (totales)	55,03%	71	44,96%	58	
Sexo					0,106
Hombres	60,6%%	47	46,9%	29	
Mujeres	39,4%	24	53,1%	29	

*p<0,05; f: frecuencia de casos.

Fuente: Elaboración propia de los resultados de estudio de biomarcadores factor pronóstico de mortalidad en pacientes de COVID-19, de julio 2020 a marzo del 2021 en el HGZ 46 IMSS, Tabasco.

En cuanto a la edad se encontró que las edades fueron de 25 a 85 años donde el 64,9 (58) fueron los fallecidos en comparación con el 54,56 (71) de los pacientes que se recuperaron de la COVID 19, es importante señalar que en pacientes con edades de $\geq 60-69$ fueron significativos estadísticamente con tasas de mortalidad en comparación con pacientes con edades de 50-59, 40-49, 30-25. Ver *tabla 2*.



Tabla 2. Frecuencias y porcentajes de los datos demograficos (edad) en biomarcadores factor pronóstico de mortalidad en pacientes de COVID-19, de julio 2020 a marzo del 2021 en el HGZ 46 IMSS, Tabasco.

ALTA	Media	f	SD	P
MUERTOS	6,97	58	10,270	*<0,001
VIVOS	54,56	71	13,135	
Total	59,24	129	12,973	

*p<0,05; f: frecuencia de casos.

Fuente: Elaboración propia de los resultados de estudio de biomarcadores factor pronóstico de mortalidad en pacientes de COVID-19, de julio 2020 a marzo del 2021 en el HGZ 46 IMSS, Tabasco.

Así mismo en antecedentes personales de comorbilidad se encontró que las enfermedades más significativas en fallecidos fueron HTA con 16,2% (21) con valor, $p < 0,001$ 0,15, seguido de DM 6,2 (8), DL 10,7 (13) y obesidad el 10,8% y otras como (14). Ver tabla 3.

Tabla 3. Frecuencias y porcentajes de los antecedentes personales en biomarcadores factor pronóstico de mortalidad en pacientes de COVID-19, de julio 2020 a marzo del 2021 en el HGZ 46 IMSS, Tabasco.

	vivos		muertos		p
	Porcentaje	f	Porcentaje	f	
Antecedentes personales					
HTA	16,2%	21	16,2%	21	*<0,0010,15
DM	11,6%	15	6,2%	8	0,210
DL	6,9%	9	10,7%	13	0,596
Obesidad	10,8%	14	10,8%	14	
otros	9,3%	12	3.1%	4	

*p<0,05; N: número de casos; HTA: hipertensión arterial; DM: Diabetes Mellitus; DL: Dislipemia.

Fuente: Elaboración propia de los resultados de estudio de biomarcadores factor pronóstico de mortalidad en pacientes de COVID-19, de julio 2020 a marzo del 2021 en el HGZ 46 IMSS, Tabasco.



En cuanto a la sintomatología mas representativas de los pacientes en desesos de COVID-19 se encontro que la tos fue el 49,8% (64) y fiebre $>37,8^{\circ}\text{C}$ fue de 37,9% (49), y no significativo, otros casos 12,4% (16) no significativos como cefalea, mialgias, artralgias, disgeusia, diarrea, odinofagia linfocitos, dolor abdominal, congestión nasal y malestar general. *Ver tabla 4.*

Tabla 4. Frecuencias y porcentajes de la sintomatología en biomarcadores factor pronóstico de mortalidad en pacientes de COVID-19, de julio 2020 a marzo del 2021 en el HGZ 46 IMSS, Tabasco.

	vivos		muertos		p
	Porcentaje	f	Porcentaje	f	
Sintomatología					
Fiebre $>37,8^{\circ}\text{C}$	42,4%	14	37,9%	49	*0,042
Tos	66,7%	22	49,8%	64	0,268
Otros*	75,1	97	12,4%	16	

* cefalea, mialgias, artralgias, disgeusia, diarrea, odinofagia linfocitos, dolor abdominal, congestión nasal y malestar general.

Fuente: Elaboración propia de los resultados de estudio de biomarcadores factor pronóstico de mortalidad en pacientes de COVID-19, de julio 2020 a marzo del 2021 en el HGZ 46 IMSS, Tabasco.

En el algoritmo Interno para la Atención del COVID-19 IMSS (escalas clínicas de gravedad CURB65) es un modelo predictivo basado en parámetros clínicos y de laboratorio, simple, que permite identificar aquellos casos más graves de NAC. Clasifica a los pacientes en 3 niveles de gravedad, recomendando manejo ambulatorio, control estrecho u hospitalización abreviada y manejo en hospital. Por lo anterior en nustrs resultados se encontro que para los pacientes que fallecieron presentaron en nivel 1 fue de 43,8% (57), novel 2 35% (56) y par nivel 3 9,2% (12). *Ver tabla .5*



Tabla 5. Frecuencias y porcentajes del algoritmo Interno para la Atención del COVID-19 IMSS (escalas clínicas de gravedad CURB65) en biomarcadores factor pronóstico de mortalidad en pacientes de COVID-19, de julio 2020 a marzo del 2021 en el HGZ 46 IMSS, Tabasco.

	vivos		muertos		
	Porcentaje	f	Porcentaje	f	
CURB65					
0	0%	0	9,2%	12	
1	9,1%	3	43,8%	57	
2	66,7%	22	35,4%	46	*<0,001
3	24,2%	8	9,2%	12	

Fuente: Elaboración propia de los resultados de estudio de biomarcadores factor pronóstico de mortalidad en pacientes de COVID-19, de julio 2020 a marzo del 2021 en el HGZ 46 IMSS, Tabasco.

