



Universidad Autónoma de Querétaro  
Facultad de Química

**“Asociación entre comorbilidades y umbral de ciclo de RTqPCR de individuos positivos a SARS-CoV-2”**

Tesis

Que como parte de los requisitos para  
obtener el Grado de  
Maestría en Química Clínica Diagnóstica

Presenta

Q.F.B. Luna Vanessa Virafuentes Palma

Dirigido por:

M. en I.M. David Gustavo García Gutiérrez

Querétaro, Qro. Febrero del 2023



Dirección General de Bibliotecas y Servicios Digitales  
de Información



Asociación entre comorbilidades y umbral de ciclo de  
RTqPCR de individuos positivos a SARS-CoV-2

**por**

Luna Vanessa Virafuentes Palma

se distribuye bajo una [Licencia Creative Commons  
Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0  
Internacional](#).

**Clave RI:** FQMAC-264159-0323-223



Universidad Autónoma de Querétaro  
Facultad de Química  
Maestría en Química Clínica Diagnóstica



**“Asociación entre comorbilidades y umbral de ciclo de RTqPCR  
de individuos positivos a SARS-CoV-2”**

Tesis

Que como parte de los requisitos para obtener el grado de  
Maestría en Química Clínica Diagnóstica

Presenta

Q.F.B. Luna Vanessa Virafuentes Palma

Dirigido por:

M. en I.M. David Gustavo García Gutiérrez

Presidente: M. en I.M. David Gustavo García Gutiérrez

Secretario: Dr. Gerardo Manuel Nava Morales

Vocal: Dr. Juan Campos Guillén

Sinodal: Dra. Rosa Paulina Calvillo Medina

Sinodal: M en C. Brenda Ugalde Villanueva

Centro Universitario, Querétaro, Qro.

Febrero de 2023

México

## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todas instituciones que colaboraron en la realización de este trabajo de investigación. En primer lugar, estoy extensamente agradecida con el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT, México) por el apoyo económico brindado, la Facultad de Química y a la Unidad de Servicios Clínicos y de Diagnóstico Molecular de la Universidad Autónoma de Querétaro por la ayuda y la confianza depositada en mí.

Agradezco especialmente a mi director de tesis M. en I.M. David Gustavo García Gutiérrez, por la orientación, el soporte y discusión crítica que me permitió llegar al buen término de esta tesis. También agradezco la participación del Dr. Gerardo Manuel Nava Morales por acompañarme durante la maestría y haber brindado de su tiempo en la realización de este proyecto.

Un agradecimiento especial para la M en C. Brenda Ugalde Villanueva, por compartir de su experiencia científica conmigo en el laboratorio durante estos dos años.

Agradezco a mis sinodales su importante participación en el proceso de construcción de la tesis, por sus observaciones y por compartir su experiencia en el área de investigación.

Finalmente, agradezco a mi familia por su comprensión y apoyo incondicional para que yo no perdiera la motivación de seguir estudiando. También agradezco de manera muy especial a la familia Leal Pérez por acompañarme y ayudarme a encontrar las fuerzas necesarias para llegar hasta el final.

## Índice general

	Contenido	Página
	Índice general .....	IV
	Índice de tablas .....	VI
	Índice de figuras .....	VII
	Abreviaturas .....	IX
	Resumen .....	XI
	Summary .....	XII
I.	Introducción .....	14
II.	Antecedentes .....	16
	2.1 COVID-19 .....	16
	2.1.2 Epidemiología de COVID-19 .....	16
	2.2 Coronavirus .....	20
	2.3 SARS-CoV-2 .....	21
	2.3.1 Estructura viral de SARS-CoV-2 .....	22
	2.3.2 Mecanismo de replicación .....	24
	2.3.2.1 Entrada y fusión .....	24
	2.3.2.2 Liberación y replicación .....	25
	2.3.2.3 Montaje .....	25
	2.3.2.4 Exocitosis .....	25
	2.4 Enzima convertidora de angiotensina II .....	26
	2.5 Fisiopatología de COVID-19 .....	31
	2.6 COVID-19 con obesidad, diabetes e hipertensión .....	33
	2.6.1 Diabetes .....	33
	2.6.2 Hipertensión .....	34
	2.6.3 Obesidad .....	36
	2.6.4 Tabaquismo.....	37
III	Objetivos .....	40
	3.1 Objetivo general .....	40

	3.2 Objetivos específicos .....	40
IV	Metodología .....	40
	4.1 Diseño .....	40
	4.1.1 Población .....	40
	4.1.2 Muestra.....	40
	4.1.3 Criterios de inclusión .....	41
	4.1.4 Criterios de eliminación .....	41
	4.1.5 Fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información .....	41
	4.1.6 Definición del plan de procesamiento y presentación de la información .....	45
V	Aspectos bioéticos .....	46
VI	Resultados .....	47
VII	Discusión de resultados.....	65
VIII	Conclusiones .....	74
IX	Referencias .....	75
	Anexo 1: Consentimiento informado .....	87
	Anexo 2: Formulario epidemiológico.....	88

## Indice de tablas

	Contenido	Página
Tabla 1	Razón de momios entre los pacientes positivos y negativos a SARS-CoV-2 para sexo, edad e IMC y comparación entre grupos .....	50
Tabla 2	Razón de momios entre los pacientes positivos y negativos a SARS-CoV-2 y las comorbilidades .....	53

## Índice de figuras

	Contenido	Página
Figura 1	Distribución mundial de casos acumulados de COVID-19 .....	17
Figura 2	Casos totales acumulados por entidad federativa de residencia en el país de México .....	17
Figura 3	Distribución de casos positivos a COVID-19 por edad y sexo	18
Figura 4	Principales comorbilidades en casos con COVID-19 .....	18
Figura 5	Rangos de edad y principales comorbilidades en casos con COVID-19 en Querétaro .....	19
Figura 6	Clasificación de Coronavirus humano .....	20
Figura 7	Genoma de SARS-CoV-2 .....	21
Figura 8	Principales proteínas estructurales de SARS-CoV-2 .....	23
Figura 9	Ciclo de replicación del SARS-CoV-2 .....	26
Figura 10	Receptor de ECA2.....	27
Figura 11	Funcionamiento del sistema RAS .....	28
Figura 12	Expresión de ECA2 en el cuerpo humano .....	30
Figura 13	Síndrome de dificultad respiratoria aguda en casos de infección severa por SARS-CoV-2 .....	31
Figura 14	Pruebas de RT-qPCR realizadas por mes desde el 8 de mayo al 8 de febrero del 2021 .....	47
Figura 15	Prevalencia de los resultados de la prueba de RT-qPCR para SARS-CoV-2 del 8 de mayo del 2020 al 8 de febrero del 2021	48
Figura 16	Prevalencia de los resultados de la prueba de SARS-CoV-2 después de la filtración de la base de datos .....	49
Figura 17	Prevalencia de los pacientes positivos a SARS-CoV-2 por índice de masa corporal .....	52
Figura 18	Diagrama de caja y bigotes del CT de SARS-CoV-2 de pacientes por sexo .....	56



Figura 19	Diagrama de caja y bigotes de los valores del CT de SARS-CoV-2 por grupos de edad .....	57
Figura 20	Diagrama de caja y bigotes de los valores del CT de SARS-CoV-2 por IMC .....	58
Figura 21	Diagrama de caja y bigotes de los valores de CT de los pacientes positivos a SARS-CoV-2 sin comorbilidades y con comorbilidades .....	59
Figura 22	Diagrama de caja y bigotes de los valores de CT para SARS-CoV-2 de pacientes sin comorbilidades y con 1,2 y $\geq 3$ comorbilidades .....	60
Figura 23	Diagrama de caja y bigotes de los valores de CT de los pacientes sin comorbilidades y con una comorbilidad .....	61
Figura 24	Diagrama de caja y bigotes de los valores del CT para SARS-CoV-2 en pacientes sin comorbilidades y con 2 comorbilidades .....	63
Figura 25	Diagrama de caja y bigotes de los valores del CT para SARS-CoV-2 de pacientes sin comorbilidades y con $\geq 3$ comorbilidades .....	64

## Abreviaturas

Abreviatura	Significado
<b>2019-nCoV</b>	Nuevo coronavirus 2019
<b>ACV</b>	Accidente cerebrovascular
<b>Ang-II</b>	Angiotensina II
<b>ARN</b>	Ácido ribonucleico
<b>AT2</b>	Células alveolares tipo II
<b>Bat-CoV HKU4</b>	Coronavirus de murciélago HKU4
<b>BCoV</b>	Coronavirus bovino
<b>CD4</b>	Cúmulo de diferenciación 4
<b>CoV</b>	Coronavirus
<b>COVID-19</b>	Enfermedad por coronavirus 2019
<b>ECA2</b>	Enzima convertidora de angiotensina 2
<b>ECV</b>	Enfermedad cardiovascular
<b>ERGIC</b>	Compartimento intermedio del retículo endoplásmico-Golgi
<b>HCoV-OC43</b>	Coronavirus humano OC43
<b>HE</b>	Hemaglutinina esterasa
<b>ICTV</b>	Comité Internacional de Taxonomía de Virus
<b>IFN</b>	Interferón
<b>IL-1</b>	Interleucina 1
<b>IL-10</b>	Interleucina 10
<b>IL-6</b>	Interleucina 6
<b>IMC</b>	Índice de masa corporal
<b>Kb</b>	Kilobases
<b>MERS-CoV</b>	Coronavirus del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio
<b>MHV</b>	Coronavirus de la hepatitis de ratón
<b>NLR</b>	Neutrófilos a linfocitos
<b>NP</b>	Nucleoproteína

<b>Nsp</b>	Proteínas no estructurales
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>ORF</b>	Marco abierto de lectura
<b>PCR</b>	Reacción en cadena de la polimerasa
<b>RAS</b>	Sistema Renina-Angiotensina
<b>RBD</b>	Dominio de unión al receptor
<b>RBM</b>	Motivo de unión al receptor
<b>RE</b>	Retículo endoplásmico
<b>RNA-seq</b>	Secuenciación del ARN
<b>RT-qPCR</b>	PCR cuantitativa de transcripción inversa
<b>SARS-CoV</b>	Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo
<b>SARS-CoV-2</b>	Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo
<b>SDRA</b>	Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda
<b>TA</b>	Tejido adiposo
<b>Th1</b>	Linfocito T colaborador 1
<b>Th17</b>	Linfocito T colaborador 17
<b>TMPSSR2</b>	Proteasa transmembrana serina 2
<b>TNF</b>	Factor de necrosis tumoral
<b>UCI</b>	Unidad de cuidados intensivos

## Resumen

La enfermedad de Coronavirus 2019 (COVID-19) es un proceso infeccioso causado por el Coronavirus 2 causante del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV-2), que surgió a fines de 2019 y que hasta el momento es una amenaza mundial para la salud pública. Las principales comorbilidades asociadas a la infección son la diabetes, hipertensión, obesidad y el tabaquismo. Se ha reportado que individuos con comorbilidades subyacentes presentan un aumento en la expresión de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), el receptor de entrada de SARS-CoV-2, por lo tanto, la expresión de ECA2 es un factor importante que influye en la carga viral e infección, sin embargo, estudios publicados han reportado resultados contradictorios. En el presente estudio, se determinó la asociación entre la positividad de SARS-CoV-2 y el umbral de ciclo (CT) de RTqPCR en individuos con comorbilidades. Para el análisis estadístico, se generó una base de datos a partir de un formulario epidemiológico y el CT de la prueba RTqPCR para SARS-CoV-2 procesados en la Unidad de Servicios Clínicos y Diagnóstico Molecular de la Universidad Autónoma de Querétaro en el periodo del 8 de mayo del 2020 al 8 de febrero del 2021. La asociación entre la positividad de SARS-CoV-2 y la presencia de comorbilidades fué débil (RM=1.2; diabetes, RM=1.3; hipertensión, RM=1.2; obesidad, RM=1.4) a excepción del tabaquismo (RM=0.6). De la misma forma, los valores de CT del grupo positivo a SARS-CoV-2 sin comorbilidades con respecto al grupo con comorbilidades, no mostraron una diferencia significativa entre sí ( $P=0.61$ ). En conclusión, se identificaron asociaciones débiles a la infección por SARS-CoV-2 con las principales comorbilidades que presenta la población mexicana. Se observó que las comorbilidades no influyen en el aumento de la carga viral y disminución del CT de SARS-CoV-2. Seguirán siendo necesarios más estudios para comprender el impacto de las comorbilidades en la infección y complicación de la COVID-19.

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, umbral de ciclo, comorbilidades.

## Summary

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is an infectious process caused by the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), which emerged at the end of 2019 and which up to now is a global threat to public health. The main comorbidities associated with the infection are diabetes, hypertension, obesity and tobacco use. Individuals with underlying comorbidities have been reported to have increased expression of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), the entry receptor of SARS-CoV-2, therefore ACE2 expression is an important influencing factor on viral load and infection, however, published studies have reported conflicting results. In the present study, the association between SARS-CoV-2 positivity and RTqPCR cycle threshold (CT) in individuals with comorbidities was determined. For the statistical analysis, a database was generated from an epidemiological form and the CT of the RTqPCR test for SARS-CoV-2 processed in the Molecular Diagnostic and Clinical Services Unit of the Autonomous University of Querétaro in the period of May 8, 2020 to February 8, 2021. The association between SARS-CoV-2 positivity and the presence of comorbidities was weak (OR=1.2; diabetes, OR=1.3; hypertension, OR=1.2; obesity, OR =1.4) except for tobacco use (RM=0.6). In the same way, the CT values of the SARS-CoV-2 positive group without comorbidities compared to the group with comorbidities did not show a significant difference between them ( $P=0.61$ ). In conclusion, weak associations between SARS-CoV-2 infection and the main comorbidities in the Mexican population were identified. It was observed that comorbidities do not influence the increase in viral load and decrease in CT of SARS-CoV-2. Further studies will continue to be needed to understand the impact of comorbidities on COVID-19 infection and complication.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, cycle threshold, comorbidities.

## DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD DE ESTUDIANTE:

Declaro que los datos propios obtenidos en esta investigación fueron generados durante el desarrollo de mi trabajo de tesis de forma ética y que reporto detalles necesarios para que los resultados de esta tesis sean reproducibles en eventuales investigaciones futuras.

Finalmente, este manuscrito de tesis es un trabajo original en el cual se declaró y dio reconocimiento a cualquier colaboración o cita textual presentadas en el documento.

## **Introducción**

La enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19) es un proceso infeccioso causado por un nuevo Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV-2) que comenzó inicialmente en la provincia de Wuhan en China en diciembre de 2019 y declarada como pandemia (Naqvi et al., 2020) por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de marzo del 2020 (Secretaría de Salud, 2021a).

La presentación clínica de la infección por SARS-CoV-2 es variable abarcando desde casos asintomáticos, síntomas leves de gripe común, hasta cuadros respiratorios agudos severos que implican ventilación mecánica asistida y cuidado de terapia intensiva (WHO, 2020).

Hasta el 10 de enero del 2023, se han registrado 660,131,952 casos confirmados de COVID-19 y 6,690,473 defunciones a nivel mundial. El continente europeo con 270,567,247 de casos confirmados, tiene el mayor número de casos a nivel global, mientras que el continente americano se encuentra en segundo lugar con mayor número de casos confirmados (WHO, 2023). A pesar de que ya existen estudios, cada día se conoce más sobre su impacto en la salud de la población, acerca de la prevención y el manejo de la enfermedad COVID-19 (OMS, 2020).

