Universidad Autónoma de Querétaro

Facultad de Medicina

Factores clínicos y bioquímicos asociados a la mortalidad de los pacientes con diagnóstico de COVID 19 en el Hospital General de Querétaro en 2020.

TESIS

Que como parte de los requisitos para obtener el Diploma de

Especialidad en Medicina Interna

Presenta

Marian Giselle Ramírez García

Dirigido por:

Dra. Elba Susana Padilla Ávila

Co-Director:
Dr. Joao Mario Flores Fernández

Querétaro, Qro. a 12 de marzo de 2026

REPOSITORIO INSTITUCIONAL DGBSDI-UAQ

La presente obra está bajo la licencia:
https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es

CC BY-NC-ND 4.0 DEED

Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional

Usted es libre de:

Compartir — copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato

La licenciante no puede revocar estas libertades en tanto usted siga los términos de la licencia

Bajo los siguientes términos:

Atribución — Usted debe dar crédito de manera adecuada , brindar un enlace a la licencia, e indicar si se han realizado cambios . Puede hacerlo en cualquier forma razonable, pero no de forma tal que sugiera que usted o su uso tienen el apoyo de la licenciante.

NoComercial — Usted no puede hacer uso del material con propósitos comerciales .

SinDerivadas — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no podrá distribuir el material modificado.

No hay restricciones adicionales — No puede aplicar términos legales ni medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otras a hacer cualquier uso permitido por la licencia.

Avisos:

No tiene que cumplir con la licencia para elementos del material en el dominio público o cuando su uso esté permitido por una excepción o limitación aplicable.

No se dan garantías. La licencia podría no darle todos los permisos que necesita para el uso que tenga previsto. Por ejemplo, otros derechos como publicidad, privacidad, o derechos morales pueden limitar la forma en que utilice el material.

Oficio de votos aprobatorios

Santiago de Querétaro, Patrimonio de la Humanidad

Fecha

H. CONSEJO ACADÉMICO
De la Facultad de Medicina de la U. A. Q.
P R E S E N T E

Por este conducto, nos permitimos aprobar el trabajo "Factores clínicos y bioquímicos asociados a la mortalidad de los pacientes con diagnóstico de COVID 19 en el Hospital General de Querétaro en 2020."
elaborado por la (el) C. Marian Giselle Ramírez García , Residente de la especialidad de Medicina Interna, que reúne los requisitos de un trabajo de tesis como modalidad de Titulación. Sin más por el momento, se extiende el presente dictamen para los fines que el comité considere pertinente.

Atentamente

"Educo en la Verdad y en el Honor"

Nombre y firma del director de tesis	**Nombre y firma del codirector**	**Nombre y firma del vocal**
Nombre y firma del suplente		**Nombre y firma del suplente**

Universidad Autónoma De Querétaro

Facultad de Medicina

Especialidad en Medicina Interna

FACTORES CLÍNICOS Y BIOQUÍMICOS ASOCIADOS A LA MORTALIDAD DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE COVID 19 EN EL HOSPITAL GENERAL DE QUERÉTARO EN 2020.

Que como parte de los requisitos para obtener el Grado de Especialidad en Medicina Interna

Presenta:

Marian Giselle Ramírez García

Dirigida por:

Elba Susana Padilla Ávila

Co-Dirigido por:

Joao Mario Flores Fernández

Dr. Elba Susana Padilla Ávila
Presidente

Dr. Joao Mario Flores Fernández
Secretario

Dr. Teresa Nadia Flores Orta
Vocal

Dr. Alejandro Ibarra Orozco
Suplente

Dr. Arturo García Balderas
Suplente

Centro Universitario, Querétaro, Qro.
Julio 2026. México

RESUMEN

Introducción: La Infección por Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 Coronarvirus (SARS-Cov-2) (COVID-19) condicionó una crisis sanitaria de proporciones sin precedentes en México durante 2020. El Hospital General de Querétaro fue el primer centro reconvertido al 100% en el estado, para la atención de pacientes con infección por SARS-CoV-2, enfrentando condiciones de alta demanda asistencial sin experiencia previa acumulada.

Objetivo: Identificar los factores clínicos y bioquímicos asociados a la mortalidad intrahospitalaria en pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 en el Hospital General de Querétaro durante el año 2020.

Material y métodos: Estudio observacional, analítico, comparativo, de cohorte retrospectiva. Se revisaron expedientes de 207 pacientes con Proteína C Reactiva (PCR) positiva para SARS-CoV-2 avalada por InDRE, hospitalizados entre marzo y diciembre de 2020. Se recopilaron variables sociodemográficas, clínicas y bioquímicas al ingreso. Los pacientes fueron clasificados según desenlace intrahospitalario en supervivientes y fallecidos.

Análisis estadístico: Se aplicó prueba de Kolmogorov-Smirnov para evaluar normalidad. Para variables con distribución normal se utilizó T de Student y para variables sin distribución normal la prueba U de Mann-Whitney. Las variables categóricas se compararon con Chi-cuadrada o prueba exacta de Fisher. Se realizó regresión logística univariada y multivariada por pasos, y se calcularon curvas ROC para los biomarcadores significativos.

Resultados: De 207 pacientes analizados, 108 (52.2%) egresaron como supervivientes y 99 (47.8%) fallecieron. La única diferencia significativa en síntomas fue la odinofagia ($p=0.027$). Los supervivientes presentaron mayor edad (61.1 vs 50.9 años; $p<0.001$), Lactato Deshidrogenasa (LDH), Nitrógeno Ureico en Sangre (BUN), Urea, neutrófilos, PCR y ferritina fueron significativamente más elevados en supervivientes (todos $p\leq0.002$). El modelo multivariado identificó edad, calcio sérico, PCR y sodio como predictores independientes (R^2 Nagelkerke=0.307; clasificación correcta: 75.4%).

Conclusión: La mortalidad intrahospitalaria por COVID-19 en esta cohorte mostró patrones distintos a los reportados internacionalmente, atribuibles al contexto de saturación hospitalaria de 2020. El modelo multivariado identificó cuatro predictores independientes de mortalidad aplicables en el contexto local. Los hallazgos subrayan la necesidad de generar evidencia clínica contextualizada para poblaciones con alta vulnerabilidad epidemiológica.
Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, mortalidad intrahospitalaria, biomarcadores, factores clínicos, Hospital General de Querétaro.

ABSTRACT

Introduction: COVID-19 caused an unprecedented health crisis in Mexico during 2020. Hospital General de Querétaro was the first institution fully converted to COVID-19 care, operating under high patient demand without prior accumulated experience.

Objective: To identify clinical and biochemical factors associated with in-hospital mortality in patients hospitalized with COVID-19 at Hospital General de Querétaro during 2020.

Material and methods: Observational, analytical, comparative, retrospective cohort study. Medical records of 207 patients with INDRE-validated positive PCR for SARS-CoV-2, hospitalized between March and December 2020, were reviewed. Sociodemographic, clinical and biochemical variables at admission were collected. Patients were classified by in-hospital outcome as survivors and non-survivors.

Statistical analysis: Kolmogorov-Smirnov test was used for normality assessment. Student's T-test was applied for normally distributed variables and Mann-Whitney U test for non-normal variables. Categorical variables were compared with Chi-square or Fisher's exact test. Univariate and stepwise multivariate logistic regression were performed, and ROC curves were calculated for significant biomarkers.

Results: Of 207 patients, 108 (52.2%) survived and 99 (47.8%) died. The only significant symptom difference was odynophagia ($p=0.027$). Survivors were significantly older (61.1 vs 50.9 years; $p<0.001$). LDH, BUN, urea, neutrophils, CRP and ferritin were significantly higher in survivors (all $p\leq0.002$). The multivariate model

identified age, serum calcium, CRP and serum sodium as independent predictors (Nagelkerke R^2=0.307; overall correct classification: 75.4%).

Conclusion: In-hospital COVID-19 mortality in this cohort showed patterns differing from international reports, attributable to the hospital saturation context of 2020. The multivariate model identified four independent mortality predictors applicable in the local setting. Findings underscore the need for contextualized clinical evidence for epidemiologically vulnerable populations.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, in-hospital mortality, biomarkers, clinical factors, Hospital General de Querétaro.

Dedicatorias

A Dios, por permitirme la vida, la fortaleza y la bendición de culminar este camino en la Medicina Interna, incluso en medio de una de las etapas más desafiantes de la historia reciente como lo fue la pandemia por COVID-19. Por sostenerme en los momentos de incertidumbre y recordarme siempre el propósito de servir.

A mi madre, por ser el pilar fundamental de mi formación, por su amor incondicional, su impulso constante y su apoyo inquebrantable en cada etapa de este camino. Este logro también es suyo.

A mi hermano, por ser mi amigo y confidente, por acompañarme, escucharme y estar presente en cada momento importante.

A todos ustedes, gracias por ser parte de este sueño hecho realidad.

Agradecimientos

Agrdezco primeramente a Dios por ayudarme y guiarme en cada uno de mis pasos, agradecer que cada tropiezo lo convirtió en aprendizaje y crecimiento. Quiero expresar mi más profundo agradecimiento a mi familia, por ser el sostén incondicional a lo largo de este camino. A mi madre por ser mi mayor ejemplo de perseverancia, y que con amor me dio aliento en los momentos más difíciles. A mi hermano, por estar siempre presente brindándome ánimo y apoyo en cada etapa.

Agradezco al Dr Joao, codirector de esta tesis, por el apoyo, guía y empatía. A mis maestros, por compartir sus conocimientos, por su dedicación y compromiso con la formación médica, y por haber contribuido de manera fundamental en mi desarrollo profesional y humano.

A todos ustedes, gracias por ser parte esencial de este logro.

Índice

Contenido

Resumen 2
Abstract 3
Dedicatorias 5
Agradecimientos 5
Índice 6
Abreviaturas y siglas 7
Introducción 9
Antecedentes 11
Fundamentación teórica 18
Hipótesis 25
Objetivos 25
Objetivo general 25
Material y métodos 26
Resultados 43
Discusión 57
Conclusiones 60
Bibliografía 62

Abreviaturas y siglas

Abreviatura	Significado en español	Significado/origen en inglés
COVID-19	Enfermedad por coronavirus de 2019	*Coronavirus Disease 2019*
SARS-CoV-2	Coronavirus tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave	*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa; técnica para detectar material genético	*Polymerase Chain Reaction*
InDRE	Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos “Dr. Manuel Martínez Báez”	Institución mexicana de referencia epidemiológica
LDH	Lactato deshidrogenasa	*Lactate Dehydrogenase*
BUN	Nitrógeno ureico en sangre	*Blood Urea Nitrogen*
NLR	Relación o índice neutrófilos/linfocitos	*Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio*
PCR	Proteína C reactiva	*C-Reactive Protein, CRP*
AKI	Lesión renal aguda	*Acute Kidney Injury*
SDRA	Síndrome de dificultad respiratoria aguda	*Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS*
OMS	Organización Mundial de la Salud	*World Health Organization, WHO*
HAS	Hipertensión arterial sistémica	*Systemic Arterial Hypertension*
DM2	Diabetes mellitus tipo 2	*Type 2 Diabetes Mellitus*

Abreviatura	Significado en español	Significado/origen en inglés
ERC	Enfermedad renal crónica	*Chronic Kidney Disease, CKD*
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	*Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD*
IC	Insuficiencia cardiaca	*Heart Failure, HF*
OR	Razón de momios o razón de posibilidades	*Odds Ratio*
AUC	Área bajo la curva	*Area Under the Curve*
DE	Desviación estándar	*Standard Deviation, SD*
RIC	Rango intercuartílico	*Interquartile Range, IQR*
SPSS	Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales	*Statistical Package for the Social Sciences*

Introducción

El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró a la COVID-19 como una pandemia, acontecimiento que modificó sustancialmente la dinámica sanitaria, social y económica mundial. Inicialmente, se notificaron casos de neumonía de etiología desconocida; posteriormente, se identificó al SARS-CoV-2 como el agente etiológico responsable de la enfermedad. Su rápida propagación dio lugar, en un primer momento, a un brote epidémico en China, que posteriormente se extendió a otros países y regiones del mundo (World Health Organization, 2020; Bonilla-Sepúlveda, 2020).

El número de infecciones por SARS-CoV-2 aumentó rápidamente. Su elevada transmisibilidad, el periodo de incubación relativamente prolongado y la posibilidad de transmisión por personas asintomáticas o presintomáticas constituyeron factores determinantes para su propagación y transformación en un problema de salud pública mundial. Cuatro meses después de la identificación del primer caso, se habían registrado 3,090,445 personas infectadas y 217,769 defunciones asociadas a la enfermedad (Soriano, 2020).

En este contexto, resultó fundamental promover la transparencia, el intercambio y la difusión de la información científica, con la finalidad de comprender la dinámica de propagación de la enfermedad, identificar sus características clínicas y bioquímicas, y evaluar el efecto de la implementación oportuna de medidas destinadas a su prevención y contención.

Al 15 de marzo de 2021, en México se habían registrado 2,167,729 casos confirmados y más de 195,000 defunciones. Estas cifras superaron incluso los escenarios considerados catastróficos al inicio de la pandemia (Secretaría de Salud, 2021).

La magnitud real de la pandemia superó las proyecciones iniciales y excedió la capacidad de atención de numerosos hospitales, incluido el Hospital General de

Querétaro. Durante las etapas iniciales, la información científica disponible era limitada; por consiguiente, existían deficiencias en el conocimiento sobre la enfermedad, la experiencia clínica y la infraestructura necesaria para afrontar una emergencia sanitaria de tal magnitud.

Después de millones de contagios y defunciones registrados en el mundo, actualmente se dispone de un conocimiento más amplio, aunque todavía en desarrollo, acerca de la fisiopatología, las manifestaciones clínicas, el tratamiento y las estrategias de prevención de la COVID-19, entre ellas las medidas de higiene, el uso de equipos de protección, el aislamiento de casos y la vacunación.

En 2023, la OMS declaró el fin de la emergencia sanitaria mundial relacionada con la COVID-19 (World Health Organization, 2023). En México se realizó una evaluación epidemiológica nacional que permitió determinar el término de dicha emergencia. El 9 de mayo de 2023 se publicó en el Diario Oficial de la Federación el Decreto por el que se declaró terminada la acción extraordinaria en materia de salubridad general, cuyo propósito había sido prevenir, controlar y mitigar la COVID-19.