De los fallecidos el 44,9% (58) obtuvieron un resultado positivo para COVID mediante la prueba molecular de diagnóstico PCR (rt-pcr), mientras que para los pacientes que recuperaron su salud fue de 55,0% (71). *Ver tabla 7.*

Tabla 6. Frecuencias y porcentajes de PCR COVID en biomarcadores factor pronóstico de mortalidad en pacientes de COVID-19, de julio 2020 a marzo del 2021 en el HGZ 46 IMSS, Tabasco.

	vivos		muertos		p
	Porcentaje	f	Porcentaje	f	
PCR COVID					
	55,0%	71	44,9%	58	*0,036

Fuente: Elaboración propia de los resultados de estudio de biomarcadores factor pronóstico de mortalidad en pacientes de COVID-19, de julio 2020 a marzo del 2021 en el HGZ 46 IMSS, Tabasco.



En el análisis multivariante, los parámetros con mayor asociación entre los biomarcadores y la mortalidad de los pacientes infectados por COVID-19, fueron a los biomarcadores Dímero D, Ferritina, Procalcitonina, IL-6, Proteína C Reactiva, Albumina, Linfocitos, ALT y AST en la capacidad predictora encontrados a los pacientes hospitalizados de gravedad que fueron de los 3 a 30 días en el HGZ 46 IMSS, Tabasco. *Ver tabla 7.*

Tabla 7. Área bajo la curva de los factores pronósticos y capacidad predictora de mortalidad a 30 días de las biomarcadores séricos y sus puntos de corte como factor pronóstico de mortalidad en pacientes de COVID-19, de julio 2020 a marzo del 2021 en el HGZ 46 IMSS, Tabasco.

Prueba (N total=129)	Punto de corte	P	AUC	IC 95%	Sensibilidad	IC95%	Especificidad	IC95%
Dímero D	0,79	*0,0301	0,805	0,623-0,837	81,43	29,0-96,3	85,25	73,8-93,0
Ferretina	1,08	*0,0008	0,688	0,610-0,759	69,51	56,6-71,3	67,07	717,0-88,1
PCT	0,09	*0,0011	0,684	0,604-0,756	81,25	63,6-92,8	54,03	464,9-63,0
IL-6	0,87		0,708	0,662-0,721	0,708	0,629-0,786	0,977,7	783,45- ,67,1
Proteína C Reactiva	2,31	< 0,001	0,659	0,617-0,7	33,2	1,37-3,90	83,6	831,01-2,90
Albumina	0,004	< 0,002	0,770	0,684 - 0,856	0,780	0,697 - 0,863	45,87	594,5 – 828,7
Linfocitos totales	0,58	0,1138	0,588	0,507-0,665	36,67	19,9-56,1	85,16	77,8-90,8
ALT/GPT	16	0,657	0,525	0,444-0,606	48,39	30,2-66,9	61,11	52,0-69,7
AST/GOT	22	0,6553	0,527	0,445-0,608	72,41	52,8-87,3	37,6	209,1-46,7
CURB65	1	*<0,0001	0,633	0,650-0,893	90,01	704,7-88,6	48,78	39,7-76,8

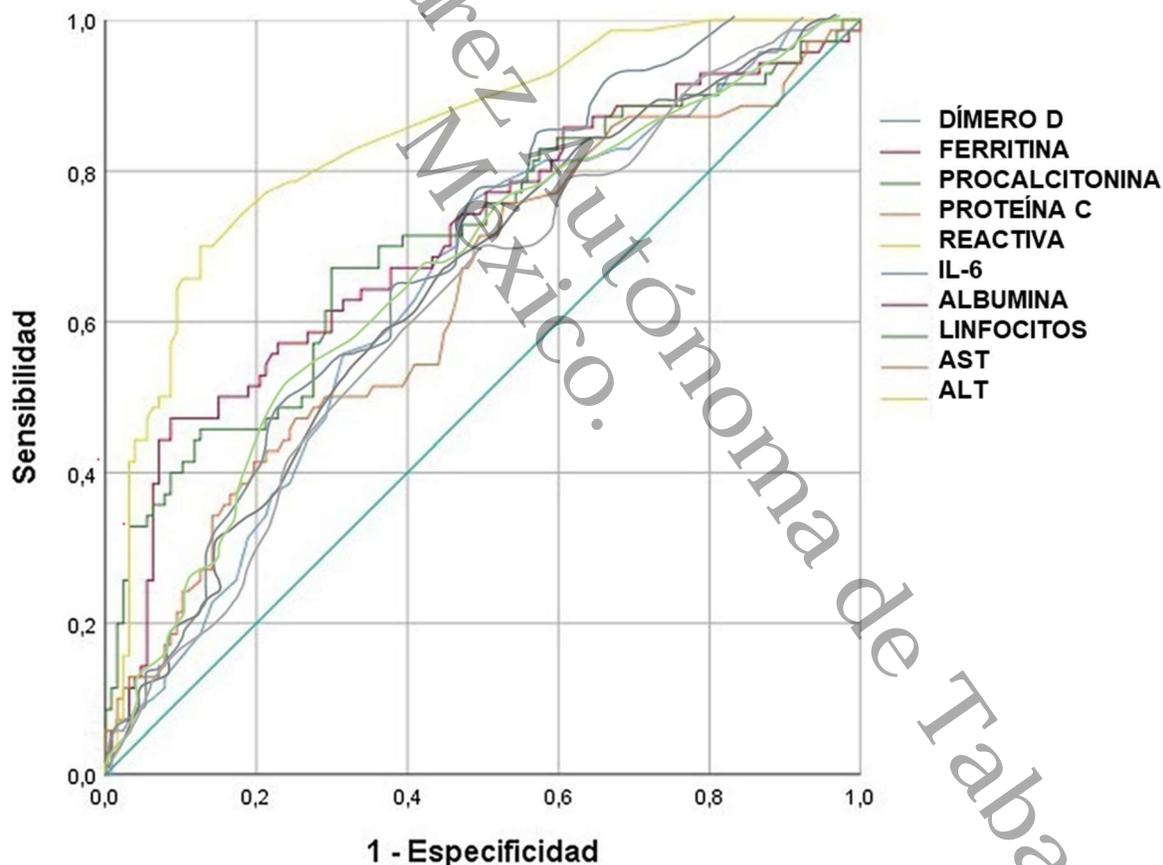
*p<0,05; ALT: aminotransferasa; PCT: Procalcitonina; AUC: área bajo la curva ROC; IC 95%: intervalo de confianza 95%.