Se ha reportado que existen diferentes factores que pueden influir en la gravedad y en el pronóstico de los pacientes con COVID-19, los pacientes con comorbilidades preexistentes generalmente experimentan peores resultados de salud (tasas más altas de mortalidad, ingreso a la unidad de cuidados intensivos, ventilación mecánica) en comparación con los pacientes que no tienen ninguna condición patológica subyacente (Johnson et al., 2020). Por otro lado, los pacientes con COVID-19 grave tienden a tener una carga viral alta y un período prolongado de eliminación del virus. Este hallazgo sugiere que la carga viral de SARS-CoV-2 podría ser un marcador útil para evaluar la gravedad y el pronóstico de la enfermedad (Y. Liu et al., 2020).

Las principales comorbilidades reportadas en México en personas confirmadas con COVID-19 son la hipertensión, la obesidad, diabetes y tabaquismo (Secretaría de Salud, 2023a). Se ha reportado que los pacientes con comorbilidades presentan un incremento en la expresión de la enzima convertidora de angiotensina II (ECA2) en los pulmones y se ha asociado con la severidad de COVID-19, ya que facilita la entrada de SARS-CoV-2 hacia las células pulmonares durante la infección (Pinto et al., 2020).

Tomando esto en cuenta, es necesario la evaluación de las características demográficas y epidemiológicas de los pacientes afectados con SARS-CoV-2 a nivel local, para mejorar y complementar el establecimiento de estrategias de salud en la población.

El propósito del presente estudio es identificar la asociación entre la positividad de SARS-CoV-2 y el umbral de ciclo de la RTqPCR en individuos con comorbilidades. Los resultados obtenidos servirán como punto de partida hacia investigaciones posteriores.



## **I. Antecedentes**

### **2.1 COVID-19**

La pandemia de COVID-19 fué declarada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una emergencia de salud pública de preocupación internacional el 30 de enero de 2020 (OPS, 2021). La OMS informó la terminología oficial del nuevo coronavirus 2019 (2019-nCoV) el 13 de enero de 2020, y el 11 de febrero, la OMS editó el nombre de la enfermedad causada por 2019-nCoV a enfermedad por Coronavirus-2019 (COVID-19). El Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV) proporcionó una nomenclatura oficial al virus como SARS-CoV-2 debido a la similitud entre el nuevo Coronavirus y el SARS-CoV (C. H. Kim, 2020).

#### **2.1.2 Epidemiología de COVID-19**

Al 10 de enero del 2023, se han registrado 660,131,952 casos confirmados de COVID-19 y 6,690,473 defunciones a nivel mundial. Europa con 270,567,247 casos confirmados es el continente con mayor número de casos a nivel global, seguida de América con 187,096,051 casos, Pacífico Oeste, el Sudeste de Asia, el Mediterráneo Oriental y África (figura 1) (WHO, 2023), con una letalidad global del 1 % (Secretaría de Salud, 2023b).

Hasta el 10 de enero del 2023, se ha notificado en México 7,284,502 casos confirmados y 331,333 defunciones por COVID-19. Los diez primeros estados que acumulan el mayor número de casos totales corresponden a: la Ciudad de México, Estado de México, Nuevo León, Guanajuato, Jalisco, San Luis Potosí, Veracruz, Tabasco, Puebla y Sonora ubicándose como las entidades que concentran más de dos tercios (64%) de todos los casos de COVID-19 del país (figura 2) (Secretaría de Salud, 2023b).

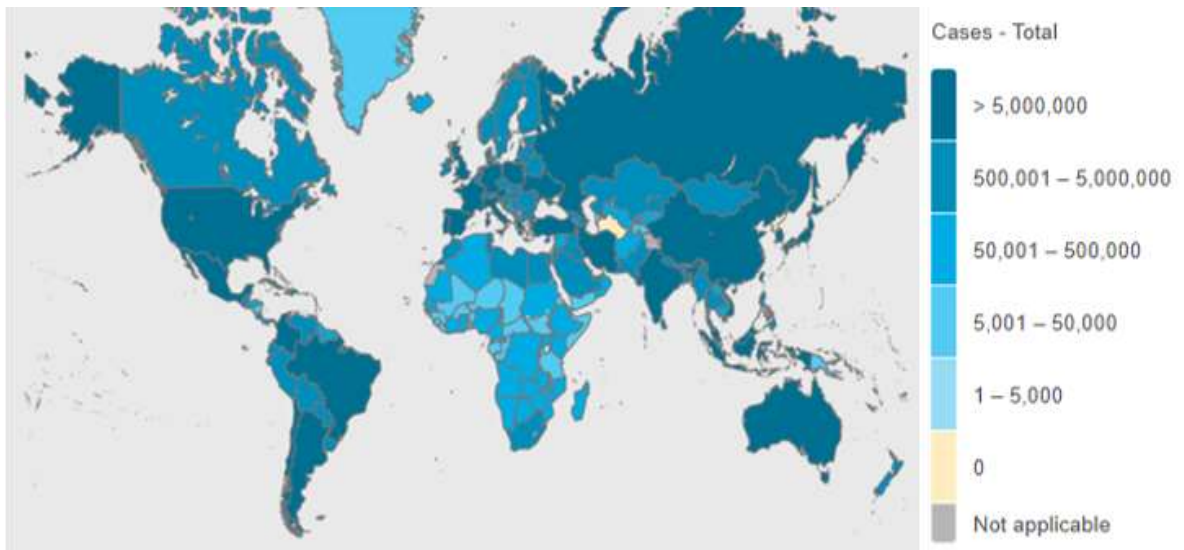


Figura 1. Distribución mundial de casos acumulados de COVID-19.(WHO, 2023).

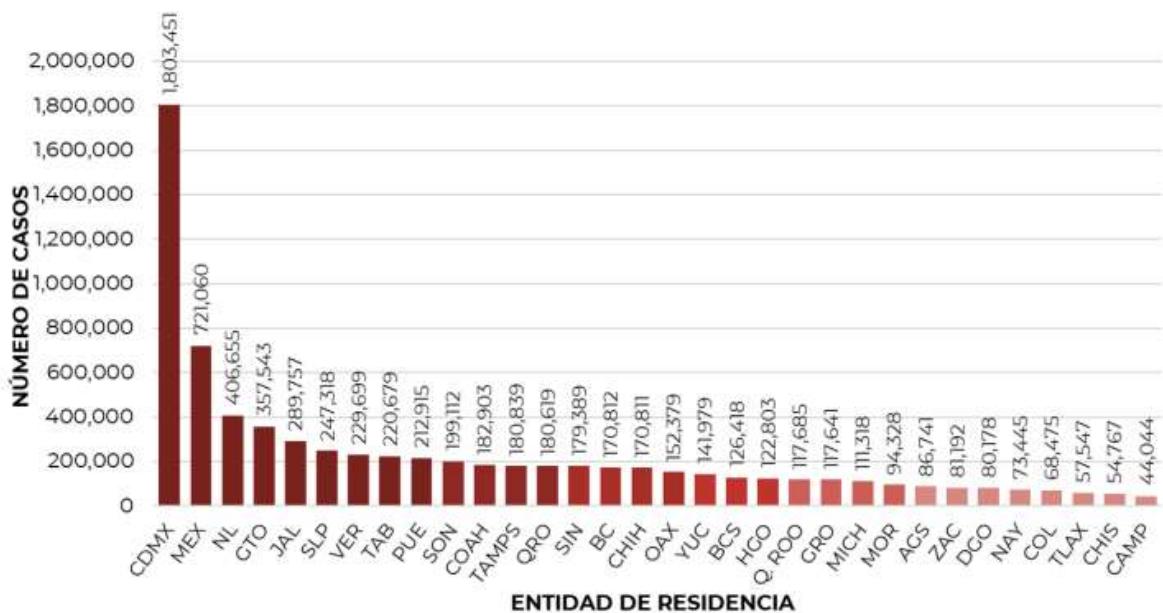


Figura 2. Casos totales acumulados por entidad federativa de residencia en el país de México. (Secretaría de Salud, 2023b).

Entre los casos confirmados, la distribución en cuanto al sexo, muestra un predominio en mujeres (53.3%). La mediana de edad es de 38 años (figura 3).

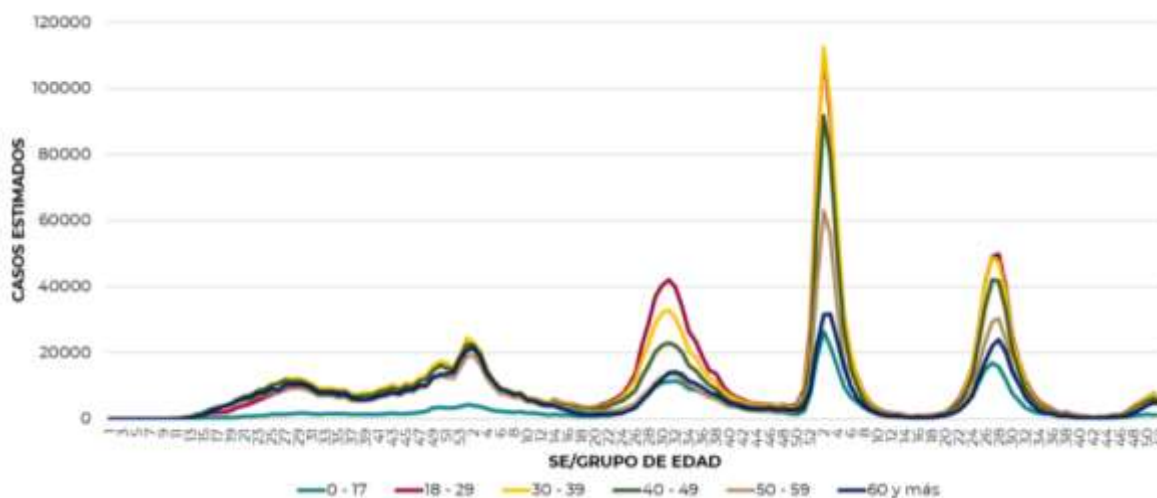


Figura 3. Distribución de casos positivos a COVID-19 por edad. (Secretaría de Salud, 2023b).

Los síntomas más comunes en la COVID-19 en México van en el siguiente orden; cefalea, tos, fiebre, mialgias, artralgias, odinofagia, ataque al estado general, escalofríos, rinorrea, disnea, dolor torácico, anosmia, disgeusia, diarrea, irritabilidad, polipnea, dolor abdominal, conjuntivitis, vómito y finalmente cianosis (Secretaría de Salud, 2021a).

Hasta el 8 de enero del 2023, las principales comorbilidades presentes en los pacientes positivos a COVID-19 son en primer lugar la hipertensión (11.85%), seguido de la obesidad (9.58%), diabetes (8.74%) y tabaquismo (5.46%) (Secretaría de Salud, 2023a).



Figura 4. Principales comorbilidades en casos con COVID-19. (Secretaría de Salud, 2023a).

En el estado de Querétaro, hasta el 8 de enero del 2023, se han reportado 180,596 casos confirmados de COVID-19 y 6,364 defunciones. El porcentaje de mujeres y hombres confirmados con COVID-19 a nivel estatal corresponde a un 53.64% y un 46.36% respectivamente. Las principales comorbilidades reportadas son la hipertensión arterial (11.11%), obesidad (9.97%), diabetes (8.08%) y tabaquismo (5.89%). El grupo de edad de 25 a 29 años abarca el mayor número de casos positivos (figura 5) (Secretaría de Salud, 2023a).

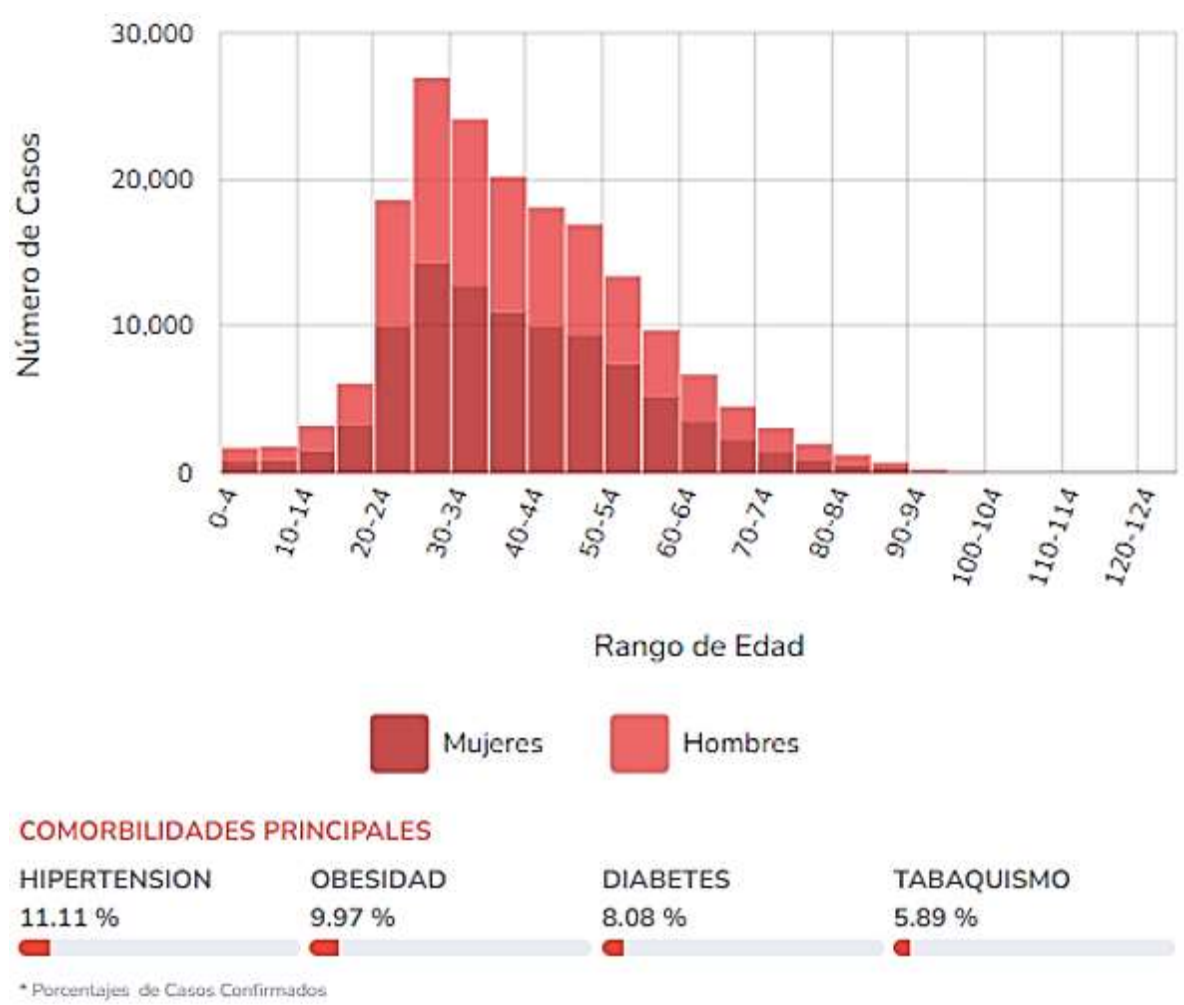


Figura 5. Rangos de edad y principales comorbilidades en casos con COVID-19 en Querétaro.(Secretaría de Salud, 2023a).

## 2.2 Coronavirus

Los coronavirus (CoV) son virus de ácido ribonucleico (ARN) de sentido positivo que tienen una amplia gama de huéspedes naturales y afectan a múltiples sistemas (Dhama et al., 2020). Los CoV poseen un genoma con una longitud entre 27,6 a 31 kilobases (kb) (Decaro & Lorusso, 2020).. Se han clasificado en cuatro géneros que incluyen los CoV  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  y  $\delta$  (figura 6) (Malik, 2020).