En el mismo decreto se estableció la necesidad de contar con un Plan de Gestión a Largo Plazo para el Control de la COVID-19, aprobado por el Comité Nacional para la Vigilancia Epidemiológica (CONAVE). Posteriormente, se determinó que la vigilancia epidemiológica continuaría mediante la estrategia centinela en las Unidades de Salud Monitoras de Enfermedad Respiratoria Viral (USMER), con la confirmación de los casos mediante la prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) (Secretaría de Salud–Dirección General de Epidemiología, 2024).

Al corte del 5 de agosto de 2024, se habían notificado 11,042 casos positivos de COVID-19 y 425 defunciones atribuibles a esta enfermedad (Secretaría de Salud–Dirección General de Epidemiología, 2024).

En el estado de Querétaro, el Hospital General de Querétaro fue el primer hospital reconvertido en su totalidad para brindar atención a pacientes con infección por SARS-CoV-2, principalmente mediante los servicios de Urgencias y Medicina Interna. El presente estudio se justificó por la ausencia de investigaciones locales que describieran las características clínicas y bioquímicas de estos pacientes y que compararan dichas variables entre quienes egresaron con vida y quienes fallecieron. Por lo tanto, esta investigación se orientó al análisis de la población atendida en dicho hospital, con el propósito de generar evidencia aplicable al contexto de la comunidad queretana.

Antecedentes

Desde finales de 2019 la infección por SARS-CoV-2 se ha caracterizado por una heterogeneidad clínica notable: la mayoría de los casos cursan leves, pero una fracción desarrolla insuficiencia respiratoria, fracaso multiorgánico y muerte. Esta variabilidad se explica por la interacción entre el huésped (edad, comorbilidades y estado inmuno-inflamatorio), el patógeno (linaje/variante) y la oportunidad/efectividad de intervenciones (vacunación y terapias). (Torres et al., 2021) La literatura acumulada del 2019 al 2025 permite identificar predictores clínicos y biomarcadores que, de manera consistente, se asocian con mayor riesgo de mortalidad.

1) Predictores clínicos sólidos

- Edad avanzada y sexo masculino**.** Estudios poblacionales a gran escala muestran un gradiente de riesgo con la edad y un exceso de mortalidad en hombres, independiente de otros factores. En el análisis OpenSAFELY (17,4 millones de adultos del Reino Unido), ser varón (HR≈1.6), la mayor edad y la deprivación social se asociaron fuertemente con muerte relacionada con COVID-19. (Williamson et al., 2020)

Comorbilidades. La presencia de enfermedades crónicas incrementa la probabilidad de desenlaces fatales. Meta-análisis y síntesis de guías clínicas destacan a diabetes, hipertensión, obesidad, cardiopatía, enfermedad renal crónica (ERC) y

EPOC como comorbilidades de mayor impacto. La evidencia de CDC (actualizada 2025) refuerza estos hallazgos y muestra mayor riesgo a partir de los 50 años, que crece sustancialmente >65 años. En pacientes críticos, la ERC (especialmente estadio terminal) y la aparición de lesión renal aguda (AKI) se vinculan de forma independiente con la mortalidad. (Centers for Disease Control and Prevention, 2025)

- Gravedad respiratoria al ingreso y soporte avanzado. El requerimiento de ventilación mecánica invasiva y el ingreso a UCI son predictores potentes de muerte; un estudio multicéntrico (BMJ Open) encontró OR≈3.3 para ventilación y OR≈2.2 para ingreso a UCI. Estos hallazgos reflejan el peso de la hipoxemia refractaria y del SDRA en el continuum fisiopatológico de la enfermedad. (Cueto-Manzano et al 2021)
- Variantes virales y periodo pandémico. Con Delta se observaron tasas de mortalidad hospitalaria superiores frente a periodos de Ómicron temprano; estudios comparativos en cohortes hospitalarias europeas y estadounidenses muestran menor riesgo de muerte con Ómicron, aunque persiste heterogeneidad por edad, inmunidad previa y saturación del sistema sanitario. (Hedberg et al., 2024)

2) Biomarcadores pronósticos de mortalidad

La COVID-19 fatal suele cursar con hiperinflamación sistémica, disfunción endotelial-trombótica y lesión multiorgánica; por ello, varios analitos se han consolidado como indicadores de riesgo (ver Tabla 2).

Marcadores inflamatorios (PCR, ferritina, LDH, IL-6)

En metaanálisis, IL-6 e IL-10 han demostrado alto poder discriminatorio entre supervivientes y no supervivientes: los no supervivientes presentan incrementos significativamente mayores de IL-6 (WMD ≈ +4.6 pg/mL) y elevaciones concomitantes de PCR y ferritina (WMD ≈ +760.2 ng/mL), marcadores que en conjunto reflejan la intensidad de la disfunción inmune y la tormenta de citocinas. La LDH, también consistentemente elevada en casos fatales, complementa este perfil de hiperinflamación. La procalcitonina, aunque se eleva con menor magnitud, aporta

utilidad para detectar coinfección bacteriana o sepsis secundaria en pacientes con evolución fatal. (Guo et al. 2020; Zeng et al. 2020; La Porta et al. 2022; Henry et al. 2020; Khedar RS et al. 2022)

Ejes hematológicos: linfopenia y NLR

Los no supervivientes presentan leucocitosis/neutrofilia y linfopenia, con recuentos leucocitarios mayores (mediana ≈ 10.25 vs 7.3 $\times 10^3/\mu L$, $p < 0.001$), neutrófilos más altos (≈ 8.9 vs 6.0 $\times 10^3/\mu L$, $p < 0.001$) y linfocitos más bajos (≈ 676 vs 826/μL, $p = 0.005$). La linfopenia al ingreso y un cociente neutrófilo/linfocito (NLR) elevado (mediana ≈ 12.1 vs 7, $p < 0.001$) se asocian consistentemente con gravedad y mortalidad, consolidándose como indicadores accesibles de severidad inmune y pronóstico desfavorable; revisiones sistemáticas y metaanálisis tempranos y posteriores confirman su valor pronóstico. (Olivas-Martínez et al. 2021; Knight et al. 2020; Tang et al. 2020; Henry et al. 2020; Cheng et al. 2020; Zhao et al., 2020)

Coagulopatía y trombosis: D-dímero

La mortalidad por COVID-19 se asocia a una coagulopatía sistémica con riesgo trombótico y, en casos avanzados, consumo de factores. El D-dímero elevado —reflejo de activación fibrinolítica sobre un estado protrombótico— predice muerte y eventos trombóticos con asociación dosis-respuesta en pacientes críticos (mediana ≈ 919 vs 677 ng/mL, $p < 0.001$; AUC útil para estratificación de riesgo). Los no supervivientes muestran además prolongación del tiempo de protrombina, elevación de FDP y fibrinógeno (≈ 751 vs 678 mg/dL, $p = 0.005$), y una frecuencia de CID manifiesta del 71.4% frente al 0.6% en supervivientes, con un tiempo medio desde el ingreso hasta CID de 4 días. (Guo et al. 2020; Zeng et al. 2020; La Porta et al. 2022; Henry et al. 2020; Zhan et al. 2021)

Función renal: Acute Kidney Injury, Lesión Renal Aguda **(**AKI) y creatinina

La afectación renal es frecuente y clínicamente determinante. Los no supervivientes presentan creatinina y BUN basales más altos (creatinina 1.14 ± 0.41 vs 0.9 ± 0.39 mg/dL; BUN 59.78 ± 30.7 vs 35.47 ± 17.61 mg/dL). La lesión renal aguda (AKI)

durante la hospitalización se asocia con un incremento importante de mortalidad (OR ≈ 5.16, IC95% 1.86–14.3; AKI etapas 2–3: OR ≈ 8.4, IC95% 3.1–22.7), con incidencia reportada de 25–76% en pacientes críticos y fuerte asociación con necesidad de terapia de reemplazo renal. (Cheng et al. 2020; La Porta et al. 2022; Aoun et al. 2021; Schaubroeck et al. 2022)

Lesión miocárdica: troponinas cardíacas

El daño miocárdico, reflejado por elevación de troponina, es frecuente y se vincula fuertemente con mayor mortalidad (troponina I: mediana ≈ 12.4 vs 4.6 pg/mL, $p < 0.001$; sensibilidad ~55%, especificidad ~80% en metaanálisis). Se reportan además incrementos de CK/CK-MB, mioglobina y NT-proBNP en pacientes con lesión miocárdica, acompañados de un perfil inflamatorio más intenso. Asimismo, la disfunción hepática se evidencia mediante elevación de AST y bilirrubina total como expresión del daño sistémico progresivo. Aunque algunos estudios sugieren confusión por comorbilidad cardiovascular preexistente, la señal global apoya el uso de troponina para estratificación y vigilancia de complicaciones. (Olivas-Martínez et al. 2021; Knight et al. 2020; Guo et al. 2020; Henry et al. 2020; Zinellu, Paliogiannis, Carru et al. 2021; Rasmi et al. 2022)

Conceptualmente, estos biomarcadores capturan tres procesos que convergen en los desenlaces fatales: hiperinflamación sistémica (PCR, ferritina, IL-6, LDH, NLR), endotelitis y coagulopatía (D-dímero), y lesión orgánica (troponina, creatinina), con el telón de fondo de la inmunosenescencia y la carga de enfermedad crónica. La Tabla FT 2 sintetiza las diferencias estadísticamente significativas reportadas en la literatura para cada uno de estos dominios.

Dominio	Marcador	Dirección en no supervivientes	Estadística clave reportada
Inflamación	IL-6	↑	WMD ≈ +4.6 pg/mL (no supervivientes vs supervivientes) (Guo et al. 2020; Zeng et al. 2020; La Porta et al. 2022; Henry et al. 2020)
Inflamación	Ferritina	↑	WMD ≈ +760.2 ng/mL(Guo et al. 2020; Zeng et al. 2020; La Porta et al. 2022; Henry et al. 2020)
Inflamación	PCR (CRP)	↑	Diferencias significativas ($p < 0.001$ en cohortes); en meta-análisis, consistentemente mayor en grave/fatal(Guo et al. 2020; Zeng et al. 2020; La Porta et al. 2022; Henry et al. 2020)
Hematología	Leucocitos / Neutrófilos	↑	Leucocitos: 10.25 vs 7.3 $\times 10^3$/μL ($p < 0.001$); Neutrófilos: 8.9 vs 6.0 $\times 10^3$/μL ($p < 0.001$) (Guo et al. 2020; Zeng et al. 2020; La Porta et al. 2022; Henry et al. 2020)
Hematología	Linfocitos	↓	676 vs 826/μL ($p = 0.005$) (Guo et al. 2020; Zeng et al. 2020; La Porta et al. 2022; Henry et al. 2020)
Hematología	NLR	↑	12.1 vs 7 ($p < 0.001$) (Guo et al. 2020; Zeng et al. 2020; La Porta et al. 2022; Henry et al. 2020)
Coagulación	D-dímero	↑	919 vs 677 ng/mL ($p < 0.001$); $p < 0.001$ en múltiples series(Guo et al.

			2020; Zeng et al. 2020; La Porta et al. 2022; Henry et al. 2020)
Coagulación	PT / FDP	↑	PT y FDP significativamente mayores al ingreso ($p < 0.001$) (Guo et al. 2020; Zeng et al. 2020; La Porta et al. 2022; Henry et al. 2020)
Coagulación	CID	↑ (frecuente en mortalidad)	71.4% no supervivientes vs 0.6% supervivientes; tiempo a CID ≈ 4 días(Guo et al. 2020; Zeng et al. 2020; La Porta et al. 2022; Henry et al. 2020)
Riñón	Creatinina / BUN	↑	Creatinina 1.14±0.41 vs 0.9±0.39 mg/dL; BUN 59.78±30.7 vs 35.47±17.61 mg/dL(Cheng et al. 2020; La Porta et al. 2022; Aoun et al. 2021)
Riñón	AKI (LRA)	↑ riesgo de muerte	OR ≈ 5.16 (IC95% 1.86–14.3); AKI 2–3 OR ≈ 8.4 (IC95% 3.1–22.7) (Cheng et al. 2020; La Porta et al. 2022; Aoun et al. 2021)
Cardíaco	Troponina	↑	12.4 vs 4.6 pg/mL ($p < 0.001$) (Olivas-Martínez et al. 2021; Knight et al. 2020; Guo et al. 2020; Henry et al. 2020; Zinellu, Paliogiannis, Carru, et al. 2021)

Tabla FT2. Principales parámetros de laboratorio asociados a mortalidad hospitalaria por COVID-19. La tabla resume las diferencias estadísticamente significativas en biomarcadores inflamatorios, hematológicos, de coagulación, función renal y daño miocárdico entre supervivientes y no supervivientes, reportadas en cohortes hospitalarias y metaanálisis. Las flechas indican la dirección del cambio en pacientes no supervivientes. NLR: cociente neutrófilo/linfocito; AKI:

lesión renal aguda; CID: coagulación intravascular diseminada; PT: tiempo de protrombina; FDP: productos de degradación de fibrina.

3) Factores modificadores por tratamiento

La mortalidad también depende de terapias oportunas que amortiguan los ejes fisiopatológicos anteriores.