Fuente: Elaboración propia de los resultados de estudio de biomarcadores factor pronóstico de mortalidad en pacientes de COVID-19, de julio 2020 a marzo del 2021 en el HGZ 46 IMSS, Tabasco.



Los factores pronósticos de gravedad de COVID-19 descritos anteriormente presentan la ventaja de ser empleados frecuentemente en la práctica clínica y estar disponibles en todos los hospitales, permitiendo así disponer de los resultados analíticos de forma fácil y rápida en analizadores automatizados. En este estudio se observó mediante la curva de ROC una sensibilidad y especificidad de Dímero D, Ferritina, Procalcitonina, IL-6, Proteína C Reactiva, Albumina, Linfocitos, ALT y AST. Ver figura 1.

Figura 1. Curva ROC de los factores predictores de mortalidad con significancia estadística a 30 días como factor pronóstico de mortalidad en pacientes de COVID-19, de julio 2020 a marzo del 2021 en el HGZ 46 IMSS, Tabasco.



Fuente: Elaboración propia de los resultados de estudio de biomarcadores factor pronóstico de mortalidad en pacientes de COVID-19, de julio 2020 a marzo del 2021 en el HGZ 46 IMSS, Tabasco



9.- DISCUSION

Después de la realización del presente estudio, con el objetivo de identificar a los factores asociados a mortalidad en personas con COVID-19, se pudo observar que los hallazgos de este trabajo en su gran mayoría coinciden con lo encontrado en estudios previos, sin embargo, algunos de ellos no resultaron ser plausibles desde el punto de vista biológico y de acuerdo con lo explicado anteriormente en artículos revisados.

Marcela Veles y Cols en la redacción de la Síntesis Rápida Factores clínicos pronósticos de enfermedad grave y mortalidad en pacientes con COVID-19 donde ellos manejaron en un metaanálisis a los factores clínicos y paraclínicos de manera aleatoria donde fueron la edad, comorbilidades (hipertensión arterial, Diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, malignidad y enfermedad renal crónica) y de acuerdo a los paraclínicos el dímero D, Proteína C reactiva, interleucina 6, procalcitonina, deshidrogenasa láctica y recuento linfocitario. Ellos evaluaron 452 pacientes donde de estas revisiones fueron similares a nuestro muestreo tales como los parámetros usados por laboratorios dentro de parámetros normales de nuestros 129 pacientes, tratamiento sintomático ambulatorio. Etapa 2 (fase pulmonar): Revisión médica y evaluar hospitalización, elevación de PCR, CPK, PCT, RX de tórax con infiltrados, tratamiento integral. Y Etapa 3 (fase hiperinflamatoria): hospitalización en unidades de reconversión, neumonía grave, saturación <90%, marcadores de inflamación elevados, tratamiento integral; de los anterir se encontro que el 50%(109) fueron atravez el Algoritmo Interno de Etapa 3 (fase hiperinflamatoria) mientras que el 9.2% (20) de los pacientes Etapa 2 (fase pulmonar) y ninguno para Etapa 1 (infección temprana). (41)