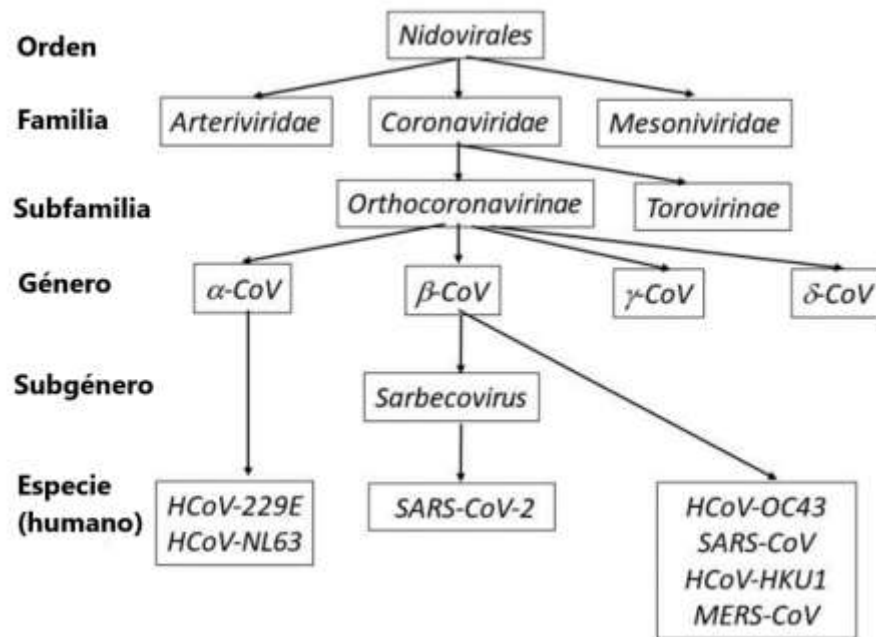


Figura 6. Clasificación de Coronavirus humano, modificado de (Malik, 2020).

Los CoV  $\alpha$  y  $\beta$  infectan a los mamíferos, los coronavirus  $\gamma$  infectan a las especies de aves y los coronavirus  $\delta$  infectan tanto a los mamíferos como a las aves. El Coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV), el Coronavirus de la Hepatitis de Ratón (MHV), el Coronavirus del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), el Coronavirus Bovino (BCoV), el Coronavirus de murciélago HKU4 (Bat-CoV HKU4) y el Coronavirus Humano OC43 (HCoV-OC43),

incluido el Coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), pertenecen a los Coronavirus  $\beta$  (Naqvi et al., 2020).

### 2.3 SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 es un virus de ARN positivo monocatenario que contiene 29,3 kilobases (Pillay, 2020), clasificado entre la familia *Coronaviridae*, dentro del orden *Nidovirales*, pertenece al subgénero *Sarbecovirus*, dentro de los géneros *Betacoronavirus* y la subfamilia *Orthocoronavirinae* (Malik, 2020).

La secuencia del genoma del SARS-CoV-2 se dilucidó en enero de 2020. El genoma del SARS-CoV-2 es 96% idéntico al del Coronavirus de murciélago RaTG13 y 80% idéntico al genoma del SARS-CoV (Pillay, 2020). Los genes que codifican para las cuatro proteínas estructurales son (del extremo 5' al 3'): la proteína spike o espícula (S), la proteína de envoltura (E), la proteína de membrana (M) y la nucleocápside (N). El extremo 5' constituye la caperuza (cap), el conjunto de los marcos abiertos de lectura (ORFs 1a y 1b) que codifican para 16 proteínas no estructurales, entre ellas dos proteasas (los ORFs se traducen en poliproteínas que deben ser escindidas para liberar las proteínas individuales) y el complejo replicasa/transcriptasa que incluye la ARN-polimerasa dependiente de ARN. En el extremo 3' se sitúa la "cola" de poliadenilato (figura 7) (Ruiz-Bravo & Jiménez-Valera, 2020).

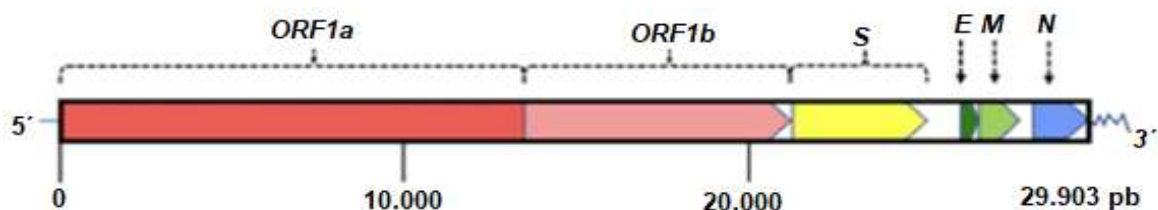


Figura 7. Genoma de SARS-CoV-2, traducido de (Ruiz-Bravo & Jiménez-Valera, 2020).

### 2.3.1 Estructura viral

SARS-CoV-2 se constituye principalmente por las proteínas S, E, N y M y otras proteínas accesorias (Astuti & Ysrafil, 2020).

La proteína spike, proteína de pico o glicoproteína S, es una proteína transmembrana con un peso molecular de aproximadamente 150 kDa que se encuentra en la parte externa del virus (Astuti & Ysrafil, 2020). Una de las características que destacan de esta proteína son los homotrómeros que sobresalen en la superficie viral, apreciándose así una corona de picos (Sánchez-Zúñiga & Carrillo-Esper, 2020), facilita la unión del virus a las células huésped por atracción con la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) expresada en las células del tracto respiratorio. Esta glicoproteína es escindida por las proteasas de la célula huésped en las subunidades S1 y S2. La parte S1 es responsable del tropismo celular con la composición del dominio de unión al receptor, mientras que S2 actúa para mediar la fusión del virus en las células transmisoras del huésped (Astuti & Ysrafil, 2020).

La proteína spike se puede dividir en varias regiones, dominios o subunidades funcionales. La subunidad S1 presenta un dominio N-terminal, un dominio C-terminal y un dominio de unión al receptor (RBD). La subunidad contiene un dominio péptido de fusión de membrana, dominios de repetición de heptada (HR1 y HR2), un dominio transmembrana (TM) y la cola citosólica (Pillay, 2020).

La proteína N está estructurado por los dominios N-terminal y C-terminal, brindando estabilidad al ARN viral al unirse (Sánchez-Zúñiga & Carrillo-Esper, 2020). La proteína N participa en procesos relacionados con el genoma viral, el ciclo de replicación viral y la respuesta celular de las células huésped a las infecciones virales. Se sugiere que la afinidad del ARN con la proteína N es debido a que ésta se encuentra fuertemente fosforilada, resultando en cambios estructurales que mejoran la afinidad por el ARN viral (Astuti & Ysrafil, 2020).

La proteína M se conforma por tres dominios transmembrana que le confiere la forma circular a la partícula (Sánchez-Zúñiga & Carrillo-Esper, 2020). Esta proteína puede unirse a todas las proteínas estructurales. La unión de la proteína N con la proteína M ayuda a estabilizar a la nucleocápside, y a su vez promueve la culminación del ensamblaje viral, estabilizando el complejo proteína N-ARN del virión previo a la exocitosis (Astuti & Ysrafil, 2020).

Siendo la proteína estructural más pequeña del SARS-CoV-2, la proteína E influye tanto en la producción y maduración del virus (Astuti & Ysrafil, 2020). La proteína E también contribuye en el ensamblaje de las proteínas estructurales y en la liberación extracelular del virus (figura 8) (Sánchez-Zúñiga & Carrillo-Esper, 2020).

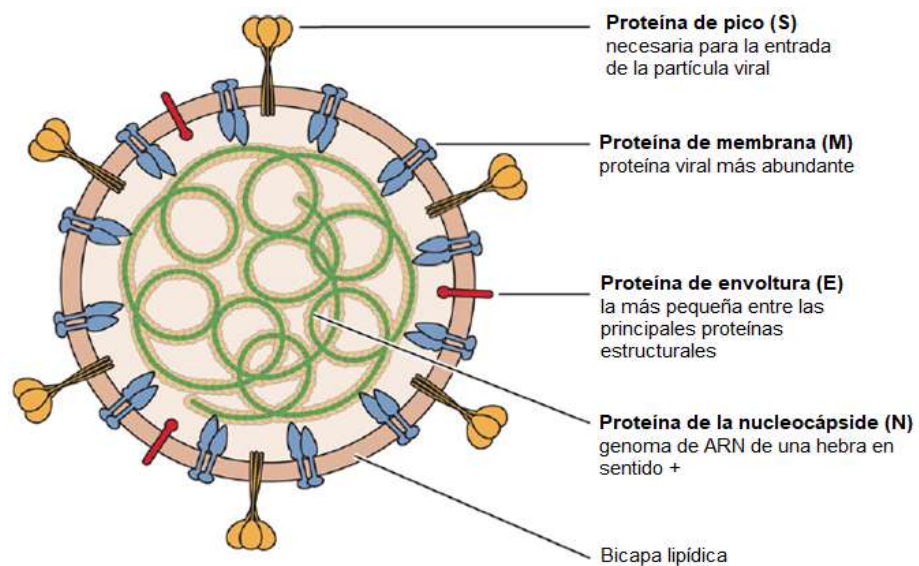


Figura 8. Principales proteínas estructurales de SARS-CoV-2, modificado de (Dhama et al., 2020).

El 75% del ARN genómico del virus se utiliza como plantilla para la traducción directa de la poliproteína 1a/1ab (pp 1a/1ab) que se encarga de codificar las proteínas no estructurales (nsp), 16 de ellas son fundamentales para la formación del complejo de replicación-transcripción del ARN del virión, el 25% restante, se



utiliza para la codificación de proteínas estructurales y otras proteínas que varían según el CoV (Sánchez-Zúñiga & Carrillo-Esper, 2020).

## **2.3.2 Mecanismo de replicación**

### **2.3.2.1 Entrada y fusión**

El SARS-CoV-2 se transmite por contacto persona a persona a través de secreciones de personas infectadas (Prompetchara et al., 2020). Los aerosoles expulsados al hablar, estornudar o toser tienen distintos tamaños; las mayores ( $> 5\mu\text{m}$ ) no suelen dispersarse más allá de un metro de distancia y no se mantienen en el aire más de 17 min, depositándose en el suelo o en la superficie de objetos, las menores ( $< 5\mu\text{m}$ ) permanecen en el aire formando aerosoles que pueden dispersarse a distancias mayores (Kutter et al., 2018). Por tanto, el contagio puede ocurrir por aspiración de los aerosoles o por contacto con superficies contaminadas por ellas, que permita al virus acceder a las mucosas de boca, nariz y ojos (Ruiz-Bravo & Jiménez-Valera, 2020).

El virus SARS-CoV-2 se replica en el tracto respiratorio superior desde el inicio de la infección, a diferencia del SARS-CoV que no posee esta capacidad, a pesar de que la mucosa expresa el receptor común para ambos virus (Wölfel et al., 2020). Debe considerarse también que la mayor afinidad de S1 del SARS-CoV-2 por el receptor, es otro factor que contribuye a la mayor infecciosidad de este virus (Cao et al., 2020).

En la célula huésped, el SARS-CoV-2 se une al receptor ECA2 (figura 9) que se expresa en las células epiteliales nasales, específicamente las células caliciformes/secretoras y las células ciliadas, las células alveolares de tipo II (AT2) se expresan en el pulmón (Astuti & Ysrafil, 2020).

### **2.3.2.2 Liberación y replicación**

El proceso de entrada y fusión conduce a la liberación del contenido del virión (es decir, la nucleocápside) dentro de la célula objetivo. El siguiente paso en el ciclo viral es la traducción del complejo replicasa-transcriptasa directamente del ARN genómico, un proceso que requiere un desplazamiento del marco ribosómico. La poliproteína codificada, sufre una proteólisis para dar 16 nsp, que se ensamblan para formar el complejo replicasa-transcriptasa. Posteriormente, se generan intermedios de ARN de sentido negativo para servir como plantillas para la síntesis de ARN genómico por un lado, y ARN subgenómico por otro lado que codificará proteínas estructurales y varias proteínas accesorias (Lebeau et al., 2020).

### **2.3.2.3 Montaje**

Después de la traducción, las proteínas M, S y E se insertan en la membrana del retículo endoplásmico (RE), son transportados a través de una vía de secreción, al sitio de ensamblaje: el compartimento intermedio del retículo endoplásmico-Golgi (ERGIC). El ensamblaje requiere la cooperación entre la proteína M y otras proteínas estructurales, en particular la proteína E, que es esencial para el ensamblaje. La proteína N forma un complejo con el ARN genómico recién sintetizado en el citoplasma para formar la nucleoproteína (NP), que luego llega al ERGIC al que se logra la formación viral de la progenie por condensación de la NP con los componentes de la envoltura (Lebeau et al., 2020).

### **2.3.2.4 Exocitosis**

Finalmente, el último paso del ciclo de replicación del virus es la exocitosis del virión.

El receptor funcional determina la invasión y propagación de virus y los síntomas clínicos de los pacientes. Desde el brote de SARS-CoV-2, la ECA2 se identificó rápidamente como el receptor funcional de SARS-CoV-2. Sin embargo, existen

muchos fenómenos biológicos relacionados con los receptores de virus que no pueden ser explicados por ECA2, lo que sugiere que el receptor funcional para el SARS-CoV-2 no está completamente claro (Bian & Li, 2021).

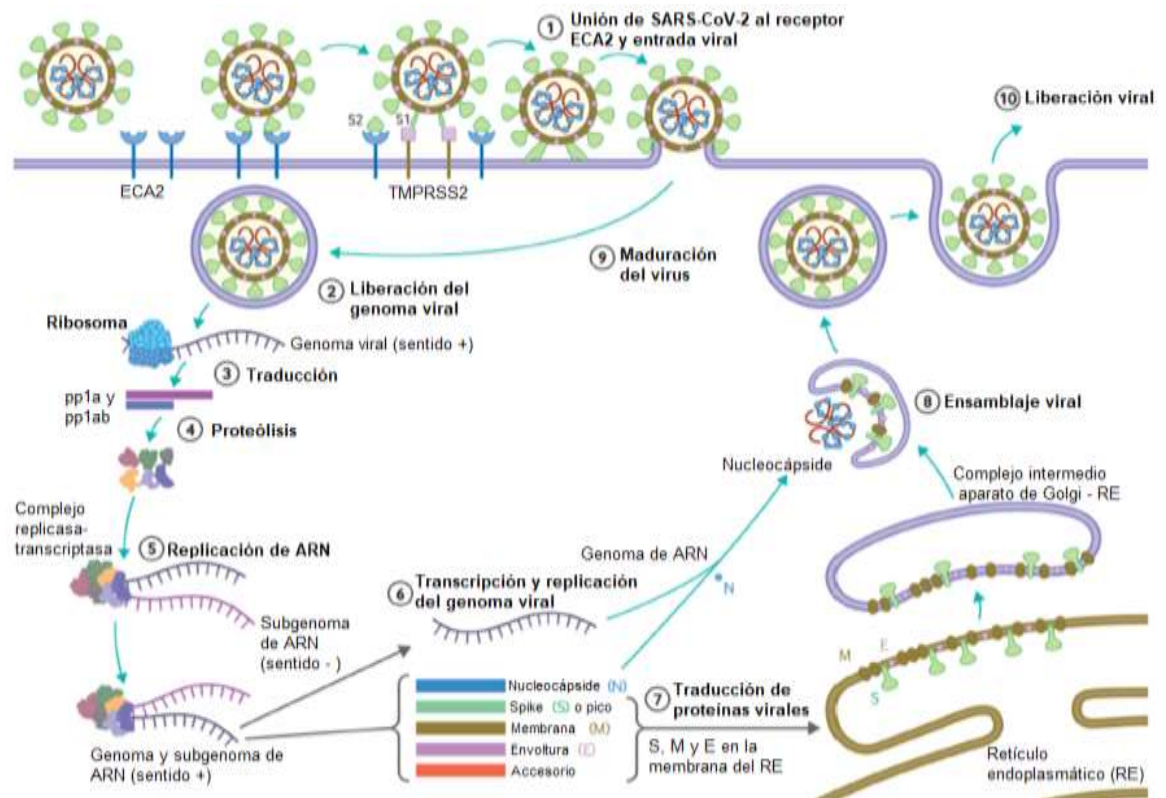


Figura 9. Ciclo de replicación del SARS-CoV-2, modificado de (Cevik et al., 2020).