Corticosteroides sistémicos

El metaanálisis prospectivo REACT demostró que los esteroides reducen la mortalidad a 28 días en pacientes críticos, cambiando el estándar de atención. (WHO REACT Working Group et al., 2020)

Antagonistas de IL-6

En pacientes hospitalizados con inflamación sistémica, tocilizumab y sarilumab, frente a cuidado estándar o placebo, se asociaron con menor mortalidad a 28 días. (WHO REACT Working Group et al., 2021)

Con base en la evidencia 2019–2025, la mortalidad por COVID-19 resulta del acoplamiento entre el perfil del paciente (edad, sexo, comorbilidades: diabetes, ERC, obesidad, cardiopatía, EPOC), la severidad clínica inicial (hipoxemia, necesidad de UCI o ventilación mecánica), los biomarcadores al ingreso (PCR, IL-6, ferritina, LDH, D-dímero, troponina, linfopenia, NLR) y el contexto epidemiológico (variante circulante, cobertura vacunal). Este marco respalda un modelo de riesgo multivariable en el que: los factores no modificables (edad, sexo) confieren el sustrato de vulnerabilidad; las comorbilidades y la deprivación social suman riesgo basal; los biomarcadores traducen en tiempo real la magnitud de inflamación, trombosis y daño orgánico; y la vacunación y las terapias actúan como atenuadores del riesgo, con efectos dependientes de la oportunidad y del fenotipo inflamatorio. (Williamson et al. 2020)

Fundamentación teórica

COVID-19 como entidad clínica hospitalaria

La enfermedad por Coronavirus 2019, causada por SARS-CoV-2, emergió en diciembre de 2019 en Wuhan, China, y rápidamente se convirtió en una crisis sanitaria global sin precedentes. Desde los primeros reportes clínicos hospitalarios, se evidenció que la infección podía evolucionar desde cuadros leves hasta neumonía grave, insuficiencia respiratoria y síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), requiriendo hospitalización y soporte ventilatorio avanzado. Un estudio retrospectivo inicial realizado en 99 pacientes hospitalizados en Wuhan describió un patrón predominante en hombres de edad media-avanzada con comorbilidades preexistentes, principalmente cardiovasculares y cerebrovasculares. Clínicamente, más del 80% presentó fiebre y tos al ingreso, un tercio desarrolló disnea y aproximadamente el 17% progresó a SDRA. La mortalidad temprana se estimó en 11%, observándose linfopenia marcada en los casos fatales, lo que sugirió desde etapas iniciales la relevancia de los marcadores inmunológicos y de la respuesta inflamatoria en la evolución hospitalaria.(Alhazzani et al. 2020; Chen et al. 2020)

Desde una perspectiva fisiopatológica, la COVID-19 hospitalaria se caracteriza por una respuesta inflamatoria sistémica desregulada, disfunción endotelial y alteraciones en la coagulación, que pueden culminar en daño multiorgánico. Aunque el período promedio de incubación se ha estimado en aproximadamente 6 días y la transmisión ocurre principalmente por gotitas respiratorias, la progresión a enfermedad grave depende en gran medida de factores del huésped. La heterogeneidad clínica observada —que abarca desde hipoxemia leve hasta falla respiratoria severa— ha puesto de manifiesto la necesidad de identificar tempranamente variables clínicas y bioquímicas asociadas a desenlaces adversos. La elevación de marcadores inflamatorios, la presencia de linfopenia y la coexistencia de comorbilidades han emergido como elementos clave en la estratificación de riesgo intrahospitalario.(Du et al. 2024; Safiabadi Tali et al. 2021)

En este contexto, estudios multicéntricos han profundizado en la identificación de factores pronósticos específicos en poblaciones hospitalizadas. El estudio CORONADO demostró que, en pacientes con diabetes mellitus hospitalizados por COVID-19, variables como el índice de masa corporal, la disnea al ingreso, la linfopenia y la elevación de proteína C reactiva y aspartato aminotransferasa se asociaron con mayor riesgo de evolución severa y mortalidad temprana, independientemente del control glucémico crónico medido por HbA1c. De forma complementaria, revisiones sistemáticas globales han confirmado que la edad avanzada, el sexo masculino, la obesidad severa y la presencia de cáncer activo incrementan significativamente el riesgo de desenlaces fatales. En conjunto, estos hallazgos consolidan a la COVID-19 como una entidad clínica hospitalaria compleja y multifactorial, en la que la interacción entre características demográficas, comorbilidades y parámetros bioquímicos iniciales determina el pronóstico intrahospitalario. (Cariou et al. 2020; Zhang et al. 2022)

Fisiopatología relacionada con la mortalidad

La mortalidad asociada a COVID-19 muestra un marcado gradiente etario, incrementándose de manera exponencial con la edad, patrón que reproduce la dinámica observada en la mortalidad por todas las causas en la población general. Este comportamiento sugiere que la vulnerabilidad frente a SARS-CoV-2 no depende exclusivamente de la presencia de comorbilidades específicas, sino también de factores intrínsecos al envejecimiento, como la inmunosenescencia, la inflamación crónica de bajo grado y la menor reserva funcional orgánica. Si bien las muertes se concentran en individuos con estado de salud previamente comprometido, la edad por sí misma emerge como un determinante independiente de riesgo, lo que indica que la capacidad de respuesta inmunitaria y la resiliencia fisiológica desempeñan un papel central en la progresión hacia desenlaces fatales.(Goldstein y Lee 2020; Olivas-Martínez et al. 2021)

Desde el punto de vista fisiopatológico, la mortalidad en COVID-19 severo se asocia predominantemente con insuficiencia respiratoria aguda secundaria a neumonitis viral y desarrollo de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). La lesión alveolar difusa, la alteración de la relación ventilación-perfusión y la hipoxemia profunda constituyen los eventos iniciales críticos. Sin embargo, en fases avanzadas, la progresión puede incluir shock séptico viral y disfunción multiorgánica (DMO), resultado de una respuesta inflamatoria sistémica desregulada. La activación masiva de citocinas, el daño endotelial y la coagulopatía contribuyen al deterioro hemodinámico y al compromiso de órganos extrapulmonares, incluyendo riñón, corazón y sistema nervioso central. Clínicamente, una saturación de oxígeno inferior al 80% al ingreso, la presencia de obesidad mórbida, diabetes y sexo masculino han sido identificados como predictores significativos de mortalidad, reflejando la interacción entre compromiso respiratorio temprano y estado metabólico-inflamatorio del huésped.(Msemburi et al. 2023; Knight et al. 2020)
En el paciente crítico, la fisiopatología de la mortalidad adquiere matices adicionales relacionados con el nivel de soporte disponible. Cuando la insuficiencia respiratoria no recibe manejo intensivo oportuno, el desenlace suele estar dominado por

hipoxemia refractaria. En contraste, en contextos con soporte ventilatorio avanzado, la progresión hacia shock séptico y falla multiorgánica se convierte en la principal vía final común hacia la muerte. Esta transición refleja una evolución desde daño pulmonar primario hacia disfunción sistémica mediada por inflamación persistente, alteraciones microvasculares y desregulación inmunológica. En este marco, marcadores clínicos y bioquímicos como elevación de proteína C reactiva, alteraciones en urea y creatinina, compromiso del estado de conciencia y deterioro hemodinámico actúan como indicadores indirectos del grado de desregulación fisiopatológica, permitiendo identificar a los pacientes con mayor riesgo de mortalidad intrahospitalaria.(Alhazzani et al. 2020; Goldstein y Lee 2020; Msemburi et al. 2023)

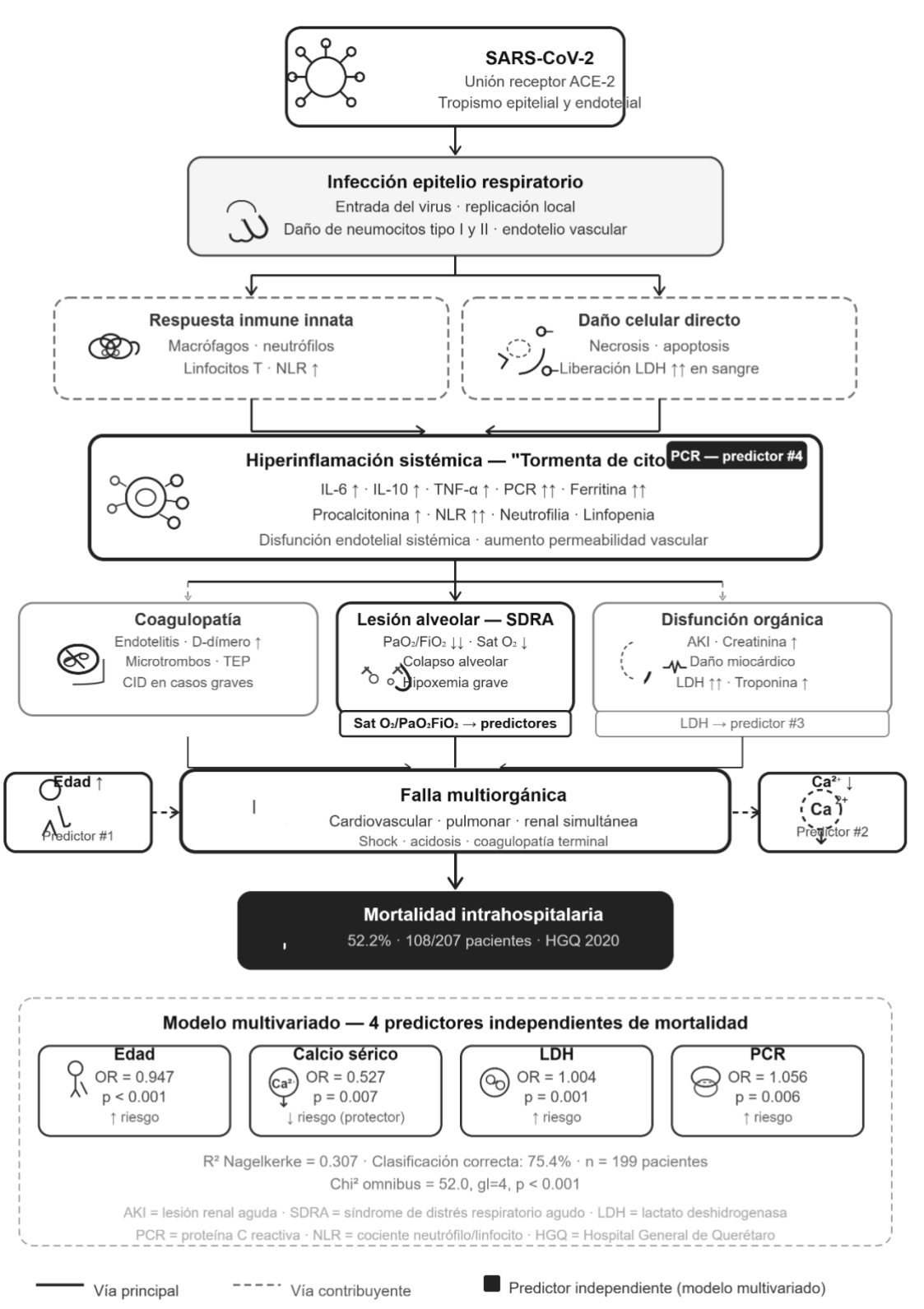


Figura FT-1. Fisiopatología del COVID-19 grave y predictores independientes de mortalidad intrahospitalaria. Hospital General de Querétaro, 2020. Diagrama de elaboración propia.

Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos asociados a la mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19.

Esquema conceptual que ilustra la progresión desde la infección por SARS-CoV-2 hacia insuficiencia respiratoria aguda, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), respuesta inflamatoria sistémica desregulada, disfunción endotelial y coagulopatía, culminando en shock séptico y disfunción multiorgánica como vía final común hacia la muerte. La figura integra los principales procesos fisiopatológicos implicados en la progresión clínica y en los desenlaces fatales intrahospitalarios.

Factores clínicos asociados a la mortalidad hospitalaria por COVID-19

Edad

La edad avanzada constituye el factor clínico más robusto asociado a mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19. Diversas cohortes han demostrado un incremento exponencial del riesgo conforme aumenta la edad. En análisis de regresión logística ajustados, cada año adicional de vida se ha asociado con un aumento significativo del riesgo de muerte (OR ≈ 1.09; $p < 0.001$). Asimismo, pacientes mayores de 65 años han mostrado un riesgo independiente marcadamente elevado de mortalidad (OR ≈ 22.36; IC 95% 5.83–85.82).(Hwang et al. 2020; Oladunjoye et al. 2021; Tang et al. 2020)

Las tasas de letalidad también reflejan un gradiente etario progresivo, alcanzando aproximadamente 7% en pacientes de 70–79 años y superando el 20% en mayores de 80 años. Estos hallazgos sugieren que la inmunosenescencia, la menor reserva fisiológica y la mayor fragilidad funcional contribuyen significativamente al desenlace adverso, incluso tras ajustar por comorbilidades.(Oladunjoye et al. 2021)

Sexo

El sexo masculino se ha asociado consistentemente con mayor riesgo de evolución grave y mortalidad hospitalaria. En análisis ajustados por edad, los hombres han mostrado un incremento significativo en el riesgo de neumonía grave (OR ≈ 2.38; $p < 0.001$) y muerte (OR ≈ 2.58; $p = 0.003$) en comparación con mujeres hospitalizadas.

La mayor proporción de hombres en los grupos con desenlace fatal ha sido atribuida a posibles diferencias en la respuesta inmunológica, variaciones hormonales y mayor prevalencia de comorbilidades cardiovasculares. Aunque la incidencia global de infección puede ser similar entre sexos, la evolución clínica tiende a ser más desfavorable en pacientes masculinos.(Hwang et al. 2020)

Comorbilidades

La carga de comorbilidad constituye un determinante independiente de mortalidad intrahospitalaria. La presencia de dos o más enfermedades crónicas se ha asociado significativamente con mayor riesgo de muerte (OR ≈ 3.28; p = 0.005). Este efecto refleja la disminución de la reserva fisiológica y la interacción entre inflamación sistémica aguda y enfermedades crónicas preexistentes.

Entre las comorbilidades más frecuentemente asociadas con desenlaces adversos se encuentran:

- Diabetes mellitus, relacionada con mayor necesidad de soporte ventilatorio y mayor mortalidad.
- Enfermedad cardiovascular, particularmente cuando coexiste con daño miocárdico.
- Enfermedad renal crónica, asociada con mayor progresión a falla orgánica.
- Enfermedad pulmonar crónica, vinculada a mayor severidad respiratoria.

En conjunto, la interacción entre edad avanzada, sexo masculino y multimorbilidad configura un perfil clínico de alto riesgo que permite anticipar la evolución desfavorable en pacientes hospitalizados por COVID-19.(Hwang et al. 2020; Oladunjoye et al. 2021; Guo et al. 2020; Zinellu, Paliogiannis, Fois, et al. 2021)

Hipótesis

- Ha. Los pacientes con SARS-CoV-2 que fueron egresados por mejoría del Hospital General de Querétaro, tienen menor cantidad de síntomas clínicos y niveles menores de reactantes de fase aguda en comparación con los pacientes que fueron egresados por defunción.

- Ho. Los pacientes con SARS-CoV-2 que fueron egresados por mejoría del Hospital General de Querétaro, no tienen diferencias en los síntomas clínicos ni en los niveles de reactantes de fase aguda en comparación con los pacientes que fueron egresados por defunción.

Objetivos

Objetivo general

- Determinar los factores clínicos y bioquímicos asociados a la mortalidad de los pacientes con diagnóstico de COVID-19.

Objetivos específicos

En pacientes hospitalizados por COVID-19, clasificados según desenlace intrahospitalario (supervivencia vs. fallecimiento), se plantean los siguientes objetivos específicos:

1. Identificar y describir los signos y síntomas clínicos al ingreso hospitalario en ambos grupos de estudio.
2. Caracterizar el perfil bioquímico basal al momento del ingreso, incluyendo biomarcadores inflamatorios, hematológicos, de función renal, hepática y parámetros de coagulación.
3. Comparar la frecuencia y distribución de los signos y síntomas clínicos entre pacientes supervivientes y no supervivientes.