De acuerdo a los estudios del metanálisis de Marcela Veles et al la hipertensión arterial casi duplicaron el riesgo de tener enfermedad grave, en comparación con quienes no tenían estas comorbilidades. Asimismo, la diabetes mellitus y la presencia de malignidad, aumentaron un poco más de dos veces el riesgo de enfermedad grave, mientras que las pruebas de Laboratorios se encontró que la linfopenia se presenta con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad grave al compararse con aquellos con enfermedad leve-moderada. En contraposición, en estos pacientes aumentan los niveles de LDH, dímero-D, IL-6, PCR, y en menor medida, la procalcitonina los laboratorio con probable valor pronóstico para este desenlace, se consideraron el recuento de linfocitos, niveles de LDH, dímero-D, IL-6, PCR (42, 43,44) y procalcitonina (42,43,44). Más bajo en pacientes graves 0% P < 0.7821 LDH (U/L) , Más alto en pacientes graves 0% P = 0.7440 Dímero-D ($\mu\text{g/mL}$) Más alto en pacientes graves 45,4% P =0.1028 IL-6 (pg/mL) Más alto en pacientes graves 69,3% P < 0.0385 PCR (mg/dl) Más alto en pacientes graves 82% P < 0.0001 Procalcitonina (ng/ml) Más alto en pacientes graves 96% P < 0.00001 Donde nuestro estudio de acuerdo a los marcadores potenciales fueron ferritina con un punto de corte de 1,08 con sensibilidad de 59,38 y especificidad de 79,07, la IL-6, proteína c reactiva con un punto de corte de 2,31 con una sensibilidad de 33,2 y especificidad de 54,03, y la albumina, el estudio de dimero d fueron con punto de corte de 0,79 con una p de 0,0339 al igual que los linfocitos totales con p 0,113, tgo y tgp y la curb 65 la cuales el punto de corte feuron 1 con sensibilidad de 90,91 y especificidad de 53,08.

Wynant et al realizo 27 estudios donde su hospitalización de acuerdo a los diagnosticos de ingreso fueron complicaciones neumonicas, bronquitis aguda e infecciones del tracto superior donde de acuerdo a sus variables predictoras menciona a la edad, el sexo masculino, ingresos hospitalarios previos comorbilidades y determinantes sociales de la salud no se hace mencion de los dias de hospitalizacion en comparacion con nuestros estudios pero los factores tomados de acuerdo al sexo fueron el sexo femenino es el de mas alta tasa de mortalidad



con un 53.1% difiriendo en nuestro estudio en la cual el sexo masculino o con un 46,9% de mortalidad.(45)

Chen et al en el hospital de shanghai reporta en su estudio de pacientes fiebres al momento de hospitalización con una duracion de hospitalizacion de 4 días con variacion de 2 a 7 días a diferencias de nuestros estudios que fueron de 3 a 30 días en la fase de hospitalizacion en sala general a diferencia de unidad de cuidados intensivos en los cuales ellos no muestran sus días de estancia hospitalarias en los vcuales nosotros fueron de 39.4% Nuestra investigación reporta a la fiebre mayor de 37,8 con una p calculada de 0,042 en los pacientes con mortalidad y en los pacientes vivos como un 42.4% y los de mayor tasa de mortalidad en un 49% con sintomatologia pulmonar con una p calculada de 0,268 en la mortalidad encontrada en nuestro estudio.y en otros tales como sintomatologia general disgeusia, anosmia, dolor abdominal esta en el 75,1% de los pacientes que sobrevivieron y en el 12,4% los de mayor mortalidad. (46)

Qin et al reporta como exámenes de laboratorios la linfopenia, elevacion de biomarcadores como procalcitonina, velocidad de sedimentacion globular, ferritina serica y PCR, citoquinas inflamatorias como FNT E IL 6 como marcadores pronostico de mortalidad en cuanto a nuestro estudio. (47)

Jain et al., reportaron pacientes con una edad promedio de 62,4 años comparado con 46 años de los no admitidos (8). Otra fuerte asociación pronóstica fueron la enfermedad cardiovascular y la hipertensión arterial, las cuales incrementan el riesgo de enfermedad grave y de admisión a UCI en alrededor de 4 veces (8) en nuestro estudio la edad promedio estuvo de 25 a 85 años donde el 64,9 (58) fueron los fallecidos en comparacion con el 54,56 (71) de los pacientes que se recuperaron de la COVID 19, es importante señalar que en pacientes con edades de ≥ 60 -69 fueron significativos estadisticamente con tasas de mortalidad en comparación



de las otras edades. Así mismo en antecedentes personales de comorbilidad se encontró que las enfermedades más significativas en fallecidos fueron HTA con 16,2% (21) con valor, $p < 0,001$ 0,15, seguido de DM 6,2 (8), DL 10,7 (13) y obesidad el 10,8% siendo similar al estudio de Jain et al. (48)

Otra revisión sistemática y metaanálisis de Li et al., con 1527 pacientes más cercanos a nuestro grupo que fue de 783 pacientes señala que la frecuencia de comorbilidades estuvieron en hipertensión arterial con un 17.1%, la enfermedad cerebrovascular de 1.4% y la diabetes en un 9.7% donde los de mayor ingreso a fue la hipertensión y diabetes además que un 8% de los pacientes con COVID-19 sufrieron un evento cardíaco agudo, siendo la incidencia de estos Factores clínicos pronósticos de enfermedad grave y mortalidad por COVID-19 eventos, 13 veces más alto en los pacientes graves admitidos a UCI en comparación con quienes no lo fueron. A diferencia de nuestros pacientes los cuales son considerados la edad avanzada, niveles elevados de leucocitos y concentraciones elevadas de PCR, GGT y PCT en el momento del ingreso hospitalario han sido identificados como predictores de gravedad en pacientes con infección por SARS-CoV-2 y pueden ser empleados para predecir el curso de la COVID-19 en las etapas iniciales. (49)