## 2.4 Enzima convertidora de angiotensina II

La enzima convertidora de angiotensina II además de ser conocido actualmente como el receptor de SARS-CoV-2, también funciona como una ectoenzima unida a membrana en el sistema de renina-angiotensina (SRA) (Arriero Carrillo et al., 2020).

La ECA2 es estructuralmente una metalopeptidasa de zinc que funciona como una carboxipeptidasa capaz de hidrolizar la angiotensina I (Ang I), formando

angiotensina 1- 9 (Ang 1-9) y angiotensina II (Ang II) en Ang 1-7. El dominio C-terminal de ECA2, es un homólogo de una proteína renal, la collectrina, que regula el tráfico de transportadores de aminoácidos a la superficie celular, dotando a ECA2 de funciones fisiológicas múltiples y distintivas (figura 10). Es la multiplicidad de funciones fisiológicas que desempeña ECA2 lo que ha permitido que sea secuestrado por el SARS-CoV-2 como receptor, provocando la pandemia de COVID-19 (Gheblawi et al., 2020).

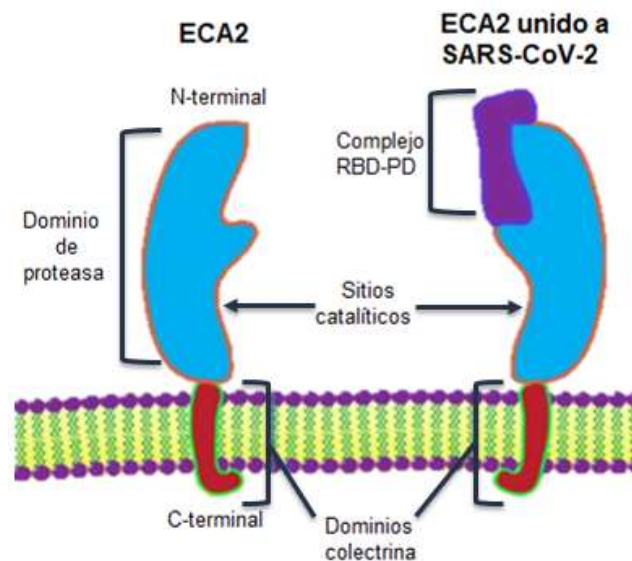


Figura 10. Receptor de ECA2, modificado de (Gheblawi et al., 2020).

La ECA2 es un componente del SRA que mantiene la presión arterial, el equilibrio de líquidos, electrolitos y la reabsorción de sodio en el riñón al controlar la vasoconstricción. Como respuesta fisiológica habitual al flujo sanguíneo renal bajo, las células yuxtaglomerulares convierten la prorenina inactiva en renina activa, que se secreta directamente a la circulación. La renina plasmática convierte el angiotensinógeno del hígado en Ang I. La enzima convertidora de angiotensina

(ECA) convierte la Ang I en su forma activa Ang II, un vasoconstrictor. La ECA2 contrarresta todo el mecanismo dirigiéndose a Ang II y convirtiéndola en Ang 1-7, que es un vasodilatador. De esta manera, la ECA2 regula varios procesos patológicos como la fibrosis, la inflamación, el estrés oxidativo y la vasoconstricción (figura 11) (Shukla & Banerjee, 2021).

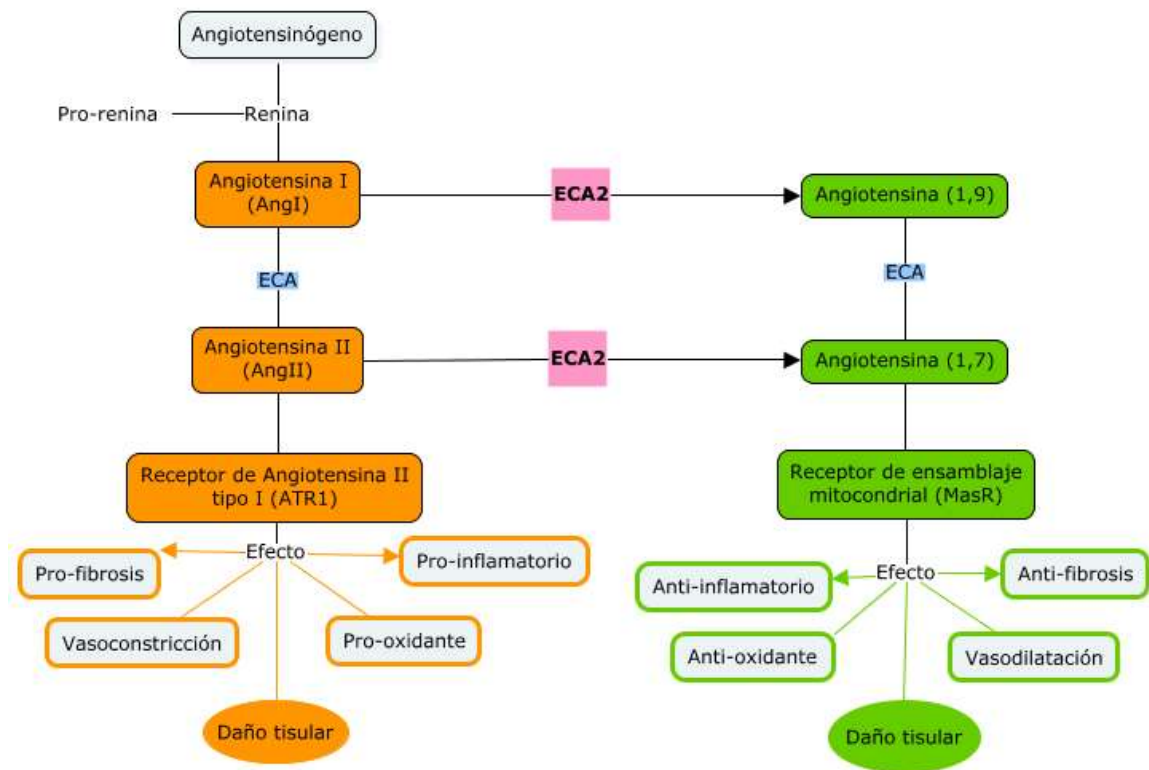


Figura 11. Funcionamiento del sistema RAS, modificado de (Shukla & Banerjee, 2021).

En segundo lugar, los bloqueadores del receptor de Angiotensina II (ARB) y los inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina (IECA) podrían aumentar la expresión de ECA2 en los pulmones, aumentando a su vez, el riesgo de infección

con SARS-CoV-2. Hay datos experimentales que demuestran el aumento de la expresión de ECA2 por ARB e IECA en el corazón, pero no hay evidencia que muestre un aumento de la expresión y actividad de ECA2 cardíaca por estos agentes en los pulmones de animales o humanos. Varios estudios apoyan la idea de que los ARB y los IECA pueden reducir la fibrosis mediada por Ang-II y la lesión pulmonar grave al limitar la acción de Ang-II. Estos agentes como tales prometen algunas terapias potentes para el tratamiento de COVID-19. Se sugiere continuar con el uso de estos agentes si es necesario hasta descubrir evidencia en su contra (Shukla & Banerjee, 2021).

La distribución de ECA2 en los órganos permitirá comprender la patogenia y las opciones de tratamiento del SARS-CoV-2 (Bian & Li, 2021). En 2004, se investigó la localización de la proteína ECA2 en órganos humanos mediante inmunohistoquímica y se encontró la expresión de ésta en la mucosa oral y nasal, en la nasofaringe, pulmón, estómago, intestino delgado, colon, piel, ganglios linfáticos, timo, médula ósea, bazo, hígado, riñón y cerebro (figura 12) (Bian & Li, 2021).

Zou y colaboradores, analizaron conjuntos de datos de la secuenciación de ARN (RNA-seq) de células únicas derivados de los principales sistemas fisiológicos humanos, incluidos los sistemas respiratorio, cardiovascular, digestivo y urinario. A través de análisis de datos, identificaron los órganos en riesgo, como pulmón, corazón, esófago, riñón, vejiga e íleon, y localizaron tipos de células específicas (es decir, células alveolares de tipo II (AT2), células del miocardio, túbulo proximal células del riñón, células epiteliales del íleon y del esófago, y células uroteliales de la vejiga), que son vulnerables a la infección por COVID-19 (Zou et al., 2020).

El SARS-CoV-2 se une al receptor ACE2 que se expresa en gran medida en el tracto respiratorio inferior, como las células alveolares de tipo II (AT2) de los pulmones, la parte superior del esófago y las células epiteliales estratificadas y otras células tales como enterocitos absorbentes del íleon y colon, colangiocitos, células miocárdicas, células del túbulo proximal del riñón y células uroteliales de la vejiga. Por lo tanto, los pacientes que están infectados con este virus no solo experimentan problemas respiratorios como neumonía que conduce al síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), sino que también experimentan trastornos del corazón, los riñones y el tracto digestivo (Astuti & Ysrafil, 2020).

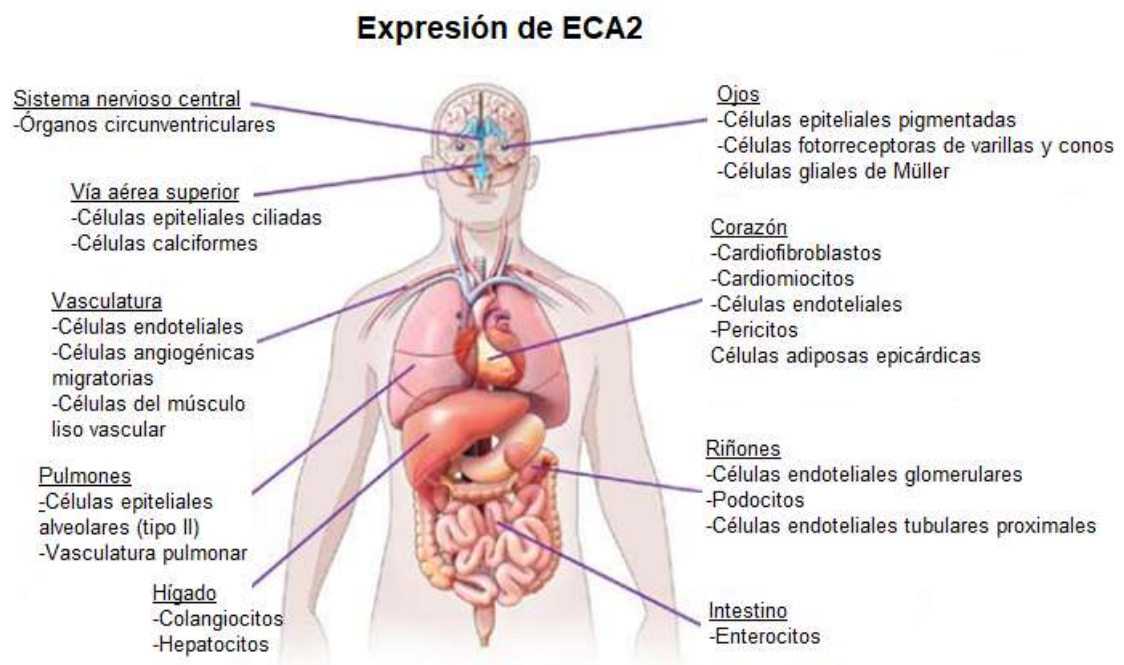


Figura 12. Expresión de ECA2 en el cuerpo humano, modificado de (Gheblawi et al., 2020).

Desafortunadamente, una vez que el virus SARS-CoV-2 se une con ECA2, éste se degrada, lo que impide cualquier acción protectora hacia el parénquima pulmonar. Esto permite que la angiotensina II cause daño pulmonar. Es posible que en pacientes que presentan comorbilidades asociadas a una desregulación del sistema



RAS en la modulación de Ang II por SARS-CoV-2 alcancen un nivel crítico que induzca un estado inflamatorio que conduzca a un resultado fatal (Zamorano Cuervo & Grandvaux, 2020).

## 2.5 Fisiopatología de COVID-19

Los mecanismos propuestos para COVID-19 causado por la infección con SARS-CoV-2 incluyen: (1) daño celular directo mediado por el virus; (2) desregulación del RAS como consecuencia de la regulación a la baja de ECA2 relacionada con la entrada viral, que conduce a una disminución de la escisión de angiotensina I y angiotensina II; (3) daño de las células endoteliales y tromboinflamación; y (4) desregulación de la respuesta inmune e hiperinflamación causada por la inhibición de la señalización del interferón por el virus, la linfodepleción de células T y la producción de citocinas proinflamatorias, particularmente IL-6 (interleucina 6) y TNF $\alpha$  (factor de necrosis tumoral  $\alpha$ ) (figura 13) (Gupta et al., 2020).

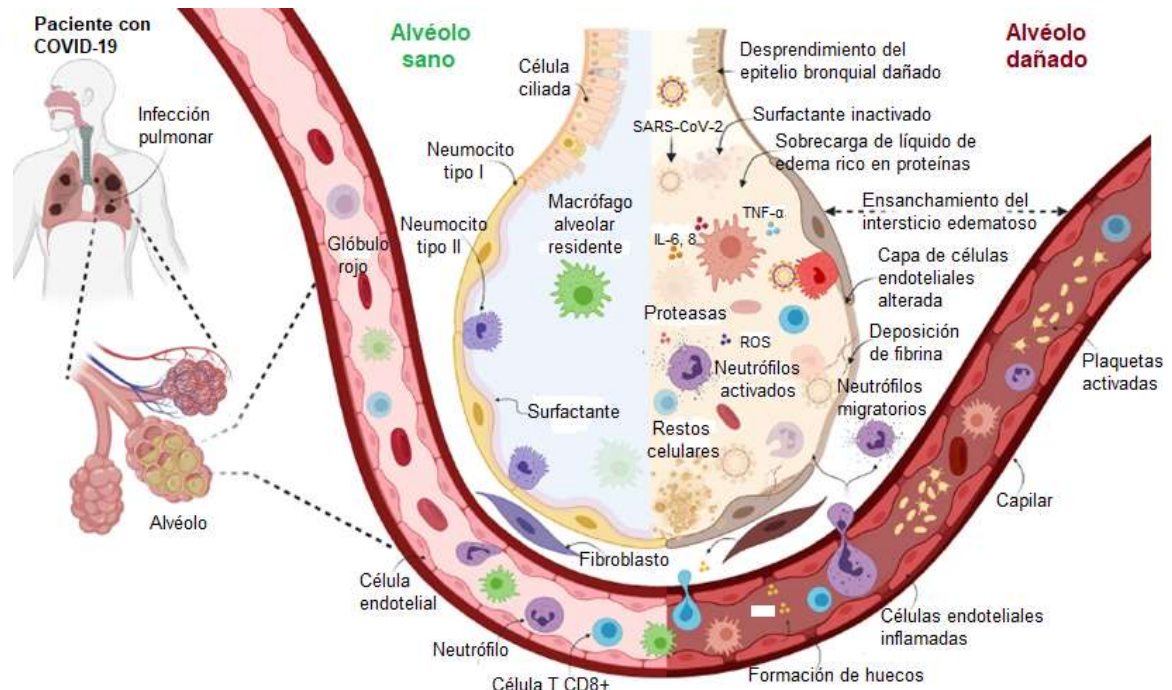


Figura 13. Síndrome de dificultad respiratoria aguda en casos de infección severa por SARS-CoV-2, modificado de (Machhi et al., 2020).