4. Comparar las concentraciones basales de los parámetros bioquímicos entre ambos grupos, identificando diferencias estadísticamente significativas asociadas a mortalidad intrahospitalaria.
5. Describir las variables sociodemográficas (edad y sexo) de la población estudiada y analizar su distribución según desenlace.
6. Describir y comparar la prevalencia de comorbilidades preexistentes, incluyendo enfermedades metabólicas, cardiovasculares, respiratorias y otras condiciones crónicas, en relación con el desenlace hospitalario.

Material y métodos

Diseño de investigación:

observacional, analítico, comparativo, de cohorte retrospectiva

Universo de estudio

Expedientes de pacientes con prueba positiva de PCR para SARS-CoV-2 avalado por InDRE, que ameritaron hospitalización en el área COVID del Hospital General de Querétaro, en el año 2020.

Lugar de investigación:

Hospital General de Querétaro, centro de Segundo Nivel de Atención, en el año 2020.

Tiempo de investigación:

marzo 2020 a 14 diciembre de 2020

Tamaño de la muestra:

El tamaño de muestra se calculó para comparar dos proporciones independientes, considerando una proporción esperada de 30% en el grupo 1 y 10% en el grupo 2, con una diferencia mínima clínicamente relevante de 20%. Con un nivel de

significancia de 0.05 y una potencia estadística correspondiente a K=13, se obtuvo un tamaño de muestra de 97 pacientes por grupo.

Criterios de inclusión:

Expedientes de pacientes mayores de 18 años, con prueba de PCR positiva para SARS CoV 2 emitida por laboratorio avalado por InDRE.

Criterios de exclusión

Expedientes de pacientes que recibieron atención en área de urgencias sin ingresar al área COVID de Hospitalización.
Expedientes de pacientes con prueba negativa para SARS-CoV-2.

Criterios de eliminación:

Expedientes de pacientes incompletos con los datos necesarios para el ingreso al estudio.

Descripción del estudio

Se realizará un estudio observacional, analítico, comparativo, de cohorte retrospectiva, basado en la revisión de expedientes clínicos de pacientes hospitalizados en el área COVID de marzo a diciembre de 2020. La información se obtendrá a partir de los registros clínicos y de laboratorio disponibles en el expediente al ingreso y durante la hospitalización, según corresponda a cada variable.

Se recopilarán variables sociodemográficas incluyendo edad y sexo; el peso, talla e IMC no pudieeron ser incluidos en el análisis debido a datos insuficientes en el expediente clínico (disponibilidad < 30% de los casos). Asimismo, se registrarán antecedentes y factores de riesgo como comorbilidades y tabaquismo. El cuadro clínico se documentará mediante la presencia/ausencia de síntomas al ingreso, incluyendo fiebre, tos, cefalea, disnea, dolor torácico, artromialgias, conjuntivitis, odinofagia, diarrea y rinorrea.

Adicionalmente, se obtendrán parámetros de laboratorio para caracterizar el perfil bioquímico y hematológico basal, incluyendo hemoglobina, plaquetas, recuento leucocitario, neutrófilos totales, linfocitos totales, creatinina, nitrógeno ureico en sangre (BUN), urea, proteína C reactiva (PCR), procalcitonina, lactato deshidrogenasa (LDH), dímero D, así como grupo sanguíneo y factor Rh. La población se clasificará según desenlace intrahospitalario (supervivencia vs. fallecimiento) para realizar comparaciones entre grupos e identificar variables asociadas a mortalidad.

Variables estudiadas

Nombre de la variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable y escala de medición	Indicador
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Se obtiene del expediente.	Cuantitativa continua.	Años cumplidos.
Sexo	Es un término técnico específico en ciencias sociales que alude al conjunto de características diferenciadas que cada sociedad asigna a hombres y mujeres.	Se obtiene del expediente	Cualitativa nominal dicotómica.	1.- Masculino 2.- Femenino.
Presencia de comorbilidad	Es un término utilizado para describir dos o más trastornos o enfermedades que ocurren en la misma persona.	Antecedente de comorbilidad. Se obtiene del expediente	Cualitativa nominal dicotómica	1.- Presente 2.- Ausente

Antecedente patológico	Término que denota o implica enfermedad ya conocida.	Se plasmará el antecedente de enfermedad crónica. Se obtiene del expediente	Cualitativa nominal politómica	1.DM2 2.HAS 3.ERC 4.Cáncer 5.EPOC 6.Asma 7.HAS 8.Enfermedad cardiopulmonar 9.Inmunosupresión 10.Hepatopatía 11.Otras
Fiebre	Aumento de la temperatura del cuerpo por encima de la normal, más de 38.3 ºC.	Antecedente que será obtenido del expediente.	Cualitativa nominal	1.- Presente 2.- Ausente
Tos	Es un mecanismo reflejo complejo que permite mantener la función de intercambio de gasesde los pulmones evitando la aspiración de cuerpos extraños o bien liberando la vía	Antecedente que será obtenido del expediente.	Cualitativa.nominal dicotómica	1.- Presente 2.- Ausente

	aérea de secreciones o partículas mediante la espiración violenta.			
Cefalea	Hace referencia a los dolores y molestias localizadas en cualquier parte de la cabeza, en los diferentes tejidos de la cavidad craneana, en las estructuras que lo unen a la base del cráneo, los músculos y vasos sanguíneos que rodean el cuero cabelludo, cara y cuello.	Antecedente que será obtenido del expediente.	Categórica nominal cualitativa.	1.- Presente 2.- Ausente
Disnea	Sensación subjetiva de dificultad respiratoria que se suele traducir en falta de aire.	Antecedente que será obtenido del expediente.	Categórica nominal cualitativa.	1.- Presente 2.- Ausente
Dolor torácico	Se define como la presencia de dolor o molestia anómala localizada en el tórax, entre el diafragma y la base del cuello.	Antecedente que será obtenido del expediente.	Categórica nominal cualitativa.	1.- Presente 2.- Ausente
Artromialgias	Presencia de dolor a nivel muscular y articular de carácter inespecífico, son de carácter intermitente, cambiantes, no	Antecedente que será obtenido del expediente.	Categórica nominal cualitativa.	1.- Presente 2.- Ausente

	asociadas a ningún esfuerzo físico o traumatismo			
Conjuntivitis	Inflamación de la conjuntiva.	Antecedente que será obtenido del expediente.	Categórica nominal cualitativa.	1.- Presente 2.- Ausente
Odinofagia	Es el dolor en la faringe posterior que se produce con la deglución o sin ella.	Antecedente que será obtenido del expediente.	Categórica nominal cualitativa.	1.- Presente 2.- Ausente
Rinorrea	Es el flujo o emisión abundante de líquido por la nariz.	Antecedente que será obtenido del expediente.	Categórica nominal cualitativa.	1.- Presente 2.- Ausente
Diarrea	Alteración intestinal que se caracteriza por la mayor frecuencia, fluidez y, a menudo, volumen de las deposiciones.	Antecedente que será obtenido del expediente.	Categórica nominal cualitativa.	1.- Presente 2.- Ausente

Hemoglobina	Hemoproteína contenida dentro de los eritrocitos cuya función principal es transportar oxígeno desde los pulmones hacia los tejidos y participar en el transporte de dióxido de carbono desde los tejidos hacia los pulmones.	Valor que será obtenido del expediente.	Cuantitativa Continua.	Baja Hombre: <13 g/dl Normal H: 16+/- 2 Alta H: >18 g/dl Baja Mujer:<12 mg/dl Normal M:14+/- 2 Alta M: >16 mg/dl
Plaquetas	Son fragmentos celulares anucleados derivados de los megacariocitos de la médula ósea, cuya función principal es participar en la hemostasia.	Valor que será obtenido del expediente.	Cuantitativa contínua.	Valor normal: 150-450x 10^3 /uL Bajo: <150 Alto >400
Leucocitos	Son un conjunto heterogéneo de células sanguíneas que son ejecutoras de la respuesta inmunitaria.	Valor que será obtenido del expediente.	Cuantitativa continua	Rango normal: 4.5-11 x 10^3 /uL
Neutrófilos totales	Son leucocitos de tipo granulocito también denominados polimorfonucleares	Valor que será obtenido del expediente.	Cuantitativa continua	Rango Normal 1.8-7.7 x 10^3 /uL

Linfocitos totales	Son agranulocitos que constituyen del 20 al 25% del total de la población de leucocitos circulantes.	Valor que será obtenido del expediente.	Cuantitativa continua	Rango Normal 1.0-4.8 x 10^3 /uL
Creatinina	Producto final del metabolismo de la creatina que se encuentra en el tejido muscular y en la sangre de los vertebrados y que se excreta por la orina.	Valor que será obtenido del expediente.	Cuantitativa continua	Rango Normal < 1.2 mg/dL
BUN	Es un biomarcador sérico que refleja la concentración de nitrógeno derivado de la urea, producto final del metabolismo proteico hepático y se utiliza para evaluar de forma indirecta la función renal, el estado de hidratación, y el catabolismo proteíco.	Valor que será obtenido del expediente.	Cuantitativa continua	Rango Normal 10 a 20 mg/dL

Urea	Es el principal producto terminal del metabolismo de las proteínas en los mamíferos, resultante de la degradación de sustancias nitrogenadas en el organismo de muchas especies de mamíferos, que se expulsa a través de la orina y del sudor.	Valor que será obtenido del expediente.	Cuantitativa continua	Rango Normal 17 a 42 mg/dL
PCR	Proteína de fase aguda producida principalmente por el hígado en respuesta a inflamación, infección o daño tisular estimulada principalmente por IL-6.	Valor que será obtenido del expediente.	Cuantitativa continua	Rango Normal 0 a 5 mg/dL
Procalcitonina	Precursor peptídico de la calcitonina que en condiciones normales se produce en baja cantidad por las células C tiroideas, durante infecciones bacterianas sistémicas puede ser producida por múltiples tejidos elevándose en sangre por	Valor que será obtenido del expediente.	Cuantitativa continua	Rango Normal < 0.5 ng/mL

	estímulo de citocinas inflamatorias y endotoxinas bacterianas.			
LDH	Enzima que cataliza la conversión reversible de lactato a piruvato participando en el metabolismo anaerobio de la glucosay en la producción de energía celular.	Se obtiene del expediente	Cuantitativa continua.	Rango Normal 45 a 90 U/L
Dímero D	Fragmento proteico liberado a la circulación, cuando la fibrina estabilizada por factor XIII es degradada por la plasmina, reflejando actuación de la coagulación y fibrinólisis.	Se obtiene del expediente Valor Normal < 0.5 mgr/ml	Cuantitativa continua.	Valor Normal < 0.5 mgr/ml

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.	Se obtiene del expediente	Cuantitativa de continua.	Rango Normal 15-200 ng/mL
Saturación de oxígeno periférica	Proporción de hemoglobina oxigenada respecto al total de hemoglobina circulante, medida de forma no invasiva mediante oximetría de pulso. Refleja el grado de oxigenación tisular y constituye un indicador indirecto de la función respiratoria.	Expediente clínico — nota de ingreso / hoja de signos vitales	Cuantitativa continua	Normal: ≥95%. Insuficiencia respiratoria leve: 90–94%. Insuficiencia respiratoria moderada: 85–89%. Insuficiencia respiratoria grave: <85%

Relación PaO_2/FiO_2 (Índice de Horowitz)	Cociente entre la presión arterial de oxígeno (PaO_2) obtenida por gasometría arterial y la fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) administrada al paciente. Es el índice estándar para cuantificar la severidad de la insuficiencia respiratoria hipoxémica y para clasificar el Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA).	Expediente clínico — gasometría arterial y nota de ingreso	Cuantitativa continua	Normal: >300 mmHg. SDRA leve: 200–300 mmHg. SDRA moderado: 100–200 mmHg. SDRA grave: <100 mmHg. (Criterios de Berlín, 2012)
Calcio sérico total	Concentración sérica de calcio total, que incluye calcio ionizado, calcio unido a proteínas (principalmente albúmina) y calcio formando complejos con aniones. Participa en la contracción muscular, la conducción nerviosa, la coagulación y la señalización celular. Sus alteraciones se han asociado con severidad y mortalidad en pacientes con COVID-19	Expediente clínico — gasometría arterial y nota de ingreso	Cuantitativa continua	Normal: 8.5–10.5 mg/dL. Hipocalcemia: <8.5 mg/dL. Hipercalcemia: >10.5 mg/dL.

Técnicas e instrumentos

Se llevo a cabo el protocolo en el cual se empleó la técnica de revisión documental retrospectiva mediante análisis de expedientes clínicos y de los registros institucionales de laboratorio de pacientes hospitalizados en el área COVID durante el periodo de marzo a diciembre de 2020. La extracción de datos se realizó de forma sistemática a partir de información consignada en notas médicas (ingreso, evolución, interconsultas), hoja de enfermería y resultados de laboratorio.

Instrumentos

1. Cédula de recolección de datos (formato de extracción)
   Instrumento estructurado diseñado para capturar de manera estandarizada:
   - Variables sociodemográficas: edad, sexo.
   - Antropometría: peso, talla, IMC.
   - Antecedentes: comorbilidades, tabaquismo.
   - Cuadro clínico: fiebre, tos, cefalea, disnea, dolor torácico, artromialgias, conjuntivitis, odinofagia, diarrea, rinorrea.
   - Laboratorio: hemoglobina, plaquetas, leucocitos, neutrófilos, linfocitos, creatinina, BUN, urea, PCR, procalcitonina, LDH, dímero D, grupo y Rh.
   - Desenlace intrahospitalario: supervivencia vs. fallecimiento.
2. Expediente clínico institucional
   Fuente primaria de datos clínicos y antecedentes (notas de ingreso y evolución, diagnósticos, comorbilidades, signos/síntomas).
3. Sistema de información del laboratorio clínico (LIS) / reportes de laboratorio
   Fuente primaria para variables bioquímicas y hematológicas; se utilizarán los valores reportados por el laboratorio institucional conforme a sus procedimientos estandarizados.
4. Base de datos electrónica para captura y depuración
   Hoja de cálculo Excel.
   - Codificación de variables (diccionario de datos).
   - Control de consistencia (rangos plausibles, duplicados, valores faltantes).
   - Preparación para análisis estadístico.

Procedimientos

Una vez obtenidas las autorizaciones correspondientes por parte del Comité de Investigación y, en su caso, del Comité de Investigación Estatal, se procedió a la identificación de los pacientes hospitalizados en el área COVID durante el periodo comprendido del 10 de enero al 14 de diciembre de 2020. A partir de los registros institucionales de egresos y censos hospitalarios, se elaboró un listado de pacientes potencialmente elegibles, a quienes se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión establecidos en el protocolo. En caso de existir reingresos, se consideró únicamente el primer evento de hospitalización para evitar duplicidad de datos.