Gong et al refiere que sus indicadores clínicos son la edad, LDH, PCR, el coeficiente de variación del ancho de distribución de glóbulos rojos, BUN, albúmina, y bilirrubina directa), encontrando que puede identificar tempranamente a pacientes graves con COVID-19 (50). Ji et al., también proponen un modelo predictivo (denominado CALL) que contiene 4 variables: comorbilidad, edad, recuento de linfocitos y LDH. Evaluando 46 pacientes graves y 692 no graves encontró que a mayor edad hay mayor riesgo de enfermedad grave, con una diferencia de 12.57 años en promedio (entre 6,46 y 18,68 años) entre aquellos con enfermedad grave y los que no la padecen entre las comorbilidades fueron la HTAS, DM TIPO 2 y la malignidad. (51)



Guan et al., y Wu et al., (52) AL IGUAL QUE Ji et al fueron HTAS, DM TIPO 2, donde el mayor numero fueron de 1191 pacientes en la HATS y 201 con DM tipo 2. Guan et al., encontro que el antecedente de enfermedad cardiovascular incrementaba dos veces el riesgo de enfermedad grave (RR=2,22; IC 95%, 1,52-3,23) y el antecedente de malignidad lo elevada en más de tres veces (RR=3,21; IC 95%, 1,99-5,16). Muy similar a nuestro estudio reportado y registrado en el apartado de Marcela Veles.

Pascual Gómez et al (53) en su estudio Potenciales biomarcadores predictores de mortalidad en pacientes COVID-19 en el Servicio de Urgencias evaluaron escalas clinicas de gravedad, biomarcadores de funcion renal, edad, procalcitonina de los cuales la edad, glucosa, creatinina y leucocitos totales como mejores predictores de mortalidad. Un score COVEB < 1 indica con un 100% de probabilidad, que el paciente con sospecha de COVID-19 no va a fallar en los próximos 30 días teniendo un ratio de mortalidad a 30 días calculado como fallecidos a 30 días vs sospechas atendidas fue del 20,2% (IC95%: 14,26%) Esta evidencia donde nuestros `pacientes se manejaron con una media la mortalidad de 6,97 y la sobrevivencia con una media de 54,24 con p calculada menor de 0,001. Con una desviacion estadar de 10, 27 en mortalidad.

Sirvient JM, et al. (54) incluyeron 168 pacientes intubados en la UCI encontrando que la proteina c reactiva la LDH y la troponina T cardiaca fueron los mas altos puntajes en pacientes con mortalidad en su estudio similar al nuestro reporta a la edad asociada a mayor mortalidad en la mayoria de los trabajo sprevios donde Han et al tambien toma al LDH xcomo unico marcados signisficativo de ingreso a la UCI para el desarrollo de SDRA y el resto de marcadores tando metabolicos como inmunologicos expresan inflamcion. La mortalidad de su cohorte fue muy similar al igual que el de nosotros a las de Ramirez et al con un porfentaje de mortalidad de 26.5% somnetidos a ventilaciòn mecanica. (55)



10. CONCLUSION

En este trabajo de investigación se logró el propósito de encontrar los biomarcadores predictivos de mortalidad los cuales son los que se encuentran en el servicio de atención a COVID 19, donde entre los factores encontrados tenemos la edad avanzada, el sexo del paciente no fue significativamente variable tanto el femenino como masculino se encontraron tanto en los valores de pacientes vivos como de los fallecidos en un numero proporcional y donde los biomarcadores como predictivos a la mortalidad fueron ferritina, dímero D, niveles elevados de leucocitos y concentraciones elevadas de PCR, GGT y PCT en el momento del ingreso hospitalario han sido identificados como predictores de gravedad en pacientes con infección por SARS-CoV-2 y pueden ser empleados para predecir el curso de la COVID-19 en las etapas iniciales, permitiendo adaptar la asistencia sanitaria a la estimación pronóstica de la enfermedad.

La CURB 65 como en otros estudios donde se usaron la PSI nuestra investigación apporto datos significativamente estadísticos ya que utiliza variables de las cuales son factor pronostico como la edad y laboratorios con los que contamos en nuestras unidades.

Los factores pronósticos encontrados fueron la edad de 60-69 años, sexo femenino, comorbilidad tales como HTAS, DM TIPO 2, dislipidemia y como potenciales biomarcadores predictivos de mortalidad en COVID 19 del HGZ 46 fueron estadísticamente significativos todos los realizados ferritina, Il-6, dímero D, PCR, albumina, linfocitos totales, TGO, TGP, con p menores de 0.001. como mejores predictores de mortalidad.



11.- PERSPECTIVAS

De acuerdo a las revisiones del trabajo de investigación se recomienda extender el estudio con otras variables que son de igual utilidad como factores sociodemográficos completos, factores de comorbilidad, complicaciones neumológicas, endocrinológicas y cardiovasculares, así como factores de riesgo como estilo de vida.

La presencia de riesgos serán menores al usar los biomarcadores predictivos de mortalidad para COVID 19, de manera rutinaria en pacientes que no se encuentran en una Unidad de Cuidado Intensivos.