Las personas infectadas pueden permanecer asintomáticas hasta una semana antes de presentar síntomas leves a moderados de fiebre, tos seca, dolor de garganta, pérdida del olfato y el gusto, o dolores de cabeza y del cuerpo (Pathangey et al., 2021).

En la infección grave por COVID-19, el sistema inmunológico desregulado responde secretando citocinas de manera descontrolada, lo que lleva a un marcado aumento en la liberación de citocinas, o un síndrome de "tormenta de citocinas". La relación de neutrófilos/linfocitos (NLR) es el principal indicador de tormentas de citocinas (hipercitocinemia), con un aumento de NLR en la sangre debido a los niveles elevados de citocinas. El SARS-CoV-2 puede infectar monocitos, macrófagos, células dendríticas y linfocitos, que en conjunto desempeñan un papel indispensable en el desarrollo de la tormenta de citocinas. Las citocinas son proteínas pequeñas (p. Ej., IL-6, IL8, IL-10, TNF- $\alpha$ ) liberadas para enviar señales para el reclutamiento de células inmunes para combatir el virus. Esta es una respuesta esencial para la autodefensa contra cualquier infección. En los casos de COVID-19, se liberan cantidades excesivas de citocinas que aumentan drásticamente el reclutamiento de leucocitos a múltiples órganos del cuerpo, sobre todo las células pulmonares, lo que conduce al Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA) (Machhi et al., 2020). La progresión a un estado grave/crítico implica toxicidad viral, ruptura de la barrera epitelial-endotelial, depósitos de complemento e hiperinflamación, que comúnmente requieren ventilación y/o soporte vital para lesiones multiorgánicas (Pathangey et al., 2021).

## **2.6 COVID-19 con diabetes, hipertensión, obesidad y tabaquismo**

### **2.6.1 Diabetes**

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica en la que se encuentra una alta concentración crónica de glucosa en sangre circulante en el cuerpo. Existe una mayor probabilidad de mal pronóstico y muerte para los pacientes diabéticos con COVID-19. Con la alta incidencia mundial de diabetes, estas personas constituyen una parte significativa de la población susceptible a la COVID-19. Estudios realizados en modelos de roedores de diabetes mellitus han demostrado que hay una manifestación aumentada de los receptores ECA2 en los pulmones, corazón, riñón y páncreas. Además, los pacientes con diabetes mellitus tienen niveles más altos de furina circulante, una proteasa celular que también escinde los dominios S1 y S2 de la proteína spike, que permite el acceso del SARS-CoV-2, lo que podría facilitar la replicación viral (Gazzaz, 2021; Kruglikov et al., 2020).

El SARS-CoV-2 infecta las células  $\beta$  pancreáticas y puede desencadenar un deterioro agudo de la secreción de insulina o la pérdida de células  $\beta$ , lo que puede iniciar la diabetes. Para comprender la posible asociación causal entre la hiperglucemia crónica no tratada y las tasas de muerte más altas en pacientes con COVID-19, se han sugerido ciertas vías biológicas. Se sugiere que la principal causa de mortalidad en los pacientes diabéticos con COVID-19 es una respuesta inmunitaria inadecuada a las infecciones virales, en donde la eliminación del virus sería deficiente (Zamorano Cuervo & Grandvaux, 2020).

Es posible que los diabéticos tengan una predisposición a desarrollar el síndrome de tormenta de citocinas e insuficiencia multiorgánica debido a su inflamación metabólica aumentada (Zamorano Cuervo & Grandvaux, 2020),

La endotelitis puede ser una vía potencial que desencadena la disfunción orgánica que causa la COVID-19, agravada por la disfunción endotelial junto con la hiperglucemia crónica. También induce un desajuste de la coagulación y la fibrinólisis, lo que resulta en factores de coagulación elevados y una inhibición

relativa del sistema fibrinolítico, asimismo fomentar un estado procoagulante (Gazzaz, 2021).

El exceso de tejido adiposo en pacientes con diabetes tipo 2 se asocia con un aumento de macrófagos proinflamatorios y células T Th1 (linfocito T colaborador 1) y Th17 (linfocito T colaborador 17), CD4+ (cúmulo de diferenciación 4) y se correlaciona con un estado inflamatorio crónico de bajo grado. Además, el tejido adiposo blanco produce citocinas proinflamatorias, como TNF $\alpha$ , e interleucinas (IL-1, IL-6 e IL-10) (Zamorano Cuervo & Grandvaux, 2020).

La vulnerabilidad de las personas diabéticas durante una epidemia de salud pública resulta evidente en la pandemia de COVID-19 debido a su riesgo al menos dos veces mayor de enfermedad grave o muerte, particularmente en personas con diabetes mal regulada y comorbilidades, o ambas (Gazzaz, 2021).

### **2.6.2 Hipertensión**

La hipertensión, es un trastorno en el que los vasos sanguíneos se encuentran sometidos a una presión persistentemente alta lo que puede generar daños graves y permanentes (Arriero Carrillo et al., 2020).

La ECA2 al jugar un papel regulador negativo de la presión arterial sistémica, se convierte en blanco molecular atractivo para el tratamiento de la hipertensión y otras enfermedades cardiovasculares resultantes de un SRA hiperactivo. En ratones con deficiencia de ECA2 se ha podido demostrar la generación de disfunción sistólica cardiaca y aumento de la presión arterial. Actualmente el uso de fármacos que bloquean los receptores de angiotensina II (telmisartán, velsartán, losartán, olmesartán y candesartán) y los inhibidores de la ECA (como benazepril, enalapril, captopril y lisonipril) son los más empleados para el control de la hipertensión (Arriero Carrillo et al., 2020).

Hay datos contradictorios sobre el efecto de los inhibidores del SRA en pacientes con COVID-19. Parece que los primeros estudios sobre el impacto adverso de los inhibidores de SRA fueron prematuros porque los datos recientemente publicados incluso mostraron un efecto positivo de SRA sobre la supervivencia en pacientes con COVID-19. Se necesitan más datos sobre este tema, considerando la alta prevalencia de hipertensión y enfermedades cardiovasculares (ECV) en pacientes con COVID-19 y el uso regular de inhibidores de RAAS en el tratamiento tanto de hipertensión como de ECV (Tadic et al., 2020).

Teóricamente, el aumento de ECA2 podría incrementar la unión del SARS-CoV-2 a las células de pulmón y sus efectos fisiopatológicos que conducen a una mayor lesión pulmonar. Se ha demostrado que ECA2 protege contra lesiones pulmonares reduciendo la acción inflamatoria de angiotensina II, y aumentando el potencial de los efectos antiinflamatorios de angiotensina 1–7. La entrada de virus conduce a la degradación de ECA2, lo que resulta en una disminución de la cantidad de éste receptor en la membrana. Se encontraron niveles aumentados de Ang II en el plasma de pacientes con COVID-19 con neumonía en comparación con individuos sanos y los niveles de Ang II se correlacionaron positivamente con la carga viral del SARS-CoV-2 y la lesión pulmonar. En análisis de correlación en personas hipertensas tratadas con fármacos inhibidores de ECA, inhibidores del receptor de angiotensina II y el desarrollo de complicaciones por COVID-19, se ha observado un pronóstico positivo con respecto a los que no son tratados con estos fármacos (Arriero Carrillo et al., 2020; Zamorano Cuervo & Grandvaux, 2020).

También se ha demostrado que la embolia pulmonar aguda, notificada en pacientes con COVID-19, es una causa de deterioro clínico en la neumonía viral. Se sabe que la disfunción endotelial es un determinante clave en la hipertensión, la trombosis y la coagulación intravascular diseminada (CID). La anticoagulación podría ser una terapia necesaria para controlar y reducir los eventos protrombóticos, así como para prevenir la embolia pulmonar (Sardu et al., 2020).

### **2.6.3 Obesidad**

La obesidad y el sobrepeso se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa que es perjudicial para la salud. Se puede determinar si una persona es obesa utilizando el índice de masa corporal (IMC), esto es el peso de una persona en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla en metros. La Organización Mundial de la Salud señala que un individuo con un IMC igual o mayor a 30 es considerada obesa y la persona se considera con sobrepeso si el IMC es igual o superior a 25 (WHO, 2021).

La obesidad se ha asociado con una mayor vulnerabilidad a las infecciones y se considera como un factor de riesgo para la mortalidad relacionada con el COVID-19. Algunos análisis determinaron que el IMC era significativamente mayor en pacientes que desarrollaron una forma grave de infección por COVID-19, también se encontró que aproximadamente el 48 % de las personas que murieron tenían un IMC mayor de 25. La obesidad conduce a un aumento de la resistencia de las vías respiratorias, disminución del músculo respiratorio, reducción del volumen pulmonar y alteración del intercambio de gases en los pacientes. Sin embargo, dado que el SARS-CoV-2 es un virus que ataca principalmente al sistema respiratorio, el estado de obesidad de los pacientes afecta aún más la función respiratoria durante la infección por COVID-19 e incluso puede ponerlos en riesgo de complicaciones pulmonares, lo que conduce a un mal pronóstico (Yu et al., 2021).

Si bien varios autores propusieron mecanismos fisiopatológicos que conectan la obesidad y la diabetes con una gravedad más pronunciada de COVID-19, las conexiones subyacentes detalladas con estas comorbilidades siguen siendo en gran parte desconocidas y, ciertamente, aún no se han validado mecánicamente en un entorno clínico. El tejido adiposo se encuentra entre los tejidos con mayor expresión del receptor ECA2 y rodea el corazón y los vasos conectados, abriendo la posibilidad de que el tejido adiposo actúe como reservorio del virus. Un estudio de análisis de tejidos mostró que la expresión de ECA2 en el tejido adiposo es más alta que en los pulmones, lo que sugiere que las personas con obesidad son más

susceptibles al nuevo coronavirus. Además, la activación crónica del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAS) en pacientes con obesidad favorece la alta expresión de ECA2 y la baja disponibilidad de angiotensina 1-7, lo que reduce la inmunidad antiviral y aumenta la susceptibilidad al SDRA. Sin embargo, no se ha realizado ningún estudio para dilucidar la relación entre el SARS-CoV-2 y el tejido adiposo, o la incidencia de COVID-19 y la obesidad, que debe ser verificada más a fondo mediante estudios clínicos (Yu et al., 2021).

Un estudio reciente confirma que el virus SARS-CoV-2 puede infectar adipocitos donde el virus puede persistir durante períodos prolongados. De manera indirecta el tejido adiposo (TA) puede ser una fuente de ECA2. El TA tiene su propio SRA que actúa en su microambiente local. Los adipocitos expresan ECA2, y esta expresión aumenta durante la diferenciación adipogénica y se regula al alza aún más en el estado de obesidad. La ECA2 se puede eliminar del TA a la circulación y se puede depositar en los pulmones, modificando así la susceptibilidad pulmonar a la infección por SAR-CoV-2. Este mecanismo podría compensar el aumento significativo de los niveles plasmáticos de Ang II, la cual desencadena respuestas vasoconstrictoras (Kruglikov et al., 2020).

#### **2.6.4 Tabaquismo**

El tabaquismo debe definirse como una toxicosis química que puede provocar efectos perjudiciales de tipo agudo o crónico en diferentes estructuras del cuerpo, siendo el sistema cardiovascular, el sistema respiratorio y las glándulas epiteliales algunos órganos diana. Fumar también causa adicción física, principalmente debido a la nicotina, que influye negativamente en el abandono del hábito de fumar (Leone et al., 2010).

El consumo de tabaco es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad evitables en todo el mundo. Es el trastorno por uso de sustancias más común que

afecta el tracto respiratorio y también es el objetivo del síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) (Alla et al., 2020).

En el estudio de Brake et al., 2020, se sugiere que fumar tiene el potencial de regular al alza el receptor ECA2, lo que hace que los fumadores y los pacientes con EPOC sean más vulnerables al Covid-19.

En el estudio realizado por Sohal et al., 2017, identificaron la expresión de ECA2 en tejido pulmonar de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y en tejidos con función pulmonar sana. La expresión de ECA2 fue bastante evidente en los neumocitos de tipo 2, los macrófagos alveolares y el extremo apical del epitelio de las vías respiratorias pequeñas. Los pacientes con EPOC mostraron niveles significativamente más altos de ECA2 que los pacientes con función pulmonar sana, lo que sugiere que la EPOC exagera aún más la ECA2 y el sitio de adhesión del SARS-CoV-2.

En el estudio de Maggi et al., 2021, mencionan que la exposición a la nicotina induce aumentos rápidos y duraderos en la expresión de genes y proteínas del receptor ECA2 del coronavirus 2 (SARS-CoV-2) del síndrome respiratorio agudo severo, que a su vez se traduce en una mayor competencia para la replicación y el efecto citopático del SARS-CoV-2.

Estudios observacionales encontraron una relación inversa entre el tabaquismo y la infección por SARS-CoV-2 y COVID-19, lo que generó una exageración y confusión en los medios de comunicación (redes sociales) entre los científicos y, hasta cierto punto, la comunidad médica. El hallazgo de que fumar no está asociado con la infección por SARS-CoV-2 contradice estudios anteriores que encontraron que los fumadores son más vulnerables a las infecciones en general y a las respiratorias en particular (van Westen-Lagerweij et al., 2021).

En un estudio de revisión, se observó que en comparación con los que nunca habían fumado, los fumadores actuales parecían tener un riesgo reducido de infección por SARS-CoV-2, mientras que los exfumadores parecían tener un mayor riesgo de

hospitalización, mayor gravedad de la enfermedad y mortalidad por COVID-19. Sin embargo, hasta la fecha, no hay pruebas sólidas (es decir, pruebas basadas en investigaciones causales) de que los fumadores estén protegidos contra la infección por SARS-CoV-2. Además, existe una creciente evidencia de que los fumadores tienen peores resultados después de contraer el virus que los no fumadores (Simons et al., 2021).

En el estudio realizado por Steardo et al., 2020, mencionan que se ha demostrado que los  $\beta$ -coronavirus a los que pertenece el SARS-CoV-2, no limitan su presencia al tracto respiratorio y se ha demostrado que invaden con frecuencia el sistema nervioso central (SNC). Dado la gran similitud entre el SARS-CoV-1 y el SARS CoV-2, probable que el SARS-CoV-2 también posea un potencial similar. Se ha propuesto que la neuroinfección contribuye potencialmente a la fisiopatología y las manifestaciones clínicas de la COVID-19 con el potencial neuroinvasivo del SARS-CoV-2 sugerido para desempeñar un papel en la insuficiencia respiratoria de los pacientes con COVID-19.