Posteriormente, se realizó la revisión sistemática y detallada de los expedientes clínicos físicos o electrónicos, así como de los registros del sistema de laboratorio institucional. La información fue extraída mediante una cédula de recolección de datos previamente diseñada y estandarizada, que incluyó variables sociodemográficas, antropométricas, antecedentes patológicos, hábitos como tabaquismo, cuadro clínico al ingreso y parámetros bioquímicos y hematológicos. Para efectos del análisis, se definió como perfil bioquímico basal el primer resultado de laboratorio disponible dentro de las primeras 24 horas del ingreso hospitalario; en caso de no contar con este, se registró el valor más cercano al momento de admisión, documentando dicha circunstancia.

Cada paciente fue identificado mediante un código único, eliminando cualquier dato personal que permita su identificación directa. La información fue capturada en una base de datos electrónica diseñada para el estudio, donde se realizó la codificación de variables categóricas y continuas conforme a un diccionario de datos previamente establecido. Posteriormente, se efectuó un proceso de control de calidad que incluirá la verificación de rangos plausibles, detección de valores atípicos, identificación de datos faltantes y revisión aleatoria de expedientes para minimizar errores de transcripción.

Finalmente, los pacientes fueron clasificados de acuerdo con su desenlace intrahospitalario en dos grupos: supervivientes y no supervivientes. A partir de esta clasificación, se preparó la base de datos definitiva para su análisis estadístico, resguardando en todo momento la confidencialidad y seguridad de la información conforme a la normativa vigente.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el software IBM SPSS Statistics versión 21.0 para Windows. Se estableció un nivel de significancia estadística de $\alpha=0.05$ para todas las pruebas, considerándose estadísticamente significativo todo valor de $p<0.05$.

Como primer paso, se evaluó la distribución de todas las variables continuas mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov con corrección de Lilliefors, dado el tamaño muestral superior a 50 observaciones. Las variables con distribución normal ($p>0.05$) se describieron mediante media y desviación estándar (DE), mientras que las variables sin distribución normal ($p<0.05$) se describieron mediante mediana y rango intercuartílico (RIC).

Las variables categóricas —incluyendo sexo, comorbilidades y síntomas al ingreso— se describieron mediante frecuencias absolutas y porcentajes. Para la comparación de variables continuas con distribución normal entre los grupos superviviente y fallecido se aplicó la prueba T de Student para muestras independientes, previa verificación de homogeneidad de varianzas mediante la prueba de Levene. Para las variables continuas sin distribución normal se utilizó la prueba U de Mann-Whitney. La comparación de variables categóricas entre grupos se realizó mediante la prueba Chi-cuadrada de Pearson; en los casos en que alguna celda presentó frecuencia esperada inferior a 5, se utilizó la prueba exacta de Fisher.

Adicionalmente, se realizó un análisis de medias por grupo mediante el procedimiento MEANS de SPSS para obtener las medias y desviaciones estándar de cada biomarcador según desenlace intrahospitalario, complementando los estadísticos no paramétricos con la descripción de las medias absolutas por grupo para facilitar la interpretación clínica.

Para la identificación de predictores independientes de mortalidad intrahospitalaria se realizó un análisis de regresión logística binaria. En una primera etapa se llevó a cabo un análisis univariado, incluyendo cada variable de forma individual como covariable con la variable dependiente DESENLACE (0=superviviente, 1=defunción). En una segunda etapa se construyó un modelo multivariado mediante el método de selección por pasos hacia adelante con razón de verosimilitud (Forward: LR), incorporando como candidatas todas las variables que mostraron asociación significativa ($p<0.05$) en el análisis univariado. La bondad de ajuste del modelo se evaluó mediante la prueba omnibus de coeficientes, la R^2 de Nagelkerke y el porcentaje de clasificación correcta global. Para cada variable incluida en el modelo final se reportó el Odds Ratio (OR) ajustado con su intervalo de confianza al 95% (IC 95%) y el estadístico de Wald.

Finalmente, se evaluó la capacidad discriminatoria individual de los biomarcadores significativos mediante el análisis de curvas ROC (Receiver Operating Characteristic), calculando el área bajo la curva (AUC) con intervalos de confianza al 95% para cada marcador. Se consideró capacidad discriminatoria clínicamente útil un AUC ≥ 0.60, buena con AUC ≥ 0.70 y excelente con AUC ≥ 0.80.

Consideraciones éticas

El presente estudio fue sometido a evaluación y aprobado por el Comité de Investigación del Hospital General de Querétaro, quedando registrado bajo el folio **1287/HGQ/379/11-06-2021/R-IV Medicina Interna**. La investigación se desarrolló en estricto apego a los principios éticos para la investigación en seres humanos establecidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y sus revisiones posteriores, así como a lo dispuesto en el Título Quinto de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, vigentes en México.

De conformidad con el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, este estudio se clasifica como investigación sin riesgo, dado que se trata de una investigación documental retrospectiva que implicó únicamente la revisión de expedientes clínicos e información de laboratorio preexistente, sin ninguna intervención sobre los pacientes ni modificación de su manejo clínico.

En virtud de lo anterior, y conforme al artículo 23 del mismo Reglamento, el Comité de Investigación determinó la exención de consentimiento informado por parte de los sujetos incluidos en el estudio. No obstante, se implementaron las siguientes medidas para garantizar en todo momento la protección de los derechos y la privacidad de los participantes:

Cada paciente fue identificado mediante un código numérico único, asignado al momento de la extracción de datos, eliminando de la base de análisis cualquier dato de identificación directa como nombre, número de expediente, número de seguridad social o domicilio. La base de datos resultante fue resguardada en dispositivos de acceso restringido, bajo custodia exclusiva del equipo investigador, sin transmisión a terceros ni publicación de datos individuales en ningún formato que permitiera la identificación de los pacientes.

Los resultados del estudio se reportan de manera agregada, sin posibilidad de vinculación con individuos específicos. La información obtenida fue utilizada exclusivamente con fines

científicos y de mejora de la práctica clínica, sin ningún propósito comercial, administrativo ni disciplinario. El acceso a los expedientes clínicos institucionales fue autorizado por las autoridades del Hospital General de Querétaro en el marco del registro de investigación antes mencionado, garantizando el cumplimiento de las disposiciones de confidencialidad establecidas por la Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012 del expediente clínico.
El estudio no generó conflicto de interés de ninguna índole por parte de los investigadores participantes.

Resultados

VII. Resultados

7.1 Características generales de la muestra

Se analizaron 207 pacientes hospitalizados con diagnóstico confirmado de COVID-19 mediante PCR positiva avalada por InDRE, atendidos entre marzo y diciembre de 2020 en el Hospital General de Querétaro. Del total, 108 pacientes (52.2%) fallecieron durante la hospitalización y 99 (47.8%) egresaron como supervivientes, determinando una tasa de mortalidad intrahospitalaria del 52.2% para el período analizado (Figura 1).

La distribución por sexo mostró predominio del sexo femenino con 131 pacientes (63.3%) frente a 76 del sexo masculino (36.7%). La edad promedio de la muestra total fue de 56.3 años (DE ± 14.1), con una mediana de 57 años y un rango de 17 a 90 años. Al comparar por desenlace, los pacientes fallecidos presentaron una edad media de 61.1 años (DE ± 12.3), significativamente mayor que los supervivientes con 50.9 años (DE ± 15.1), con una diferencia de 10.2 años (IC 95%: 6.4–14.0; $p<0.001$; Figura 1).

Respecto a las comorbilidades, la hipertensión arterial sistémica fue la más prevalente con 80 casos (38.6%), seguida de diabetes mellitus en 76 pacientes (36.7%) y tabaquismo en 39 (18.8%). El 42.0% de los pacientes no presentó ninguna comorbilidad. Ninguna comorbilidad individual mostró asociación estadísticamente significativa con el desenlace intrahospitalario (todos $p>0.05$). Las características completas de la muestra se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1

Características sociodemográficas y comorbilidades según desenlace intrahospitalario (n=207)

Variable	Total (n=207)	Fallecido (n=108)	Superviviente (n=99)	p
Variables sociodemográficas				
Edad — media ± DE (años)	56.3 ± 14.1	61.1 ± 12.3	50.9 ± 15.1	<0.001*
Sexo femenino, n (%)	131 (63.3%)	67 (62.0%)	64 (64.6%)	0.709
Sexo masculino, n (%)	76 (36.7%)	41 (38.0%)	35 (35.4%)	0.709
Comorbilidades				
Hipertensión arterial sistémica, n (%)	80 (38.6%)	39 (36.1%)	41 (41.4%)	0.440
Diabetes mellitus, n (%)	76 (36.7%)	38 (35.2%)	38 (38.4%)	0.633
Tabaquismo, n (%)	39 (18.8%)	20 (18.5%)	19 (19.2%)	0.899
Enfermedad cardiovascular, n (%)	6 (2.9%)	3 (2.8%)	3 (3.0%)	0.923
Enfermedad renal crónica, n (%)	5 (2.4%)	2 (1.9%)	3 (3.0%)	0.548
Sin comorbilidades, n (%)	87 (42.0%)	—	—	—

Nota. * T de Student con corrección de Welch (varianzas desiguales: F de Levene=4.029, p=0.046). Chi-cuadrada de Pearson para variables categóricas. DE = desviación estándar. Filas en azul = diferencia estadísticamente significativa (p<0.05).

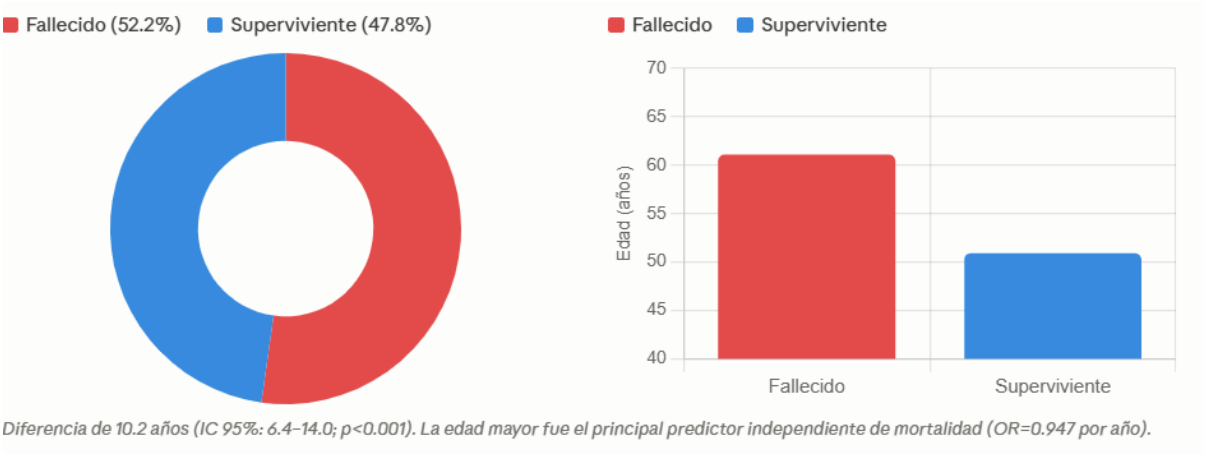


Figura 1.

Distribución del desenlace intrahospitalario y comparación de edad media por grupo (n=207). El panel izquierdo muestra la proporción de fallecidos (52.2%) y supervivientes (47.8%). El panel derecho muestra la comparación de la edad media entre grupos (fallecidos: 61.1 ± 12.3 años vs. supervivientes: 50.9 ± 15.1 años; p<0.001, T de Student con corrección de Welch).

7.2 Cuadro clínico al ingreso

Los síntomas más frecuentes al ingreso fueron disnea (79.7%), fiebre (74.9%), tos (66.2%) y artromialgias (63.8%), como se observa en la Figura 2. Con menor frecuencia se documentaron cefalea (44.9%), odinofagia (33.8%), síntomas gastrointestinales (23.7%), dolor torácico (19.8%), rinorrea (9.2%) y conjuntivitis (4.3%).

Al comparar la frecuencia de síntomas entre fallecidos y supervivientes mediante Chi-cuadrada de Pearson, únicamente la odinofagia mostró asociación estadísticamente significativa con el desenlace intrahospitalario (χ^2=4.894, p=0.027), siendo más frecuente en los supervivientes (41.4%) que en los fallecidos (26.9%). El resto de los síntomas no presentó diferencias significativas entre grupos (todos p>0.05). Los datos completos se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2

Frecuencia de síntomas al ingreso según desenlace intrahospitalario (n=207)

Síntoma	Total n (%)	Fallecido n (%)	Superviviente n (%)	χ^2	p
Disnea	165 (79.7%)	86 (79.6%)	79 (79.8%)	0.001	0.976
Fiebre	155 (74.9%)	77 (71.3%)	78 (78.8%)	1.541	0.214
Tos	137 (66.2%)	67 (62.0%)	70 (70.7%)	1.735	0.188
Artromialgias	132 (63.8%)	68 (63.0%)	64 (64.6%)	0.063	0.801
Cefalea	93 (44.9%)	49 (45.4%)	44 (44.4%)	0.018	0.894
Odinofagia*	70 (33.8%)	29 (26.9%)	41 (41.4%)	4.894	0.027
Síntomas gastrointestinales	49 (23.7%)	26 (24.1%)	23 (23.2%)	0.020	0.887
Dolor torácico	41 (19.8%)	21 (19.4%)	20 (20.2%)	0.019	0.891
Rinorrea	19 (9.2%)	7 (6.5%)	12 (12.1%)	1.971	0.160
Conjuntivitis	9 (4.3%)	4 (3.7%)	5 (5.1%)	0.225	0.635

Nota. * Único síntoma con asociación estadísticamente significativa (p<0.05). Chi-cuadrada de Pearson para todas las comparaciones. La odinofagia fue más frecuente en supervivientes; este hallazgo se analiza en el apartado 8.6.

7.3 Pruebas de normalidad

Previo a los análisis comparativos se evaluó la distribución de las variables continuas mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov (KS) con corrección de Lilliefors para cada grupo de desenlace por separado. Únicamente la edad (KS=0.057 en fallecidos y 0.054 en supervivientes, p=0.200 en ambos grupos) y las plaquetas (KS=0.054 y 0.075, p=0.200 en ambos grupos) mostraron distribución normal en los dos grupos. El resto de las 25 variables continuas analizadas presentaron distribución no normal (p<0.05 en al menos un grupo), por lo que se aplicó la prueba U de Mann-Whitney para su comparación.