De igual manera, sería relevante realizar más investigaciones en relación a distintos tipos de la inmunosupresión, ya que el estado suprimido del sistema inmune va a determinar una respuesta deficiente desde un inicio al contacto con cualquier agente patógeno y sería importante también determinar qué tipo de inmunosupresión vuelve el organismo humano más susceptible al desarrollo de la forma más severa de COVID-19 y con cuales otras características cuentan este tipo de pacientes que podrían determinar su evolución.

La publicación de nuestra investigación será de mucha utilidad para poder realizar discusiones y comparaciones a nivel mundial ya que la población no es homogénea de acuerdo a los grupos étnicos ni cultural.



12. BIBLIOGRAFIA

1. Gaspar Manuel Parra-Bracamonte, D. D.-V.-B. (2020). Clinical characteristics and risk factors for mortality of patients with COVID-19 in a large data set from México. . *MD. Annals of Epidemiology*.
2. COVID-19: Pathogenesis, cytokine storm and therapeutic potential of interferons. (May de 2020). *Cytokine and Growth Factor Reviews*, 66-70. doi:https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.05.002
3. Meng, B. F. (2020). El papel del laboratorio en la lucha contra el COVID-19. *Revisiones críticas en ciencias de laboratorio clínico*, 57(6), 400-414.
4. JA, P. (2020). Respuesta inflamatoria en relación con COVID-19 y otros fenotipos protrombóticos. *Reumatol Clin*.
5. Ye, Q., Wang, B., & Mao, J. (2020). The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *Journal of infection*, 607-613.
6. (2020). *Instituto Mexicano del Seguro Social Algoritmos interinos para la atención del COVID-19*.
7. John L. Frater, G. Z. (2020). COVID-19 y el laboratorio de Hemtología Clínica. *Int J Lab Hematol*, 11-18.
8. Matthew Zirui Tay, C. M. (2020). The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention . *Nature Reviews Immunology*, 1-12.
9. Giovanni Ponti, M. M. (2020). Biomarcadores asociados con la progresión de la enfermedad COVID-19. *Revisiones críticas en ciencias de laboratorio clínico*.
10. Fang Liu, L. L. (2020). Valor pronóstico de la interleucina 6, la proteína C reactiva y la procalcitonina en pacientes con COVID-19. *Revista de Virología Clínica* 127, 104-370.
11. Wang., L. (2020). C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. *Médecine et maladies infectieuses* 50, 332-334.



12. et al, L. P. (2020). Participantes de la respuesta inmunológica ante la infección por SARS-CoV-2 JAVA Alergias, asma e inmunología pediátrica. 29(1), 5-15.
13. Mert İlker Hayiroglu, T. C. (2020). Fibrinogen and D-dimer variances and anticoagulation recommendations in Covid-19: current literature review. . *Rev Assoc Med Bras*, 842-848.
14. Ian Huang, R. P. (2020). C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. 14, 1-14.
15. Stefano Figliozzi, e. a. (2020). Predictores de pronostico adverso en COVID 19: una revisión sistematica y metanálisis. . *Eur J Clin Invest*, 1-15.
16. Evangelos Terpos, L. N.-S. (2020). Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol.* , 834-847.
17. Makris., W. M. (2020). COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis.*, 26, 1-7.
18. Wenjing Ye, G. C. (2020). Dynamic changes of D-dimer and neutrophil-lymphocyte count ratio as prognostic biomarkers in COVID-19. . *Respiratory Research* , 1-7.
19. Rami M. Elshazlil, E. A. (2020). Diagnostic and prognostic value of hematological and immunological markers in COVID-19 infection: A meta-analysis of 6320 patients. *COVID-19 infection and laboratory markers*. doi:<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238160>
20. Pretorius., D. B. (2014). Serum ferritin is an important inflammatory disease marker, as it is mainly a leakage product from damaged cells. . *Metallomics*, 748-773.
21. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. (2021). *Clinica Chimica Acta* 505, 190-191.



22. *Vías de transmisión del virus COVID-19: Organization, World Health.* (2020).
Obtenido de Repercusiones para las recomendaciones relativas a las precauciones en materia de prevención y control de las infecciones.:
<https://www.who.int/es/news-room/commentaries/detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations>
23. *Gobierno de Tabasco. SST, Covid-19 México* . (2021). Obtenido de <https://tabasco.gob.mx/noticias/acumula-tabasco-55413-contagios-y-3709-fallecidos-por-covid-salud>
24. *Gobierno de México. Covid-19 México. Coronavirus COVID19 Comunicado Técnico Diario* (2021). Obtenido de <https://www.gob.mx/salud/documentos/coronavirus-covid-19-comunicado-tecnico-diario-238449>
25. F. Zeng, e. a. (2020). Asociación de marcadores inflamatorios con la gravedad de COVID 19: meta-análisis . *Revista Internacional de Enfermedades Infecciosas*.
26. (2021). *Instituto Mexicano del Seguro Social, OOAD Estatal de Tabasco, Jefatura de Servicios de Prestaciones Médicas, Coordinación de Información y Análisis Estratégico: Situación Epidemiológica COVID-19*.
27. *Alex Brandon López-Lázaro, G. M.-M.-N.-R.* (Enero de 2021). *Hipoalbuminemia como predictor de mortalidad de sepsis por COVID-19*. *Rev. Fac. Med. Hum.*, 12-18.
28. *Brandon Henry, e. a.* (2020). *La linfopenia y la neutrofilia al ingreso predicen la gravedad y la mortalidad en pacientes con COVID-19: un metanálisis*. *Acta Biomed*, 91(3). doi:10.23750/abm.v91i3.10217.
29. *Alfonso J. Rodríguez-Morales, e. a.* (marzo de 2020). *Características clínicas, de laboratorio y de imágenes de COVID-19: una revisión sistemática y un metanálisis*. *Medicina de viaje y enfermedades infecciosas*.