Changeux et al., 2020, mencionan en su estudio que se han sugerido mecanismos que involucran a la COVID-19 como una enfermedad del receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR) y que existe evidencia estructural que respalda la hipótesis de que el virus SARS-CoV-2 es un agente nicotínico, que podría prevenirse y controlarse con la nicotina. Estos autores formularon la hipótesis donde proponen que la nicotina competiría estérica o alostéricamente con la unión del SARS-CoV-2 al nAChR. Esto legitima el uso de nicotina como agente protector contra la infección por SARS-CoV-2 y los consiguientes déficits que provoca en el SNC.

Cabe mencionar que debido a los efectos adversos del tabaquismo y al hecho de que muchos fumadores sufren comorbilidades (como enfermedades cardiovasculares, EPOC, etc.), se espera que los posibles beneficios de la nicotina queden enmascarados por los efectos adversos del tabaquismo (Farsalinos et al., 2020).



### **III. Objetivos**

#### **3.1 Objetivo general**

Determinar la asociación entre la presencia de comorbilidades y el umbral de ciclo de RTqPCR en pacientes positivos a SARS-CoV-2.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Determinar la asociación estadística entre la presencia de comorbilidades y la prueba de RTqPCR de individuos positivos y negativos para SARS-CoV-2 que asistieron a la USC-DM de la UAQ.
- Identificar estadísticamente si el umbral de ciclo (CT) de la RTqPCR de los individuos positivos a SARS-CoV-2 se ven afectados por la presencia de diferentes comorbilidades.

### **IV. Metodología**

#### **4.1 Diseño**

El presente estudio es transversal analítico.

##### **4.1.1 Población**

Formularios epidemiológicos contestados y muestras de hisopado oro-nasofaríngeo de pacientes que se realizaron la prueba de RTqPCR para la detección de SARS-CoV-2 en la Unidad de Servicios Clínicos y Diagnóstico Molecular de la Universidad Autónoma de Querétaro.

##### **4.1.2 Muestra**

Las unidades de observación serán los formularios epidemiológicos contestados y las muestras de hisopado oro-nasofaríngeo de los pacientes positivos y negativos a la prueba de RTqPCR para la detección de SARS-CoV-2 realizados en la Unidad de Servicios Clínicos y Diagnóstico Molecular de la Universidad Autónoma de Querétaro, a partir del 8 de mayo del 2020 hasta el 8 de febrero del 2021.

#### 4.1.3 Criterios de inclusión

---

##### Criterios de inclusión

---

Formularios epidemiológicos de pacientes que se realizaron la prueba de RTqPCR en la USC-DM entre el 8 de mayo del 2020 y el 8 de febrero del 2021

---

Muestras oro-nasofaríngeas de pacientes que se realizaron la prueba de RTqPCR en la USC-DM entre el 8 de mayo del 2020 y el 8 de febrero del 2021

---

#### 4.1.4 Criterios de eliminación

---

##### Criterios de eliminación

---

Base de datos: Razón de momios

Menores de edad  
Formularios incompletos  
Formularios sin consentimiento informado

---

Base de datos: Kruskal-Wallis y Mann-Whitney

Menores de edad  
Formularios incompletos  
Formularios sin consentimiento informado  
Formularios de pacientes con registro de tratamiento antibiótico y/o antiviral

---

#### 4.1.5 Fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información

##### Procedimiento de recolección de muestras

Los hisopados se obtuvieron de las pruebas que se realizaron en la USC-DM, para la detección de SARS-CoV-2, por el personal técnico de laboratorio de la USC. Para lo cual, los pacientes acudieron al laboratorio para la toma de muestra que consiste en un hisopado orofaríngeo y nasofaríngeo, los hisopos son colocados en un mismo

medio de transporte viral que vienen incluidos en el kit viral Quick- RNA™ de ZYMO RESEARCH, no. de catálogo R1034 & R1035. Previo a la toma de muestra, el paciente completó el formulario epidemiológico en línea establecido por la Secretaría de Salud para la pandemia de COVID-19. Al mismo tiempo, se presentó al paciente un consentimiento informado, en donde el paciente decide si los datos y la muestra obtenida pueden ser utilizados con fines de investigación.

Los residuos peligrosos biológico-infecciosos son inactivados con etanol y esterilizados en una autoclave, son separados, almacenados en el laboratorio y recolectados para su transporte, tratamiento y disposición final por la empresa prestadora del servicio.

#### Manejo de los datos obtenidos del formulario epidemiológico

Con base en las respuestas del formulario epidemiológico aplicado a los pacientes, se creó una base de datos en el programa excel con los datos obtenidos y el resultado correspondiente a la prueba de detección de SARS-CoV-2 (resultado positivo con el valor de CT o negativo) para facilitar el acceso a la información. Se aplicó un filtrado de la base de datos aplicando los criterios de inclusión y eliminación.

#### Extracción de ARN

1. Se utilizó y se siguieron las instrucciones del Quick-RNA™ viral kit de ZYMO RESEARCH número de catálogo R1034 & R1035.
2. Encender la cabina de seguridad microbiológica clase II BIOAIR Safeflow 1.2
3. Añadir 400µl de buffer de ARN viral por cada 200µl de muestra y mezclar.
4. Colocar la columna IC de Zymo-Spin™ dentro de un tubo de recolección, transferir la mezcla dentro de la columna y centrifugar a 12,000rpm durante 2 minutos. Transferir la columna a un nuevo tubo de recolección.
5. Agregar 500µ de buffer de lavado viral dentro de la columna, centrifugar a 12,000rpm por 30 segundos y descartar el líquido del fondo del tubo de recolección. Repetir 2 veces este paso.

6. Añadir 500µl de etanol (95-100%) dentro de la columna y centrifugar durante 1 minuto para asegurar la eliminación completa del buffer de lavado. Cuidadosamente transferir la columna a un tubo libre de nucleasas.
7. Añadir 15µl de agua libre de DNAsas/RNAsas directamente a la matriz de la columna y centrifugar por 30 segundos.
8. EL ARN eluido puede ser utilizado de manera inmediata o almacenado.

PCR cuantitativa con transcripción inversa de un solo paso (RT-qPCR)

**Reactivos para RT-qPCR**

<b>Genes objetivo</b>	<b>N1</b>	<b>N2</b>	<b>RNase P</b>
Agua libre de nucleasas	2.48 µl	2.48 µl	2.48 µl
GoScript™ RT Mix for 1-Step RT-qPCR	8 µl	8 µl	8 µl
GoTaq® qPCR Master Mix	0.32 µl	0.32 µl	0.32 µl
Mix de primers y sonda N1	1.2 µl		
Mix de primers y sonda N2		1.2 µl	
Mix de primers y sonda RP-P			1.2 µl
Muestra	5 µl	5 µl	5 µl
Volumen final	17 µl	17 µl	17 µl

**Primers y sondas**

<b>Etiqueta</b>	<b>Descripción</b>	<b>Secuencia de oligonucleótidos (5'&gt;3')</b>	<b>Fluoróforo</b>
<b>2019- nCoV_N1-F</b>	2019-nCoV_N1	GAC CCC AAA ATC	Ninguno
	Forward Primer	AGC GAA AT	
<b>2019- nCoV_N1-R</b>	2019-nCoV_N1	TCT GGT TAC TGC	Ninguno
	Reverse Primer	CAG TTG AAT CTG	

<b>2019- nCoV_N1-P</b>	2019-nCoV_N1 Probe	FAM-ACC CCG CAT /ZEN/ TAC GTT TGG TGG ACC-3IABkFQ	FAM, ZEN, 3IABkFQ
<b>2019- nCoV_N2-F</b>	2019-nCoV_N2 Forward Primer	TTA CAA ACA TTG GCC GCA AA	Ninguno
<b>2019- nCoV_N2-R</b>	2019-nCoV_N2 Reverse Primer	GCG CGA CAT TCC GAA GAA	Ninguno
<b>2019- nCoV_N2-P</b>	2019-nCoV_N2 Probe	FAM-ACA ATT TGC /ZEN/ CCC CAG CGC TTC AG-3IABkFQ	FAM, ZEN, 3IABkFQ
<b>RP-F</b>	RNase P Forward Primer	AGA TTT GGA CCT GCG AGC G	Ninguno
<b>RP-R</b>	RNase P Reverse Primer	GAG CGG CTG TCT CCA CAA GT	Ninguno
<b>RP-P</b>	RNase P Probe	FAM-TTC TGA CCT /ZEN/ GAA GGC TCT GCG CG-3IABkFQ	FAM, ZEN, 3IABkFQ

#### Condiciones de la RT-qPCR

Etapa	Ciclos	Temperatura	Tiempo
Transcripción reversa	1	45°C	900 s
Desnaturalización	45	95°C	120 s
Amplificación	45	55°C	30 s

Equipo LightCycler® Systems Roche

En caso de que el resultado hay sido positivo, el equipo arrojará el dato de umbral de ciclo (CT), que es la intersección entre una curva de amplificación y una línea de

umbral. Es una medida relativa de la concentración de la diana en la reacción de PCR.

#### Conservación de muestras

Las muestras de hisopado oro-nasofaríngeo en el medio de conservación de ácidos nucleicos son almacenados a -20°C.

### **4.1.6 Definición del plan de procesamiento y presentación de la información**

#### Análisis de los datos epidemiológicos

A partir de la información reportada por los pacientes en el formulario epidemiológico, se realizó la agrupación de los pacientes por resultado (positivo o negativo), por sexo (femenino/masculino), por edad (adulto joven de 18 a 29 años, adulto mayor de 30 a 59 años y adulto mayor igual o mayor a 60 años). Se calculó el índice de masa corporal (IMC) de los pacientes a partir de los valores de peso (kg) y talla o altura (m) capturados y se agruparon por categoría (IMC correspondiente a bajo peso menor a 18.5, normal 18.5 a 24.9, sobrepeso 25 a 29 y obesidad igual o mayor a 30).

Para el análisis de asociación estadística entre la presencia de comorbilidades con el resultado positivo a SARS-CoV-2, se utilizó la base de datos creada en excel como plantilla para medir la fuerza de asociación por medio del cálculo de la razón de momios (RM) y el intervalo de confianza (IC) del 95% con los datos de los pacientes con resultado positivo y negativo a la prueba de RT-qPCR para SARS-CoV-2 para las variables de sexo, grupos de edad, índice de masa corporal y la presencia (1,2 o  $\geq 3$ ) o ausencia de comorbilidades. Para analizar la diferencia entre grupos se realizó la prueba de Chi cuadrada. Los cálculos se llevaron a cabo con el software IBM-SPSS statistics versión 26.

Para el análisis de la distribución de los valores de umbral de ciclo en los pacientes positivos a SARS-CoV-2, primero se eliminaron a los pacientes que registraron estar

bajo tratamiento antibiótico y/o antiviral de la base de datos, ya que éstos factores pueden intervenir en el resultado de CT de la RT-qPCR para SARS-CoV-2. Posteriormente, se ejecutaron las pruebas de Kolmogorov-Smirnov (para una  $n = > 50$ ) y Shapiro-Wilk (para una  $n = \leq 50$ ) para determinar la normalidad de distribución de los datos. Se realizó la comparación de distribución de los CT con las pruebas no paramétricas de U de Mann Whitney para dos grupos y la de Kruskal-Wallis para más de dos grupos para las variables categóricas sexo, grupos de edad, IMC, comorbilidades y número de comorbilidades, además de la comparación de la distribución de CT entre las diferentes comorbilidades en la población positiva a SARS-CoV-2.

## **V. Aspectos bioéticos**

El estudio se llevará a cabo de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki, una declaración de principios éticos para proporcionar orientación a los médicos y otros participantes en la investigación médica con seres humanos. Durante todo el estudio, se mantuvo la integridad y confidencialidad de los datos de identificación de la muestra, a través de la recopilación de los datos necesarios sin utilizar la información de identificación personal, retirando ésta de la base de datos que se trabajó.

## VI. Resultados

### Base de datos

En la base de datos se reunieron 4542 cuestionarios epidemiológicos y resultados de la prueba de RT-qPCR de los pacientes que acudieron a la USC-DM de la UAQ del 8 de mayo del 2020 al 8 de febrero de 2021 (figura 14).

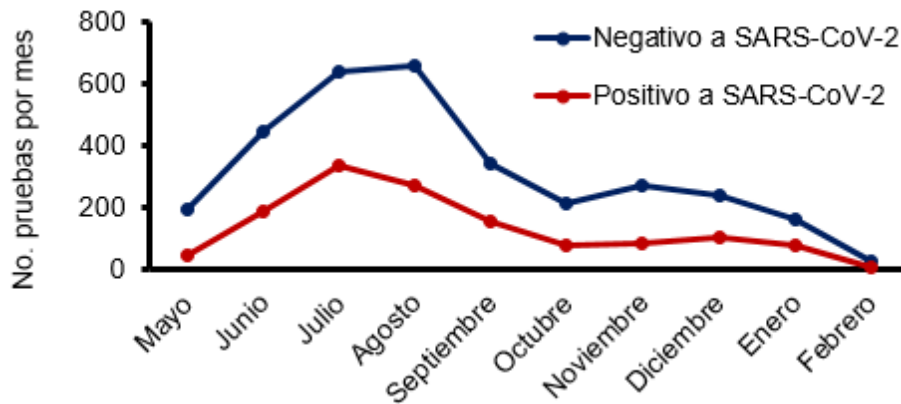


Figura 14. Pruebas de RT-qPCR realizadas por mes desde el 8 de mayo al 8 de febrero del 2021.

En el mes de julio del 2020 se encontraron el mayor número de pruebas positivas (336 pruebas) a SARS-CoV-2 y fué en el mes de febrero del 2021 donde hubieron el menor número de pruebas positivas (9 pruebas) detectadas. En el mes de julio del 2020 se realizaron 975 pruebas, siendo éste el mayor número de pruebas realizadas durante el tiempo de la recolección de los datos. La tendencia del número de pruebas realizadas por mes fué disminuyendo con el paso del tiempo, esto puede deberse a que al inicio de la pandemia eran pocos los laboratorios que ofrecían el servicio de RT-qPCR y conforme la pandemia avanzaba, sugieron más laboratorios ofreciendo este servicio, disminuyendo así el flujo de pacientes que ingresaban a la USC-DM. De los 4542 formularios epidemiológicos y resultados recolectados en la base de datos, el 30% (1351) de los pacientes dieron un resultado positivo a la prueba y el 70% (3191) un resultado negativo a la prueba de SARS-CoV-2. El 46%



(2069) de los pacientes fueron del sexo femenino y el 54% (2473) correspondieron al sexo masculino. De los pacientes positivos, el 45% (604) fueron del sexo femenino y el 55% (747) fueron del sexo masculino. De las pruebas negativas, el 46% (1465) eran del sexo femenino y el 54% (1726) del sexo masculino (figura 15).

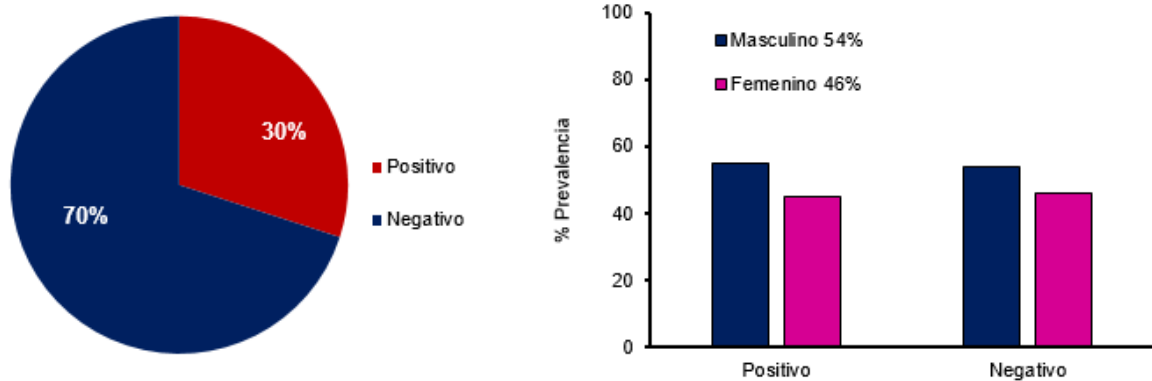


Figura 15. Prevalencia de los resultados de la prueba de RT-qPCR para SARS-CoV-2 del 8 de mayo del 2020 al 8 de febrero del 2021.