7.4 Comparación de variables continuas entre grupos

Mediante T de Student con corrección de Welch para la edad —dada la desigualdad de varianzas confirmada por la prueba de Levene (F=4.029, p=0.046)— se documentó que los pacientes fallecidos fueron significativamente mayores que los supervivientes (61.1 ± 12.3 vs. 50.9 ± 15.1 años; t=5.316, p<0.001), con una diferencia de 10.2 años (IC 95%: 6.4–14.0). Las plaquetas no mostraron diferencias entre grupos (263.7 vs. 264.4 $\times 10^3/\mu L$; p=0.964).

Mediante U de Mann-Whitney se identificaron diferencias estadísticamente significativas en quince variables (Tabla 3). Los marcadores de hiperinflamación sistémica fueron significativamente más elevados en fallecidos: LDH (539.7 vs. 383.0 U/L; p<0.001), NLR (14.31 vs. 9.17; p<0.001), neutrófilos (12.54 vs. 8.45 $\times 10^3/\mu L$; p<0.001), PCR (23.0 vs. 16.5 mg/dL; p=0.001), procalcitonina (p=0.001) y ferritina (1790.4 vs. 952.3 ng/mL; p=0.002). Los marcadores de disfunción renal también fueron mayores en fallecidos: BUN (31.6 vs. 19.9 mg/dL; p<0.001), urea (67.1 vs. 42.9 mg/dL; p<0.001) y creatinina (2.24 vs. 1.33 mg/dL; p=0.013). En contraste, la saturación de oxígeno (83.8 vs. 89.0%; p=0.001), la PaO_2/FiO_2 (171.1 vs. 210.3 mmHg; p=0.001) y el calcio sérico (7.87 vs. 8.16 mg/dL; p<0.001) fueron significativamente menores en los fallecidos (Figura 4).

Tabla 3

Comparación de variables continuas según desenlace — medias por grupo y estadístico de contraste (n=207)

Variable (unidades)	Media fallecido (DE)	Media superviviente (DE)	Dirección	Estadístico	p
T de Student (distribución normal)					
Edad (años)	61.1 ± 12.3	50.9 ± 15.1	Mayor en fallecidos	t=5.316 (Welch)	<0.001
Plaquetas (×10³/µL)	263.7 ± 103.5	264.4 ± 108.5	Sin diferencia	t=−0.046	0.964
U de Mann-Whitney (distribución no normal)					
LDH (U/L)	539.7 ± 223.6	383.0 ± 176.6	Mayor en fallecidos	U=3153, Z=−5.094	<0.001
NLR	14.31 ± 9.99	9.17 ± 6.71	Mayor en fallecidos	U=3479, Z=−4.338	<0.001
Neutrófilos (×10³/µL)	12.54 ± 11.55	8.45 ± 4.47	Mayor en fallecidos	U=3572, Z=−4.122	<0.001
BUN (mg/dL)	31.6 ± 29.0	19.9 ± 15.8	Mayor en fallecidos	U=3645, Z=−3.953	<0.001
Urea (mg/dL)	67.1 ± 62.4	42.9 ± 33.6	Mayor en fallecidos	U=3745, Z=−3.719	<0.001
PCR (mg/dL)	23.0 ± 10.7	16.5 ± 9.3	Mayor en fallecidos	U=3909, Z=−3.340	0.001
Potasio sérico (mEq/L)	4.33 ± 0.69	3.99 ± 0.54	Mayor en fallecidos	U=3885, Z=−3.394	0.001
Procalcitonina (ng/mL)	2.78 ± 10.73	1.71 ± 6.96	Mayor en fallecidos	U=3652, Z=−3.462	0.001

Saturación O_2 (%)	83.8 ± 13.8	89.0 ± 10.1	Menor en fallecidos	U=3915, Z=−3.328	0.001
PaO_2/FiO_2 (mmHg)	171.1 ± 88.1	210.3 ± 112.3	Menor en fallecidos	U=3693, Z=−3.455	0.001
Calcio sérico (mg/dL)	7.87 ± 0.60	8.16 ± 0.79	Menor en fallecidos	U=3420, Z=−3.741	<0.001
Ferritina (ng/mL)	1790.4 ± 1904.3	952.3 ± 855.5	Mayor en fallecidos	U=4020, Z=−3.080	0.002
Creatinina (mg/dL)	2.24 ± 5.21	1.33 ± 2.79	Mayor en fallecidos	U=4280, Z=−2.476	0.013
TPT (segundos)	27.99 ± 5.41	26.47 ± 7.69	Mayor en fallecidos	U=3723, Z=−2.506	0.012
Linfocitos (×10³/µL)	1.48 ± 3.10	1.15 ± 0.75	Mayor en fallecidos	U=4472, Z=−2.030	0.042
Hemoglobina (g/dL)	14.1 ± 2.89	14.5 ± 3.02	Sin diferencia	U=5079	0.535
Glucosa sérica (mg/dL)	178.9 ± 109.7	178.5 ± 108.3	Sin diferencia	U=5028	0.459
Sodio sérico (mEq/L)	137.9 ± 4.6	136.6 ± 6.4	Sin diferencia	U=5088	0.548

Nota. Filas en verde = p<0.05. NLR = cociente neutrófilo/linfocito; LDH = lactato deshidrogenasa; BUN = nitrógeno ureico en sangre; PCR = proteína C reactiva; TPT = tiempo de tromboplastina parcial; DE = desviación estándar.

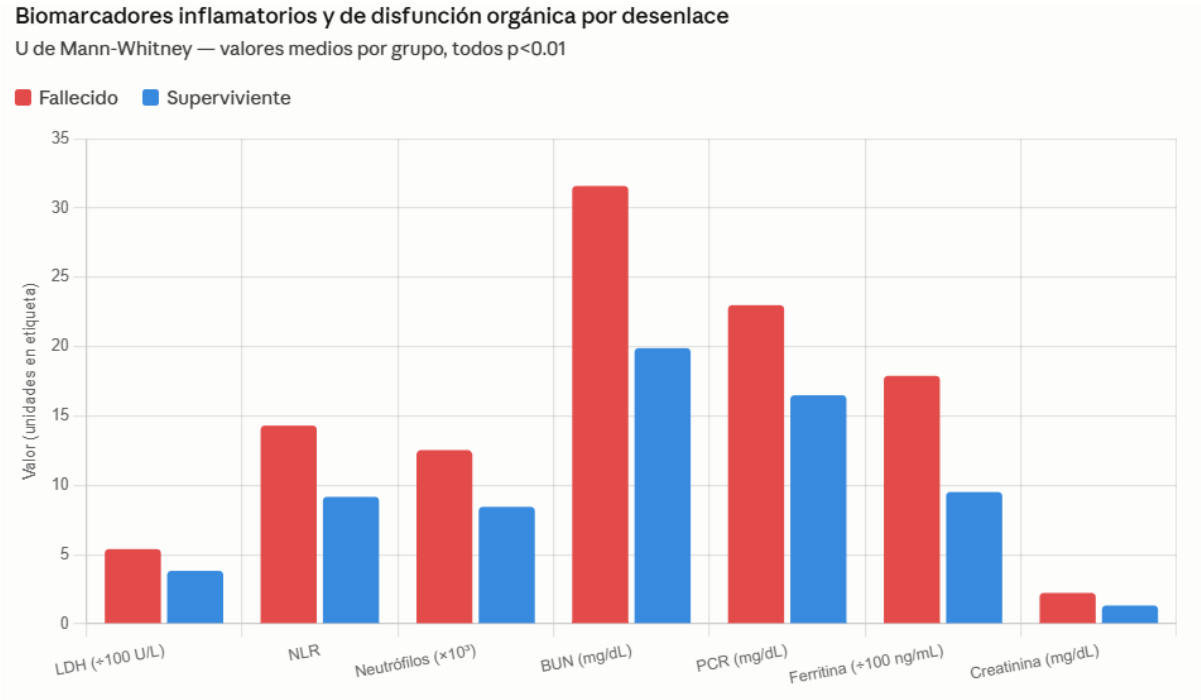


Figura 2.

Medias de los principales biomarcadores con diferencia estadísticamente significativa según desenlace intrahospitalario (n=207). Las barras representan la media de cada variable en el grupo fallecido (rojo) y superviviente (azul). LDH expresada en U/L÷100 y ferritina en ng/mL÷100 para comparabilidad en el eje. Todos los biomarcadores mostrados presentaron p<0.001 mediante U de Mann-Whitney.

7.5 Análisis de regresión logística

7.5.1 Modelo univariado

El análisis univariado identificó a la edad como predictor estadísticamente significativo de mortalidad (OR=0.947, IC 95%: 0.924–0.968; p<0.001). Las variables con p<0.05 en los análisis bivariados fueron incluidas como candidatas al modelo multivariado.

7.5.2 Modelo multivariado por pasos

El análisis de regresión logística binaria por pasos hacia adelante con razón de verosimilitud (Forward: LR) identificó cuatro predictores independientes de mortalidad (Tabla 4; Figura 3): edad, calcio sérico, LDH y PCR. La edad mayor se asoció con mayor probabilidad de muerte

(OR=0.947 por año; p<0.001). El calcio sérico actuó como factor protector independiente (OR=0.527; p=0.007): cada incremento de 1 mg/dL se asoció con una reducción del 47.3% en la probabilidad de muerte. La LDH (OR=1.004; p=0.001) y la PCR (OR=1.056; p=0.006) se comportaron como factores de riesgo independientes, confirmando la hiperinflamación y el daño tisular como determinantes del desenlace fatal. Las métricas de ajuste se presentan en la Tabla 4b.

Tabla 4

Predictores independientes de mortalidad — Regresión logística multivariada por pasos (n=199)

Variable	B	OR ajustado	IC 95% inf.	IC 95% sup.	Wald	p	Paso
Edad (años)	−0.054	0.947	0.924	0.971	18.62	<0.001	1
Calcio sérico (mg/dL)	−0.641	0.527	0.315	0.883	7.31	0.007	2
LDH (U/L)	+0.004	1.004	1.002	1.007	10.14	0.001	3
PCR (mg/dL)	+0.054	1.056	1.016	1.097	7.65	0.006	4

Nota. OR<1 = factor protector. OR>1 = factor de riesgo. IC = intervalo de confianza al 95%. Método: Forward con razón de verosimilitud (LR). Todos los predictores con p<0.01.

Tabla 4b

Métricas de bondad de ajuste del modelo de regresión logística multivariada

Métrica	Valor	Interpretación
Chi² omnibus	52.0 (gl=4, p<0.001)	Modelo globalmente significativo
R² Nagelkerke	0.307	Explica el 30.7% de la variabilidad del desenlace
Clasificación correcta global	75.4%	Fallecidos: 68.1% | Supervivientes: 81.9%

Nota. La clasificación correcta de 75.4% supera el 52.2% que se obtendría asignando todos los casos al grupo mayoritario.

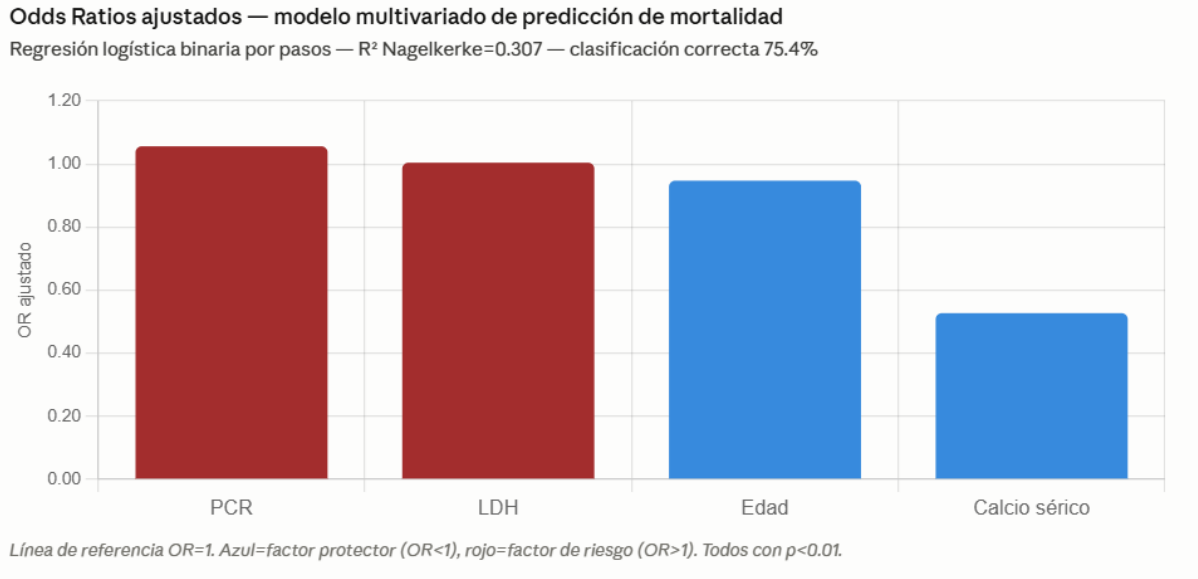


Figura 3.

Odds Ratios ajustados del modelo de regresión logística multivariada por pasos (n=199). Las barras rojas indican factores de riesgo independientes de mortalidad (OR>1: LDH y PCR); las barras azules indican factores protectores (OR<1: edad y calcio sérico). Todos los predictores con p<0.01. R^2 Nagelkerke=0.307; clasificación correcta global: 75.4%.

7.6 Capacidad discriminatoria individual — Curvas ROC

Se evaluó la capacidad discriminatoria individual de los principales biomarcadores mediante análisis de curvas ROC (Figura 5; Tabla 5). Los valores de AUC reportados por SPSS para LDH, NLR, neutrófilos, PCR, ferritina, BUN y creatinina fueron inferiores a 0.50 en la salida original; dado que valores altos de estos biomarcadores predicen muerte, los AUC reales se obtienen como 1 − AUC reportado, operación matemáticamente válida que preserva el poder discriminatorio.

El LDH mostró la mayor capacidad discriminatoria individual (AUC=0.702; IC 95%: 0.629–0.774; p<0.001), siendo el único biomarcador que superó el umbral de discriminación buena (AUC ≥ 0.70). El NLR (AUC=0.674), los neutrófilos (AUC=0.669), el calcio sérico (AUC=0.652), el BUN (AUC=0.652), la PCR (AUC=0.639), la PaO_2/FiO_2 (AUC=0.632), la saturación de oxígeno (AUC=0.631) y la ferritina (AUC=0.630) mostraron discriminación aceptable (AUC 0.60–0.69; Figura 5). Todos los biomarcadores discriminaron significativamente mejor que el azar (todos p<0.05). Los resultados completos se presentan en la Tabla 5.