30. Siti Setiati, e. a. (julio de 2020). Factores de riesgo y resultados de pruebas de laboratorio asociados con enfermedad grave y mortalidad en pacientes de COVID-19: Una revisión sistemática. *Acta Med Indones*, 52(3), 227-245.
31. Xinxing Lai, e. a. (Diciembre de 2020). Predictores clínicos, de laboratorio y de imágenes para enfermedades críticas y mortalidad en pacientes con COVID-19: protocolo para una revisión sistemática y metanálisis. *BGM Open*, 1-5. doi:10.1136/bmjopen-2020-039813.
32. Qiubai Li, et. al. (Agosto de 2020). Características hematológicas de las personas con COVID-19. *Nature Public Health Emergency Collection*, 34(8), 2163-2172.
33. Li Tan, Et. al. (Noviembre de 2020). Validación de los predictores de la gravedad de la enfermedad y resultados en pacientes con covid 19: un estudio descriptivo y retrospectivo. *Med*. doi:https://doi.org/10.1016/j.medj.2020.05.002.
34. Malihe Mohamadian, e. a. (2020). COVID-19: Virología, biología y nuevo diagnóstico de laboratorio. *J Gene Med*, 23(2), 1-11. doi:10.1002/jgm.3303
35. E Murillo-Zamora, e. a. (Diciembre de 2020). Predictores de COVID-19 positivo en laboratorio en niños y adolescentes. *Public Health*, 189, 153-157. doi:https://doi.org/10.1016/j.puhe.2020.10.012.
36. Transmisibles, D. d. (2021). Reporte de defunciones COVID.19. 1-48.
37. Natalia F. Pascual Gómez, e. a. (julio de 2020). Potenciales biomarcadores predictores de mortalidad en pacientes COVID-19 en el Servicio de Urgencias. *Revista Española de Quimioterapia*, 1-7. doi:10.37201/req/060.2020.
38. Feng Pan, e. a. (Diciembre de 2020). Factores asociados con el resultado de la muerte en pacientes con enfermedad grave por coronavirus 19 (COVID-19). *Revista Internacional de Ciencias Medicas*, 17(9), 1281-1292.



39. Ferda Bilgir, e. a. (2020). Papel de determinados parámetros bioquímicos y hematológicos en la predicción de la mortalidad y el ingreso en UCI en pacientes con COVID-19. *Rev Assoc Med*, 1-7.
40. Massimiliano Ruscica, e. a. (Mayo de 2021). Parámetros pronósticos de la mortalidad hospitalaria en pacientes con COVID-19. *Eur J Clin Invest*, 1-9.
- 41.-Marcela Vélez, Pamela Velásquez Salazar Jorge Acosta-Reyes Claudia Yaneth Vera-Giraldo, Julián Santiago Franco Catalina Jiménez, Karen Lorena Palacios, Viviana Vélez, Yamani Gómez Peña, Daniel Patiño, Sergio Andrade, Fabián Jaimes, Isabel Cristina Marín, David Castaño, Paola Andrea Ramírez, (2020) Clinical factors for the prognosis of severe illness and death in patients with COVID-19 Rapid Synthesis; Unidad de Evidencia y Deliberación para la toma de Decisiones (UNED) de la Facultad de medicina de la Universidad de Antioquia. Pag. 10-15
- 42.-Gao Y, Li T, Han M, Li X, Wu D, Xu Y, et al. Diagnostic Utility of Clinical Laboratory Data Determinations for Patients with the Severe COVID-19. *J Med Virol* [Internet]. 2020;0–1. Available from: <https://doi.org/10.1002/jmv.25770>
- 43.-Zhang J jin, Dong X, Cao Y yuan, Yuan Y dong, Yang Y bin, Yan Y qin, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2020;(February):1–12
- 44.- uyi Li, Yi Cai, Meng Li et al. Leukopenia predicts risk for death in critically ill patients with COVID-19 in Wuhan , China : a single-centered , retrospective study. *Lancet Infect Dis*. 2020;In press:1–26.
- 45.- Wynants L, Calster B Van, Bonten MM, Collins GS, Debray TP, Vos M De, et al. Systematic review and critical appraisal of prediction models for diagnosis and prognosis of COVID19 infection. *medRxiv*. 2020;2020.03.24.20041020.



46.-Chen J, Qi T, Liu L, Ling Y, Qian Z, Li T, et al. Clinical progression of patients with COVID-19 in Shanghai, China. J Infect. 2020;

47.- Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID19 in Wuhan, China. Clin Infect Dis. 2020 Mar;(ciaa248).