#### Filtrado de la base de datos

Se eliminaron de la base de datos a los pacientes menores de edad (128) y aquellos pacientes que contestaron de forma incompleta el formulario epidemiológico (364), eliminando así un total de 492 pacientes, resultando en un total de 4050 pacientes con resultado y formulario epidemiológico en la base de datos.

De los 4050 pacientes, el 28% (1124) de las pruebas fueron positivas y el 72% (2926) fueron negativas. El 46% (1853) de los resultados positivos fueron del sexo femenino y el 54% (2197) al sexo masculino. De las pruebas positivas, el 45% (502) fueron del sexo femenino y el 55% correspondieron al sexo masculino. De las pruebas negativas, el 46% (1351) fueron del sexo femenino y el 54% (1575) del sexo masculino (figura 16).

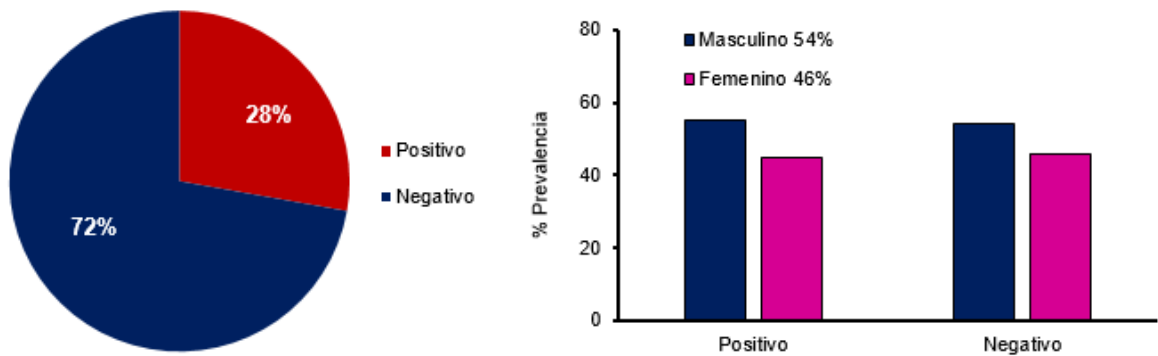


Figura 16. Prevalencia de los resultados de la prueba de SARS-CoV-2 después de la filtración de la base de datos.

#### Análisis de asociación entre los pacientes positivos y negativos a SARS-CoV-2

A partir de los 4050 pacientes en la base de datos, se realizó la agrupación de los pacientes de acuerdo su resultado (positivo o negativo), sexo (femenino o masculino), por grupo de edad (adulto joven de 18 a 29 años, adulto maduro de 30 a 59 años y adulto mayor igual o mayor a 60 años), y por índice de masa corporal (menor a 18.5 bajo peso, 18.5 a 24.9 normal, 25 a 29 sobrepeso y mayor o igual a 30 obesidad). Con apoyo del software IBM-SPSS versión 26 y se realizó la comparación entre los grupos con la prueba de Chi cuadrada y se determinó la fuerza de asociación entre los resultados positivos y negativos para cada variable por medio del cálculo de la razón de momios (RM) con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%) (Tabla 1).

Tabla 1. Razón de momios entre los pacientes positivos y negativos a SARS-CoV-2 para sexo, edad e IMC y comparación entre grupos.

	<b>SARS-CoV-2 Positivo</b>	<b>SARS-CoV-2 Negativo</b>			
Total 4050	1124 (28)	2926 (72)			
	n (%)	n (%)	<i>P</i>	RM	(95%IC)
<b>Sexo</b>					
Masculino	622 (55)	1575 (54)	<i>0.38</i>	1.1	0.9 - 1.2
Femenino	502 (45)	1351 (46)		0.9	0.8 - 1.1
<b>Grupos de edad</b>					
Adulto joven (18 -29)	312 (28)	864 (30)	<i>0.51</i>	0.9	0.8 - 1.1
Adulto maduro (30 – 59)	722 (64)	1825 (62)		1.1	0.9 - 1.3
Adulto mayor (≥ 60)	90 (8)	237 (8)		1.0	0.8 - 1.3
<b>IMC</b>					
Bajo peso (< 18.5)	5 (0.4)	36 (1)	<i>&lt; 0.01*</i>	0.4	0.1 - 0.9
Normal (18.5 – 24.9)	363 (32)	1146 (39)		0.7	0.6 - 0.9
Sobrepeso (25 – 29)	452 (40)	1128 (39)		1.1	0.9 - 1.2
Obesidad (≥ 30)	304 (27)	616 (21)		1.4	1.2 - 1.6

Prueba de Chi cuadrada para la comparación entre grupos. Un valor de  $P < 0.05$  indica diferencia significativa entre ellos. Razón de momios (RM) con el 95% de intervalo de confianza (IC) para medir asociación.

La prevalencia de los pacientes masculinos positivos a SARS-CoV-2 fue del 55% (622) y para los negativos un 54% (1575). La prevalencia de los pacientes femeninos positivos a SARS-CoV-2 fue del 45% (502) y para los negativos fue del 46% (1351). Sin embargo, al comparar el sexo masculino con el femenino por Chi cuadrada, se observa que no hay una diferencia estadísticamente significativa entre los resultados de la prueba para ambos sexos ( $P = 0.38$ ).

La RM para el sexo masculino fue de 1.1 (IC 95% 0.8 -1.1) indicando que no hay asociación entre el ser del sexo masculino y un resultado positivo a la prueba de detección para SARS-CoV-2. La RM para el sexo femenino fue de 0.9 (IC 95% 0.8 – 1.1) indicando que pertenecer al sexo femenino está asociado a ser un factor protector para un resultado positivo.

Con respecto a los grupos de edad, la prevalencia de los adultos jóvenes con resultado positivo fue del 28% (312) y el de los negativos 30% (864). Al comparar los diferentes grupos de edad por Chi cuadrada, obtenemos que no hay una diferencia significativa de la prevalencia entre los diferentes grupos de edad y el resultado de la prueba para SARS-CoV-2 ( $P = 0.51$ ). La RM para los adultos jóvenes fue de 0.9 (IC 95% 0.8 – 1.1) indicando ser un factor protector para la prueba de SARS-CoV-2. La prevalencia de los adultos maduros positivos a la prueba fue de 64% (722) y para los negativos 62% (1825). La RM de los adultos maduros fue de 1.1 (IC 95% 0.9 – 1.3) indicando que no hay una asociación entre ser un adulto maduro y tener una prueba positiva. Finalmente, para los adultos mayores la prevalencia de los resultados positivos fue del 8% (90) y para los negativos también del 8% (237). La RM de los adultos mayores fue de 1.0 (IC 95% 0.8 – 1.3) indicando que este factor no afecta a la probabilidad de resultar positivo a la prueba de detección.

Para los grupos clasificados de acuerdo al IMC, la prevalencia de los pacientes positivos con bajo peso fue del 0.4% (5) y para los negativos 1% (36). La prevalencia de los pacientes con un IMC normal con prueba positiva fue del 32% (363) y de 39% (1146) para los negativos. La prevalencia de los pacientes con un IMC normal con prueba positiva fue del 32% (363) y de 39% (1146) para los negativos. La prevalencia de los pacientes positivos con sobrepeso fue del 40% (452) y para los negativos del 39%(1128). Finalmente, para los pacientes obesos con prueba positiva la prevalencia fue del 27% (304) y para los negativos del 21% (616). Se realizó la comparación entre los grupos de IMC con la prueba de Chi cuadrada obteniendo una diferencia significativa entre los grupos de IMC ( $P = < 0.01$ ).

Se realizó la comparación con Chi cuadrada entre los pacientes positivos con IMC normal (32%) contra los de bajo peso (0.4%) ( $P = 0.07$ ), sobrepeso (40%) ( $P = 0.004$ ) y obesidad (27%) ( $P = < 0.01$ ). De acuerdo con los resultados obtenidos, los pacientes con obesidad y sobrepeso tienen mayor probabilidad de tener un resultado positivo que aquellos con bajo peso y un IMC normal (figura 17).

La RM para el grupo de bajo peso fue de 0.4 (IC 95% 0.1- 0.9) indicando que ser de bajo peso está asociado con ser un factor protector para una prueba positiva a SARS-CoV-2, sin embargo, este resultado se puede deber a la baja frecuencia y prevalencia de los pacientes con bajo peso para ambos resultados de la prueba. La RM para el grupo con peso normal fue de 0.7 (IC 95% 0.6 – 0.9) lo cual indica que el IMC normal está asociado a ser un factor protector para una prueba positiva a SARS-CoV-2. La RM para sobrepeso fue de 1.1 (IC 95% 0.9 – 1.2) indicando que no hay una asociación entre los pacientes con sobrepeso y una prueba positiva. Finalmente, para los pacientes obesos con prueba positiva la prevalencia fue del 27% (304) y para los negativos del 21% (616). La RM para el grupo obeso fue de 1.4 indicando que existe una asociación débil entre ser obeso y tener una prueba positiva.

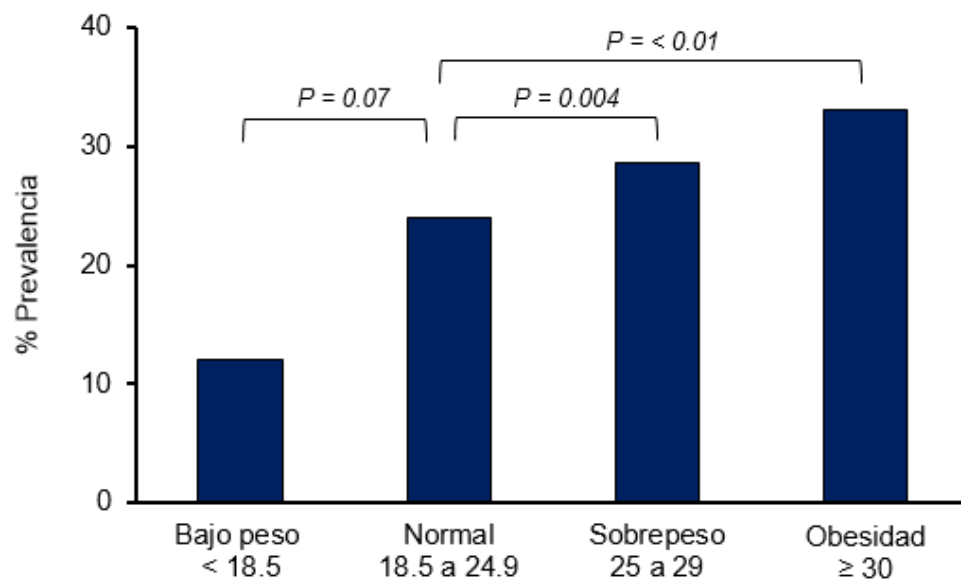


Figura 17. Prevalencia de los pacientes positivos a SARS-CoV-2 por Indice de Masa Corporal.

Se realizó la agrupación de los pacientes de acuerdo con la presencia de comorbilidades y el número de comorbilidades. Se determinaron las prevalencias para la presencia de diabetes, hipertensión, obesidad y tabaquismo. Se realizó la comparación entre los grupos con la prueba de Chi cuadrada y se calculó la fuerza de asociación entre los resultados positivos y negativos para cada variable por medio del cálculo de la RM con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%) (tabla 2).

Tabla 2. Razón de momios entre los pacientes positivos y negativos a SARS-CoV-2 y las comorbilidades.

	SARS-CoV-2	SARS-CoV-2	<i>P</i>	RM	(95%IC)
	Positivo	Negativo			
	n (%)	n (%)			
Comorbilidad presente	503 (45)	1207 (41)	0.04*	1.2	1.0 - 1.3
No. de comorbilidades					
1	371 (33)	887 (30)		1.2	1.0 - 1.3
2	105 (9)	230 (8)	0.23	1.2	0.9 - 1.5
≥ 3	27 (2)	90 (3)		0.8	0.5 - 1.2
Diabetes	60 (5)	123 (4)	0.12	1.3	0.9 - 1.8
Hipertensión arterial	113 (10)	257 (9)	0.20	1.2	0.9 - 1.5
Tabaquismo	58 (5)	260 (9)	< 0.01*	0.6	0.4 - 0.7
Obesidad	304 (27)	616 (21)	< 0.01*	1.4	1.2 - 1.6

Prueba de Chi cuadrada para la comparación entre grupos. Un valor de  $P < 0.05$  indica que existe diferencia significativa entre grupos. Razón de momios (RM) con el 95% de intervalo de confianza (IC) para medir asociación.

La prevalencia de los pacientes positivos que reportaron presentar una comorbilidad fue del 45% (503) y un 41% (1207) para los pacientes negativos a SARS-CoV-2. La RM fue de 1.2 (IC 95% 1.0 – 1.3) indicando que la presencia de comorbilidades no afecta la probabilidad de un resultado positivo a la prueba, sin embargo, la comparación de los pacientes con comorbilidad positivos y negativos a SARS-CoV-2 se realizó con la prueba de Chi cuadrada, indicando una diferencia significativa

entre los grupos ( $P = 0.04$ ). Se realizó la agrupación de los pacientes con comorbilidades de acuerdo al número de comorbilidades reportados (1, 2 y  $\geq 3$ ). La prevalencia de los pacientes con 1 comorbilidad en los pacientes positivos fue del 33% (371) y para los negativos 30% (887). La RM fue de 1.2 (IC 95% 1.0 – 1.3) lo cual señala que presentar 1 comorbilidad no afecta la probabilidad de tener un resultado positivo. La prevalencia de los pacientes con 2 comorbilidades positivos a la prueba fue del 9% (105) y del 8% (230) para los negativos. La RM fue de 1.2 (IC 95% 0.9 – 1.5) lo cual indica que existe una asociación débil con tener 2 comorbilidades y resultar positivo a la prueba. La prevalencia de los pacientes con  $\geq 3$  comorbilidades positivos a SARS-CoV-2 fue del 2% (27) y del 3% (90) para los negativos a la prueba. La RM obtenida fue de 0.8 (IC 95% 0.5 – 1.2), según el resultado, tener  $\geq 3$  comorbilidades está asociado con ser un factor protector a una prueba de SARS-CoV-2, sin embargo, este resultado puede deberse a la baja prevalencia de los pacientes con 3 o más comorbilidades. La comparación de los grupos de pacientes con 1, 2 y  $\geq 3$  comorbilidades se realizó con la prueba de Chi cuadrada, indicando que no hubo una diferencia significativa entre los grupos ( $P = 0.23$ ).

La prevalencia de los pacientes diabéticos con prueba positiva a SARS-CoV-2 fue del 5% (60) y del 4% (123) para los negativos. La RM fue de 1.3 (IC 95% 0.9 – 1.8) lo cual indica que la diabetes está débilmente asociado con un resultado positivo. Al comparar los grupos de los pacientes diabéticos positivos y negativos a SARS-CoV-2 por Chi cuadrada, se obtuvo que no hay una diferencia significativa entre el resultado de los grupos.