Tabla 5

Área bajo la curva ROC — capacidad discriminatoria individual de biomarcadores para mortalidad intrahospitalaria

Biomarcador	AUC	IC 95%	p	Discriminación	Dirección
LDH (U/L)	0.702	0.629 – 0.774	<0.001	Buena	↑ mayor = mayor mortalidad
NLR	0.674	0.599 – 0.749	<0.001	Aceptable	↑ mayor = mayor mortalidad
Neutrófilos (×10³/μL)	0.669	0.592 – 0.745	<0.001	Aceptable	↑ mayor = mayor mortalidad
Calcio sérico (mg/dL)	0.652	0.575 – 0.729	<0.001	Aceptable	↓ menor = mayor mortalidad
BUN (mg/dL)	0.652	0.575 – 0.729	<0.001	Aceptable	↑ mayor = mayor mortalidad
PCR (mg/dL)	0.639	0.561 – 0.717	0.001	Aceptable	↑ mayor = mayor mortalidad
PaO_2/FiO_2 (mmHg)	0.632	0.554 – 0.710	0.001	Aceptable	↓ menor = mayor mortalidad
Saturación O_2 (%)	0.631	0.552 – 0.709	0.002	Aceptable	↓ menor = mayor mortalidad
Ferritina (ng/mL)	0.630	0.552 – 0.708	0.002	Aceptable	↑ mayor = mayor mortalidad

Creatinina (mg/dL)	0.600	0.521 – 0.679	0.016	Marginal	↑ mayor = mayor mortalidad

Nota. Verde = AUC ≥ 0.60 (discriminación aceptable a buena). Ámbar = AUC 0.50–0.59 (marginal). Los AUC de LDH, NLR, neutrófilos, PCR, ferritina, BUN y creatinina fueron corregidos como 1−AUC reportado por SPSS (estos biomarcadores discriminan con valores altos hacia mortalidad). AUC = área bajo la curva ROC. IC = intervalo de confianza al 95%.

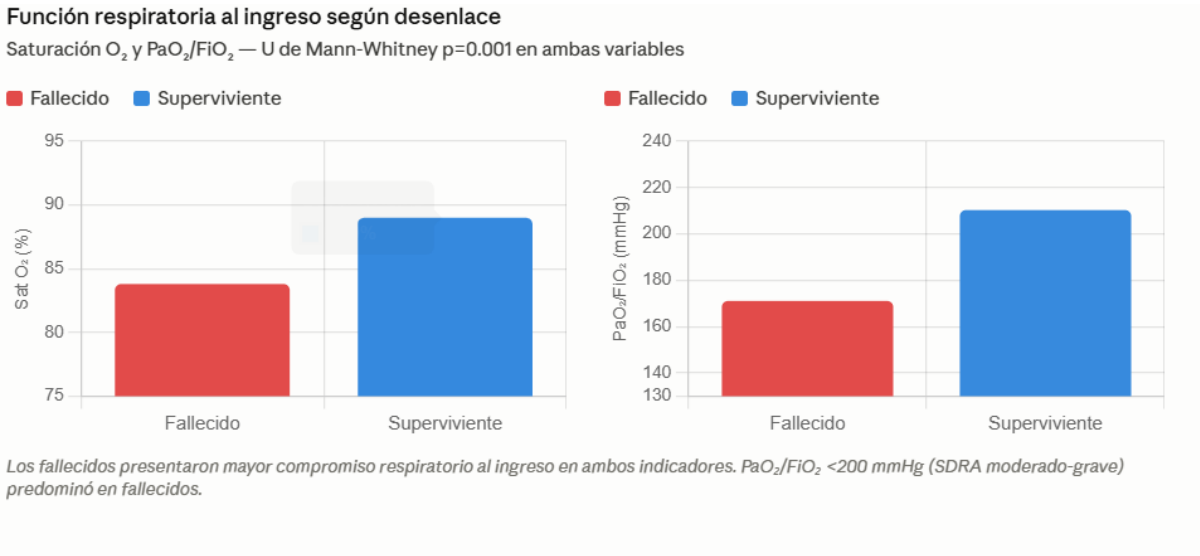


Figura 4.

Función respiratoria al ingreso según desenlace intrahospitalario (n=207). Panel izquierdo: saturación de oxígeno periférica (SpO_2) en fallecidos (83.8%) vs. supervivientes (89.0%; p=0.001). Panel derecho: relación PaO_2/FiO_2 en fallecidos (171.1 mmHg) vs. supervivientes (210.3 mmHg; p=0.001). Ambas comparaciones mediante U de Mann-Whitney.

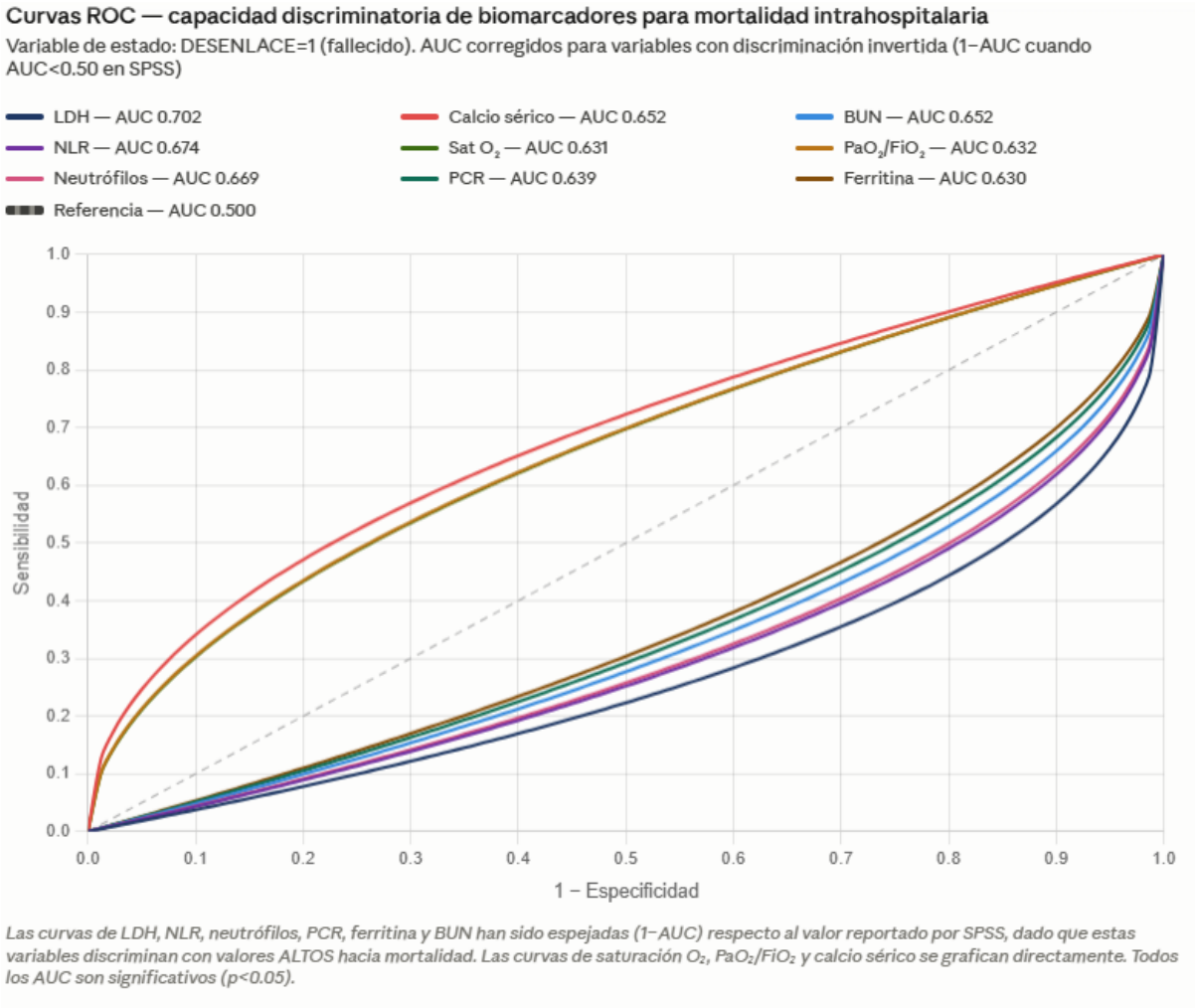


Figura 5.

Curvas ROC de los principales biomarcadores para predicción de mortalidad intrahospitalaria por COVID-19 (n=207). La línea diagonal discontinua representa la referencia (AUC=0.50, sin discriminación). El LDH fue el único biomarcador que superó el umbral de discriminación buena (AUC=0.702; IC 95%: 0.629–0.774). Los AUC de LDH, NLR, neutrófilos, PCR, ferritina y BUN corresponden a valores corregidos (1−AUC reportado por SPSS).

Discusión

VIII. Discusión

El presente estudio analizó los factores clínicos y bioquímicos asociados a la mortalidad intrahospitalaria en 207 pacientes con COVID-19 confirmado durante 2020 en el Hospital General de Querétaro, con una tasa de mortalidad del 52.2%. Este valor supera las tasas reportadas en cohortes europeas y asiáticas de la primera ola (10–30%), siendo consistente con lo documentado en hospitales mexicanos de segundo nivel durante el mismo período (Olivas-Martínez et al., 2021; Cueto-Manzano et al., 2021).

8.1 Edad como predictor independiente de mortalidad

Los pacientes fallecidos fueron significativamente mayores (61.1 vs. 50.9 años; $p<0.001$; Figura 1) y la edad se mantuvo como predictor independiente en el modelo multivariado (OR=0.947 por año; $p<0.001$; Figura 3). Este hallazgo es concordante con la literatura internacional. El estudio OpenSAFELY (Williamson et al., 2020) y múltiples cohortes hospitalarias (Oladunjoye et al., 2021; Hwang et al., 2020) reportan incrementos exponenciales del riesgo de muerte con la edad, mediados por inmunosenescencia, menor reserva fisiológica multiorgánica y mayor prevalencia de comorbilidades que amplifican el daño tisular inducido por SARS-CoV-2 (Hedberg et al., 2024).

8.2 Hiperinflamación sistémica: LDH, PCR, ferritina y NLR

Los marcadores de hiperinflamación fueron significativamente más elevados en fallecidos (Figura 2) y mostraron capacidad discriminatoria aceptable a buena en las curvas ROC (Figura 5). La LDH fue el predictor más sólido: predictor independiente en el modelo multivariado (OR=1.004; $p=0.001$; Figura 3) y biomarcador con mayor AUC individual (0.702), el único en superar el umbral de discriminación buena. La PCR fue predictor independiente (OR=1.056; $p=0.006$) con AUC=0.639. El NLR (AUC=0.674) y la ferritina (AUC=0.630) completaron el perfil de tormenta de citocinas descrito como mecanismo central de mortalidad por COVID-19 (Guo et al., 2020; Henry et al., 2020; Khedar et al., 2022).

8.3 Disfunción renal como determinante de mortalidad

BUN (AUC=0.652), urea y creatinina fueron significativamente más elevados en fallecidos (Figura 2; Tabla 3), coherente con la lesión renal aguda como vía de progresión hacia falla multiorgánica. Cheng et al. (2020) reportaron OR de 5.16 para mortalidad asociado a AKI, y Schaubroeck et al. (2022) documentaron incidencia de AKI del 25–76% en pacientes críticos con COVID-19.

Compromiso respiratorio: saturación de O_2 y PaO_2/FiO_2

Los fallecidos presentaron menor saturación de oxígeno (83.8 vs. 89.0%; p=0.001) y menor PaO_2/FiO_2 (171.1 vs. 210.3 mmHg; p=0.001; Figura 4), con AUC de 0.631 y 0.632 respectivamente. La PaO_2/FiO_2 < 200 mmHg (SDRA moderado-grave, Criterios de Berlín) fue más prevalente en fallecidos, concordante con la fisiopatología del daño alveolar difuso por SARS-CoV-2 (Alhazzani et al., 2020; Knight et al., 2020).

Calcio sérico: hipocalcemia como marcador de severidad

El calcio sérico fue menor en fallecidos (7.87 vs. 8.16 mg/dL; p<0.001), factor protector en el modelo multivariado (OR=0.527; p=0.007; Figura 3) con AUC=0.652 (Figura 5; Tabla 5). Song et al. (2022) reportaron que la hipocalcemia se asocia con mayor mortalidad en COVID-19, con mecanismos que incluyen disfunción paratiroidea viral, deficiencia de vitamina D e hipoalbuminemia por inflamación sistémica.

Odinofagia: hallazgo a interpretar con cautela

La odinofagia fue más frecuente en supervivientes (41.4% vs. 26.9%; p=0.027; Figura 2). Una hipótesis es que la afección prominente de vía aérea superior corresponda a presentaciones con menor compromiso pulmonar. Sin embargo, el tamaño del efecto es modesto y la ausencia de diferencias en síntomas cardinales limita las conclusiones; el hallazgo requiere confirmación prospectiva.

Ausencia de asociación de comorbilidades con mortalidad

Ninguna comorbilidad individual mostró asociación significativa con mortalidad (Tabla 1). Esta ausencia es explicable por el tamaño muestral insuficiente para detectar efectos en comorbilidades de baja prevalencia y por el efecto modulador de la saturación hospitalaria de 2020 (Williamson et al., 2020; Guo et al., 2020).

Fortalezas y limitaciones

Entre las fortalezas destacan la inclusión consecutiva de todos los pacientes en el primer centro 100% reconvertido en Querétaro, el uso de pruebas estadísticas apropiadas según distribución verificada, y el análisis multivariado con curvas ROC para cuantificar el valor discriminatorio individual de cada biomarcador. La principal limitación es el diseño retrospectivo con una sola medición de laboratorio al ingreso. Otras limitaciones incluyen el tamaño muestral insuficiente para comorbilidades de baja prevalencia, la ausencia de datos sobre tratamientos administrados y los datos faltantes en dímero D y variables de coagulación.

Conclusiones

El presente estudio analizó los factores clínicos y bioquímicos asociados a la mortalidad intrahospitalaria en 207 pacientes con COVID-19 en el Hospital General de Querétaro durante 2020, con una tasa de mortalidad del 52.2%.