48.-Jain V, Yuan J-M. Systematic review and meta-analysis of predictive symptoms and comorbidities for severe COVID19 infection. medRxiv. 2020;Preprint:1–25

49.-Li K, Wu J, Wu F, Guo D, Chen L, Fang Z, et al. The Clinical and Chest CT Features Associated with Severe and Critical COVID-19 Pneumonia. Invest Radiol. 2020; 26. Jin X,

50.-Gong J, Ou J, Qiu X, Jie Y, Chen Y, Yuan L, et al. Multicenter Development and Validation of a Novel Risk Nomogram for Early Prediction of Severe 2019-Novel Coronavirus Pneumonia. Prepr with LANCET. 2020.

51.-Ji D, Zhang D, Xu J, Chen Z, Yang T, Zhao P, et al. Prediction for Progression Risk in Patients with COVID-19 Pneumonia: the CALL Score. Clin Infect Dis. 2020;Preprint:1–11.

52.-Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020;1–13. 32



53.-Pascual Gómez Natalia F., Iván Monge Lobo, Inmaculada Granero Cremades, Angels Figuerola Tejerina, Fernando Ramasco Rueda, Andrés von Wernitz Teleki, Francisco Manuel Arrabal Campos, M. Ángeles Sanz de Benito; (2020) Potenciales biomarcadores predictores de mortalidad en pacientes COVID-19 en el Servicio de Urgencias, Rev Esp Quimioter 2020;33(4): 267-273

54.-Sirvent, J. M., Baro, A., Morales, M., Sebastian, P., & Saiz, X. (2020). Predictive biomarkers of mortality in critically ill patients with COVID-19. Biomarcadores predictivos de mortalidad en pacientes críticos con COVID-19. Medicina intensiva, S0210-5691(20)30334-X. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2020.09.010>

55.-Y. Han, H. Zhang, S. Mu, W. Wei, C.H. Jin, Tong Ch, et al. Lactate dehydrogenase, an independent risk factor of severe COVID-19 patients: A retrospective and observational study. Aging (Albany NY), 12 (2020), pp. 11245-11258 <http://dx.doi.org/10.18632/aging.103372>



13.- ANEXOS

10.1 Anexo I. Cronograma de Actividades

“POTENCIALES BIOMARCADORES COMO FACTOR PRONOSTICO DE MORTALIDAD EN PACIENTES COVID 19 EN EL HGZ No. 46 IMSS TABASCO”														
ACTIVIDAD	AGO 2020	SEP 2020	OCT 2020	NOV 2020	DIC 2020	ENE 2021	FEB 2021	MAR 2021	ABR 2021	MAY 2021	JUN 2021	JUL 2021	AGO 2021	SEP 2021
Elección del tema	X	X	X											
Revisión bibliográfica				X	X									
Elaboración de marco teórico, planteamiento y justificación del proyecto						X	X							
Elaboración de la metodología del proyecto de investigación							X	X						
Elaboración del instrumento de recolección									X	X	X			
Presentación del proyecto de investigación											X			
Subir al SIRELCIS											X	X		
Aprobación del proyecto												X	X	
Recolección de datos													X	
Análisis e interpretación de los resultados													X	
Presentación de los resultados														X



Villahermosa, Tabasco 12 de agosto 2021

Asunto: Dispensación de consentimiento informado

COMITÉ DE ÉTICA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION TABASCO
P R E S E N T E:

Estimado comité de Ética en relación al estudio titulado: "POTENCIONALES BIOMARCADORES COMO FACTOR PRONOSTICO DE MORALIDAD EN PACIENTES COVID-19 EN EL HGZ No. 46, IMSS TABASCO" realizado por el Médico Residente de tercer año de la especialidad de Medicina Familiar Christel García Peralta, debido que se trata de un estudio retrospectivo sin abordaje de paciente donde solo se llevara a cabo la revisión del expediente clínico, me dirijo a ustedes de la manera mas atenta para solicitar la dispensa del consentimiento informado.

Esperando su favorable respuesta me despido de usted con un respetuoso saludo.

ATENTAMENTE



QFB-EHDL Ivan de Jesús Sánchez Yedra
Investigador



Christel García Peralta
Médico Residente de tercer año



10.4 Anexo IV. Carta de no Inconveniente

GOBIERNO DE MEXICO | **IMSS**

OCASO DE EMERGENCIAS ADMINISTRATIVAS
CONVOCATORIA PROYECTO TABASCO
HOSPITAL GENERAL ZONA No. 48
"Dr. Ralfo González Reyes Islas"

México 2021
Año de la Inclusión

Villahermosa, Tabasco a 18 de Marzo de 2021

Memorandum. No. 280132010751/029/2021

Dra. Christel García Peralta
Tesisista de Medicina Familiar
UJAT

Villahermosa, tabasco.
Presente.

Derivado de la petición mediante oficio presentado con fecha 09 de marzo de 2021, se autoriza el acceso a las instalaciones del hospital, así como a la información epidemiológica de la unidad con la finalidad de continuar la fase de intervención del proyecto de investigación, dejando claro que los datos se utilizarán de forma anónima, respetando las normativas éticas y de seguridad protocolarias del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Sin otro particular, aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo.

Atentamente,
Dra. Gloria Angélica Reyes Islas.
Directora del H.G.Z. No. 48.

Acuse.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Carretera a la Salud 48100 365 Ciudad de T. Tabasco, Villahermosa Tabasco. T. 9933223388. www.ujat.mx