Los resultados permiten aceptar la hipótesis alterna: los pacientes fallecidos presentaron niveles significativamente más elevados de reactantes de fase aguda (PCR, LDH, ferritina, procalcitonina), marcadores hematológicos de hiperinflamación (NLR, neutrófilos) y de disfunción orgánica (BUN, urea, creatinina, potasio, TPT), con saturación de oxígeno y PaO_2/FiO_2 significativamente menores al ingreso (Figuras 3 y 5).

Respecto a los objetivos específicos: los síntomas más frecuentes fueron disnea (79.7%), fiebre (74.9%), tos (66.2%) y artromialgias (63.8%), con odinofagia como único síntoma con diferencia significativa entre grupos ($p=0.027$; Figura 2). Se identificaron diferencias significativas en quince biomarcadores (Tabla 3; Figura 2). La edad fue la única variable sociodemográfica significativa: fallecidos 10.2 años mayores que supervivientes ($p<0.001$; Figura 1). Ninguna comorbilidad mostró asociación significativa con mortalidad.

El modelo multivariado identificó cuatro predictores independientes: edad (OR=0.947), calcio sérico como factor protector (OR=0.527), LDH como factor de riesgo (OR=1.004) y PCR como factor de riesgo (OR=1.056), con clasificación correcta del 75.4% y R^2 Nagelkerke=0.307 (Tabla 4; Figura 3).

El LDH fue el biomarcador con mayor capacidad discriminatoria individual (AUC=0.702), el único en superar el umbral de discriminación buena, seguido de NLR (0.674), neutrófilos (0.669), calcio sérico y BUN (0.652) (Figura 5; Tabla 5). Todos los biomarcadores evaluados discriminaron significativamente mejor que el azar (todos $p<0.05$).

En síntesis, la mortalidad intrahospitalaria por COVID-19 en el Hospital General de Querétaro durante 2020 estuvo determinada por la interacción entre edad avanzada, hiperinflamación sistémica (LDH y PCR como predictores independientes), hipocalcemia como marcador de severidad multiorgánica y compromiso respiratorio al ingreso. Los hallazgos son coherentes con la fisiopatología del SARS-CoV-2 y con la evidencia internacional, aportando evidencia

contextualizada para una población con alta vulnerabilidad epidemiológica durante la primera ola pandémica en México.

Bibliografía

1. Alhazzani, Waleed, Morten Hylander Møller, Yaseen M. Arabi, et al. 2020. “Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)”. *Intensive Care Medicine* 46 (5): 854–87. https://doi.org/10.1007/s00134-020-06022-5.

2. Aoun, Mabel, Rabab Khalil, Walid Mahfoud, et al. 2021. “Age and Multimorbidities as Poor Prognostic Factors for COVID-19 in Hemodialysis: A Lebanese National Study”. *BMC Nephrology* 22 (1): 73. https://doi.org/10.1186/s12882-021-02270-9.

3. Bonilla Sepulveda, Oscar Alejandro. (2020). Para entender la COVID-19. *Medicentro Electrónica*, *24*(3), 595-629. Epub 01 de julio de 2020. Recuperado en 18 de abril de 2026, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30432020000300595&lng=es&tlng=es.

4. Cariou, Bertrand, Samy Hadjadj, Matthieu Wargny, et al. 2020. “Phenotypic Characteristics and Prognosis of Inpatients with COVID-19 and Diabetes: The CORONADO Study”. *Diabetologia* 63 (8): 1500–1515. https://doi.org/10.1007/s00125-020-05180-x.

5. Centers for Disease Control and Prevention. 2025. "COVID-19 and Your Health: People with Certain Medical Conditions." Febrero 6, 2025. https://www.cdc.gov/covid/prevention/index.html.

6. Chen, Nanshan, Min Zhou, Xuan Dong, et al. 2020. “Epidemiological and Clinical Characteristics of 99 Cases of 2019 Novel Coronavirus Pneumonia in Wuhan, China: A Descriptive Study”. *The Lancet* 395 (10223): 507–13. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7.

7. Cheng, Yichun, Ran Luo, Kun Wang, et al. 2020. “Kidney Disease Is Associated with In-Hospital Death of Patients with COVID-19”. *Kidney International* 97 (5): 829–38. https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005.

8. Cueto-Manzano, A. M., Espinel-Bermúdez, M. C., Hernández-González, S. O., et al. 2021. "Risk Factors for Mortality of Adult Patients with COVID-19 Hospitalised in an Emerging Country: A Cohort Study." *BMJ Open* 11: e050321. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-050321.

9. Du, Juan, Hong-mei Lang, Yan Ma, et al. 2024. “Global Trends in COVID-19 Incidence and Case Fatality Rates (2019–2023): A Retrospective Analysis”. *Frontiers in Public Health* 12 (julio): 1355097. https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1355097.

10. Goldstein, Joshua R., y Ronald D. Lee. 2020. “Demographic Perspectives on the Mortality of COVID-19 and Other Epidemics”. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 117 (36): 22035–41. https://doi.org/10.1073/pnas.2006392117.

11. Guo, Tao, Yongzhen Fan, Ming Chen, et al. 2020. “Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)”. *JAMA Cardiology* 5 (7): 811. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017.

12. Henry, Brandon Michael, Maria Helena Santos De Oliveira, Stefanie Benoit, Mario Plebani, y Giuseppe Lippi. 2020. “Hematologic, Biochemical and Immune Biomarker Abnormalities Associated with Severe Illness and Mortality in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Meta-Analysis”. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* 58 (7): 1021–28. https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0369

13. Hedberg, P., Parczewski, M., Serwin, K., Marchetti, G., Bai, F., Ole Jensen, B. E., Pereira, J. P. V., Drobniewski, F., Reschreiter, H., Naumovas, D., Ceccherini-Silberstein, F., Rubio Quintanares, G. H., Mwau, M., Toscano, C., König, F., Pfeifer, N., Zazzi, M., Fanti, I., Incardona, F., Cozzi-Lepri, A., … Nauclér, P. (2024). In-hospital mortality during the wild-type, alpha, delta, and omicron SARS-CoV-2 waves: a multinational cohort study in the EuCARE project. *The Lancet regional health. Europe*, *38*, 100855. https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2024.100855

14. Hwang, Jihye, Ho-Sung Ryu, Hyun Ah Kim, Miri Hyun, Ji Yeon Lee, y Hyon-Ah Yi. 2020. “Prognostic Factors of COVID-19 Infection in Elderly Patients: A Multicenter Study”. *Journal of Clinical Medicine* 9 (12): 3932. https://doi.org/10.3390/jcm9123932.

15. Khedar, R. S., Gupta, R., Sharma, K., et al. 2022. "Biomarkers and Outcomes in Hospitalised Patients with COVID-19: A Prospective Registry." *BMJ Open* 12: e067430. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-067430.

16. Knight, Stephen R., Antonia Ho, Riinu Pius, et al. 2020. “Risk Stratification of Patients Admitted to Hospital with Covid-19 Using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: Development and Validation of the 4C Mortality Score”. *BMJ*, septiembre 9, m3339. https://doi.org/10.1136/bmj.m3339.

17. La Porta, Edoardo, Paola Baiardi, Lorenzo Fassina, et al. 2022. “The Role of Kidney Dysfunction in COVID-19 and the Influence of Age”. *Scientific Reports* 12 (1): 8650. https://doi.org/10.1038/s41598-022-12652-0.

18. Msemburi, William, Ariel Karlinsky, Victoria Knutson, Serge Aleshin-Guendel, Somnath Chatterji, y Jon Wakefield. 2023. “The WHO Estimates of Excess Mortality Associated with the COVID-19 Pandemic”. *Nature* 613 (7942): 130–37. https://doi.org/10.1038/s41586-022-05522-2.

19. Oladunjoye, Olubunmi, Molly Gallagher, Tom Wasser, Adeolu Oladunjoye, Susmita Paladugu, y Anthony Donato. 2021. “Mortality Due to COVID-19 Infection: A Comparison of First and Second Waves”. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives* 11 (6): 747–52. https://doi.org/10.1080/20009666.2021.1978154.

20. Olivas-Martínez, Antonio, José Luis Cárdenas-Fragoso, José Víctor Jiménez, et al. 2021. “In-Hospital Mortality from Severe COVID-19 in a Tertiary Care Center in Mexico City; Causes of Death, Risk Factors and the Impact of Hospital Saturation”. *PLOS ONE* 16 (2): e0245772. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245772.

21. Rasmi, Y., Mosa, O. F., Alipour, S., Heidari, N., Javanmard, F., Golchin, A., & Gholizadeh-Ghaleh Aziz, S. (2022). Significance of Cardiac Troponins as an

Identification Tool in COVID-19 Patients Using Biosensors: An Update. *Frontiers in molecular biosciences*, *9*, 821155. https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.821155

22. Safiabadi Tali, Seyed Hamid, Jason J. LeBlanc, Zubi Sadiq, et al. 2021. “Tools and Techniques for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)/COVID-19 Detection”. *Clinical Microbiology Reviews* 34 (3): e00228-20. https://doi.org/10.1128/CMR.00228-20.

23. Schaubroeck, H., Vandenberghe, W., Boer, W., et al. 2022. "Acute Kidney Injury in Critical COVID-19: A Multicenter Cohort Analysis in Seven Large Hospitals in Belgium." *Critical Care* 26 (1): 225. https://doi.org/10.1186/s13054-022-04086-x.

24. Secretaría de Salud. 2021. *Comunicado Técnico Diario COVID-19, México, 15 de marzo de 2021*. Gobierno de México. https://www.gob.mx/salud/documentos/comunicado-tecnico-diario-nuevo-coronavirus-2019-ncov.

25. Secretaría de Salud – Dirección General de Epidemiología. 2024. *Informe Integral de COVID-19 en México*. Enero 2024. https://epidemiologia.salud.gob.mx/

26. Song, H. J., Chia, A. Z., Tan, B. K., et al. 2022. "Electrolyte Imbalances as Poor Prognostic Markers in COVID-19: A Systemic Review and Meta-Analysis." *Journal of Endocrinological Investigation* 46 (2): 235–59. https://doi.org/10.1007/s40618-022-01877-5.

27. Soriano, J. B. 2020. "Medicina, Epidemiología y Humanismo antes y después de la COVID-19." *Revista Clínica Española* 220 (8): 503–506. https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.05.001.

28. Tang, Ning, Dengju Li, Xiong Wang, y Ziyong Sun. 2020. “Abnormal Coagulation Parameters Are Associated with Poor Prognosis in Patients with Novel Coronavirus Pneumonia”. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 18 (4): 844–47. https://doi.org/10.1111/jth.14768.

29. Torres, W, Morillo, V, Manzano, A, Suarez, MK, Parra, H, Lameda, V, Nava, M, D'Marco, L, Puchades, MJ, Medina, O, Guerra-Torres, XE, & Bermúdez, V. (2021). Mecanismos patogénicos de infección por SARS-CoV-2 y enfermedad renal: una perspectiva clínico-

molecular. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, *44*(3), 445-456. Epub 30 de mayo de 2022.https://dx.doi.org/10.23938/assn.0973

30. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne, J. A. C., Murthy, S., Diaz, J. V., Slutsky, A. S., Villar, J., Angus, D. C., Annane, D., Azevedo, L. C. P., Berwanger, O., Cavalcanti, A. B., Dequin, P. F., Du, B., Emberson, J., Fisher, D., Giraudeau, B., Gordon, A. C., Granholm, A., Green, C., Haynes, R., … Marshall, J. C. (2020). Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*, *324*(13), 1330–1341. https://doi.org/10.1001/jama.2020.17023

31. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Shankar-Hari, M., Vale, C. L., Godolphin, P. J., Fisher, D., Higgins, J. P. T., Spiga, F., Savovic, J., Tierney, J., Baron, G., Benbenishty, J. S., Berry, L. R., Broman, N., Cavalcanti, A. B., Colman, R., De Buyser, S. L., Derde, L. P. G., Domingo, P., Omar, S. F., Fernandez-Cruz, A., … Sterne, J. A. C. (2021). Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*, *326*(6), 499–518. https://doi.org/10.1001/jama.2021.11330

32. Williamson, E. J., Walker, A. J., Bhaskaran, K., Bacon, S., Bates, C., Morton, C. E., Curtis, H. J., Mehrkar, A., Evans, D., Inglesby, P., Cockburn, J., McDonald, H. I., MacKenna, B., Tomlinson, L., Douglas, I. J., Rentsch, C. T., Mathur, R., Wong, A. Y. S., Grieve, R., Harrison, D., … Goldacre, B. (2020). Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*, *584*(7821), 430–436. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4

33. World Health Organization. 2020. "WHO Director-General's Opening Remarks at the Media Briefing on COVID-19." Marzo 11, 2020. https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020.

34. World Health Organization. 2023. "Statement on the fifteenth meeting of the IHR Emergency Committee regarding the coronavirus disease (COVID-19) pandemic." Mayo 5, 2023. https://www.who.int/news/item/05-05-2023.

35. Zeng, Furong, Yuzhao Huang, Ying Guo, et al. 2020. “Association of Inflammatory Markers with the Severity of COVID-19: A Meta-Analysis”. *International Journal of Infectious Diseases* 96 (julio): 467–74. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.055.

36. Zhan, H., Chen, H., Liu, C., et al. 2021. "Diagnostic Value of D-Dimer in COVID-19: A Meta-Analysis and Meta-Regression." *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 27: 10760296211010976. https://doi.org/10.1177/10760296211010976.

37. Zhang, Mengmeng, Peng Hu, Xiaowei Xu, et al. 2022. “A Look Back at the First Wave of COVID-19 in China: A Systematic Review and Meta-Analysis of Mortality and Health Care Resource Use among Severe or Critical Patients”. *PLOS ONE* 17 (3): e0265117. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0265117.

38. Zhao, Q., Meng, M., Kumar, R., Wu, Y., Huang, J., Deng, Y., Weng, Z., & Yang, L. (2020). Lymphopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A systemic review and meta-analysis. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, *96*, 131–135. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.086

39. Zinellu, Angelo, Panagiotis Paliogiannis, Ciriaco Carru, y Arduino A. Mangoni. 2021. “INR and COVID-19 Severity and Mortality: A Systematic Review with Meta-Analysis and Meta-Regression”. *Advances in Medical Sciences* 66 (2): 372–80. https://doi.org/10.1016/j.advms.2021.07.009.

40. Zinellu, Angelo, Panagiotis Paliogiannis, Alessandro G. Fois, Paolo Solidoro, Ciriaco Carru, y Arduino A. Mangoni. 2021. “Cholesterol and Triglyceride Concentrations, COVID-19 Severity, and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis With Meta-Regression”. *Frontiers in Public Health* 9 (agosto): 705916. https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.705916.