La prevalencia de los pacientes con hipertensión arterial fue del 10% (113) para los positivos y del 9% (257) para los negativos. La RM fue de 1.2 (IC 95% 0.9 – 1.5), indicando que la hipertensión arterial está débilmente asociado con una prueba positiva a SARS-CoV-2, la comparación de grupos por Chi cuadrada indicó que no hay una diferencia significativa entre el resultado de los grupos.

La prevalencia de los pacientes positivos con tabaquismo fue del 5% (58) y de los negativos 9% (260). La RM fue de 0.6 (IC 95% 0.4 – 0.7), indicando que el tabaquismo está asociado con ser un factor protector a una prueba positiva de SARS-CoV-2, pero el resultado también puede deberse a la baja prevalencia de los pacientes positivos que reportaron consumir tabaco. La comparación entre los pacientes positivos y negativos se realizó por Chi cuadrada, obteniendo como resultado una diferencia significativa entre los grupos ( $P = < 0.01$ ).

La prevalencia de los pacientes positivos con obesidad fue del 27% (304) y del 21% (616) para los negativos. La RM fue de 1.4 (IC 95% 1.2 – 1.6), indicando una asociación débil para un resultado positivo a SARS-CoV-2. En la comparación de los pacientes obesos positivos y negativos a la prueba se obtuvo una diferencia significativa entre los grupos ( $P = < 0.01$ ).

#### Análisis de la distribución del umbral de ciclo en los pacientes positivos a SARS-CoV-2

Para el análisis de la distribución de los valores de umbral de ciclo (CT), primero se eliminaron de la base de datos a los pacientes que registraron en el formulario epidemiológico estar bajo tratamiento antibiótico y/o antiviral, ya que estos factores pueden intervenir en el resultado de CT de la RT-qPCR para SARS-CoV-2, resultando con un total de 747 pacientes positivos para el análisis.

Los datos fueron graficados en un diagrama de caja y bigotes en donde la intersección de la caja representa la mediana del CT del grupo correspondiente (M), el extremo inferior de la caja indica el 1°cuartil (Q1), el extremo superior el tercer cuartil (Q3), el bigote inferior señala el valor mínimo (Min) del CT y el bigote superior el valor máximo (Max) de CT.

El número de datos del CT para SARS-CoV-2 del sexo masculino = 406 (54%) y para el sexo femenino = 341 (46%). Los valores calculados del diagrama de caja y



bigotes para el grupo masculino fueron  $M=29.52$ ,  $Q1=21.25$ ,  $Q3=33.8$ ,  $Min=8.70$ ,  $Max=39.80$  y para el grupo femenino  $M=28.48$ ,  $Q1=21.27$ ,  $Q3=33.10$ ,  $Min=9.06$ ,  $Max=39.74$ . La comparación entre grupos fué realizada con la prueba de U de Mann Whitney obteniendo el valor de  $P = 0.22$  lo cual indica que no hubo significancia estadística entre la distribución del CT entre los grupos (figura18). Para evaluar la normalidad de distribución de los datos se ejecutó la prueba de Kolmogorov-Smirnov ( $P = < 0.01$ ).

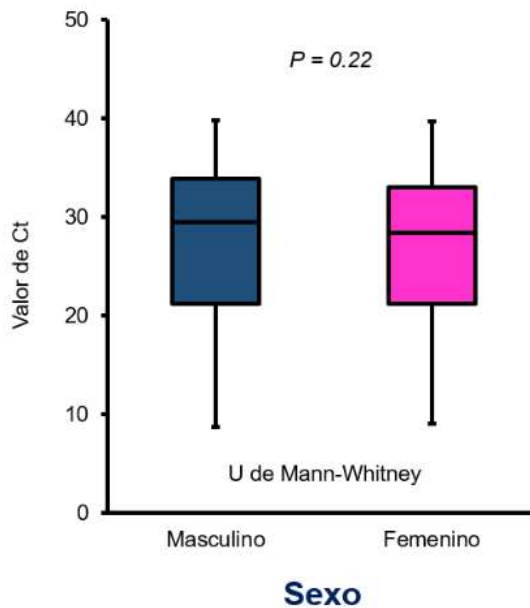


Figura 18. Diagrama de caja y bigotes del CT de SARS-CoV-2 de pacientes por sexo.

El número de datos del CT para SARS-CoV-2 para cada grupo de edad fueron los siguientes; adulto joven = 221 (29.5%), adulto maduro = 470 (63%) y adulto mayor = 56 (7.5%). Los valores calculados del diagrama de caja y bigotes de los grupos de edad fueron los siguientes: adultos jóvenes  $M=29.19$ ,  $Q1=22.53$ ,  $Q3=33.27$ ,  $Min=8.91$ ,  $Max=39.04$ , para los adultos maduros  $M=28.51$ ,  $Q1=20.30$ ,  $Q3=33.64$ ,  $Min=8.70$ ,  $Max=39.80$  y adulto mayor  $M=29.39$ ,  $Q1=22.21$ ,  $Q3=33.0$ ,  $Min=14.15$ ,  $Max=37.92$ . Para evaluar la normalidad de distribución de los datos se ejecutó la

prueba de Kolmogorov-Smirnov ( $P = < 0.01$ ). La comparación entre todos los grupos fue realizada con la prueba de Kruskal-Wallis obteniendo un valor de  $P = 0.35$  indicando que no hubo significancia estadística entre la distribución del CT entre los grupos (figura 19).

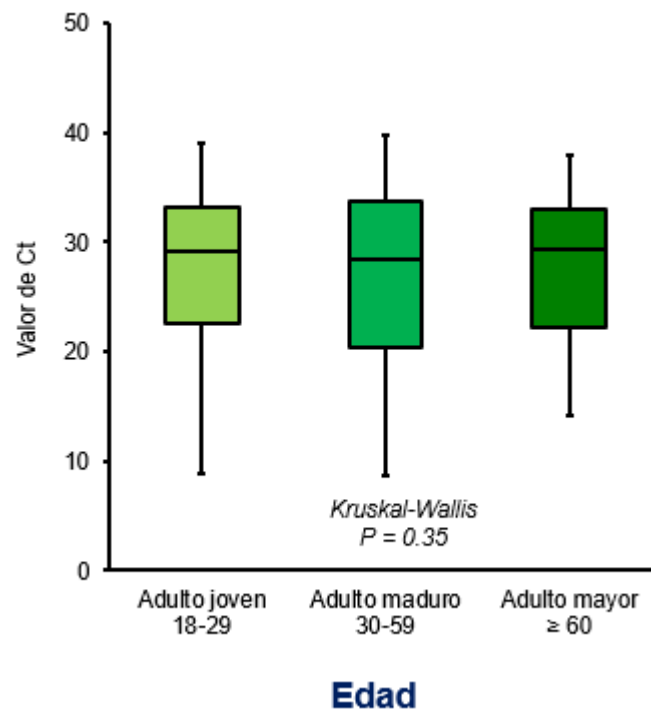


Figura 19. Diagrama de caja y bigotes de los valores del CT de SARS-CoV-2 por grupos de edad.

El número de datos del CT para SARS-CoV-2 por grupo de IMC fueron los siguientes; bajo peso = 2 (0.3%), normal = 272 (36.4%), sobrepeso = 290 (38.8%) y obesidad = 183 (24.5%). El grupo de bajo peso se descartó ya que el número de personas que conformaban este grupo fue menor a 5, dificultando su comparación estadística con los otros grupos.

Los valores calculados del diagrama de caja y bigotes de los diferentes grupos fueron los siguientes: normal  $M=27.94$ ,  $Q1=20.67$ ,  $Q3=32.63$ ,  $Min=10.35$ ,

Max=39.8, sobrepeso M=29.25, Q1=20.81, Q3=33.96, Min=8.70, Max=39.04 y obesidad M=30.07, Q1=24.04, Q3=33.61, Min=9.73, Max=39.36). Para evaluar la normalidad de distribución de los datos se ejecutó la prueba de Kolmogorov-Smirnov ( $P = < 0.01$ ). La comparación entre grupos fué realizada con la prueba de Kruskal-Wallis con un valor de  $P = 0.07$  indicando que no hubo significancia estadística entre la distribución del CT entre los grupos (figura 20).

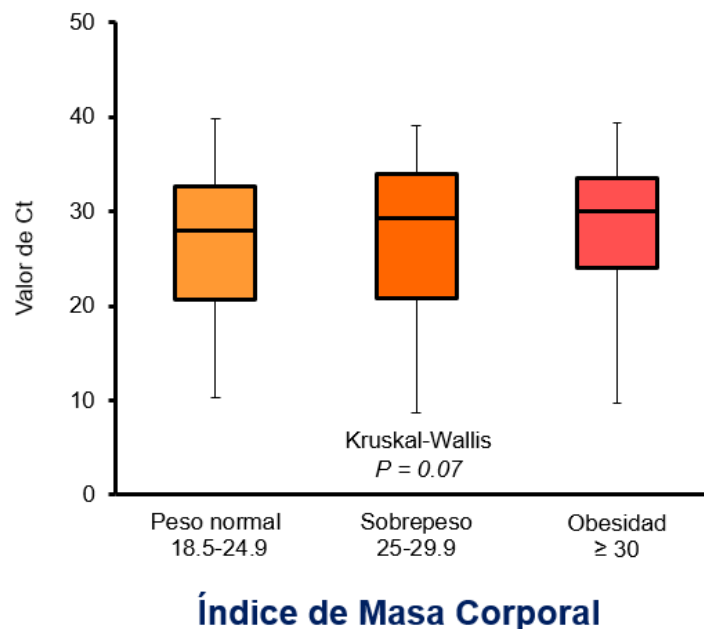


Figura 20. Diagrama de caja y bigotes de los valores del CT de SARS-CoV-2 por IMC.

El número de datos del CT para SARS-CoV-2 de acuerdo a la presencia o ausencia de comorbilidades fueron los siguientes; sin comorbilidad = 439 (59%) y con comorbilidad = 308 (41%). Los valores calculados del diagrama de caja y bigotes de los diferentes grupos fueron los siguientes: sin comorbilidad M=28.62, Q1=20.61, Q3=33.66, Min=8.70, Max=39.80 y con comorbilidad M=29.13, Q1=21.87, Q3=33.22, Min=9.06, Max=39.36. La comparación entre grupos fué realizada con la prueba de U de Mann Whitney obteniendo un valor de  $P = 0.61$  indicando que no

hubo significancia estadística entre la distribución del CT entre los grupos (figura 21). Para evaluar la normalidad de distribución de los datos se ejecutó la prueba de Kolmogorov-Smirnov ( $P = < 0.01$ ).

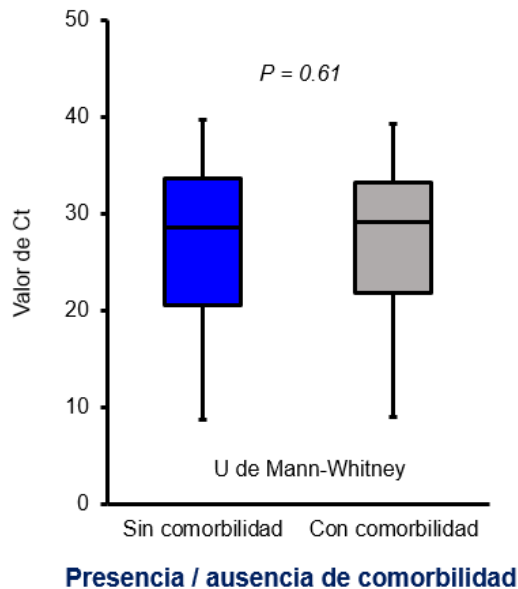


Figura 21. Diagrama de caja y bigotes de los valores de CT de los pacientes positivos a SARS-CoV-2 sin comorbilidades y con comorbilidades.

La cantidad de datos del CT para SARS-CoV-2 de acuerdo al número de comorbilidades fueron los siguientes; sin comorbilidades = 439 (59%), 1 comorbilidad = 233 (31%), 2 comorbilidades = 59 (8%) y  $\geq 3$  comorbilidades = 16 (2%). Los valores calculados del diagrama de caja y bigotes de los grupos fueron los siguientes: sin comorbilidades  $M=28.62$ ,  $Q1=20.61$ ,  $Q3=33.66$ ,  $Min=8.70$ ,  $Max=39.80$ , 1 comorbilidad  $M=29.16$ ,  $Q1=22.45$ ,  $Q3=33.26$ ,  $Min=9.73$ ,  $Max=39.36$ ; 2 comorbilidades  $M=29.86$ ,  $Q1=22.26$ ,  $Q3=33.57$ ,  $Min=9.06$ ,  $Max=37.92$  y  $\geq 3$  comorbilidades  $M=20.83$ ,  $Q1=16.11$ ,  $Q3=30.72$ ,  $Min=9.38$ ,  $Max=36.97$ . La normalidad de la distribución de los datos se ejecutó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov y de Shapiro-Wilk ( $P = < 0.01$ ).

La comparación entre todos los grupos fué realizada con la prueba de Kruskal-Wallis con un valor de  $P = 0.10$  indicando que no hubo significancia estadística de la distribución del CT entre los cuatro grupos (figura 22).

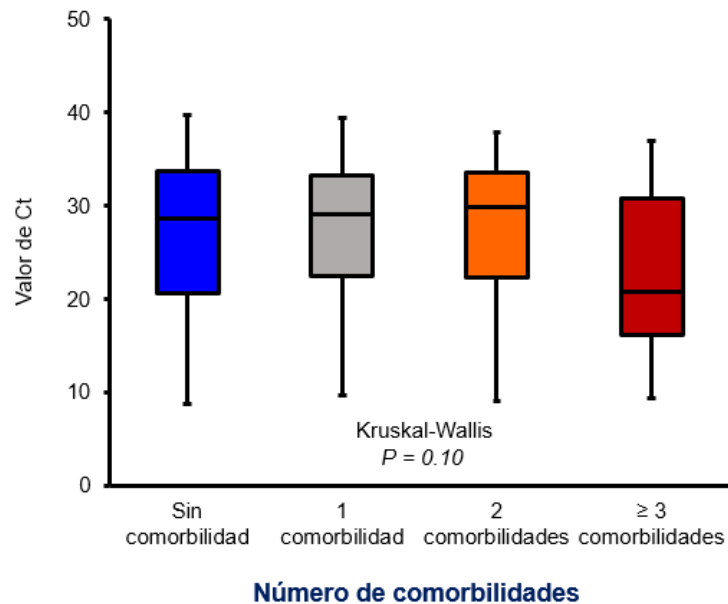


Figura 22. Diagrama de caja y bigotes de los valores de CT para SARS-CoV-2 de pacientes sin comorbilidades y con 1,2 y  $\geq 3$  comorbilidades.

Para la comparación del CT del grupo sin comorbilidades y las diferentes comorbilidades de las personas que reportaron 1 comorbilidad, primero, se realizó la selección de las comorbilidades cuyos grupos presentaran al menos 5 personas con dicha comorbilidad. El número de personas por los grupos seleccionados fueron los siguientes; sin comorbilidades = 439 (59%), asma = 8 (4%), diabetes = 7 (3.5%), hipertensión = 29 (14.4%), hipotiroidismo = 6 (3%), obesidad = 131 (65.2%) y tabaquismo = 20 (10%).

Los valores calculados del diagrama de caja y bigotes para cada grupo fueron los siguientes: sin comorbilidades  $M=28.62$ ,  $Q1=20.61$ ,  $Q3=33.66$ ,  $Min=8.70$ ,  $Max=39.80$ ; asma  $M=20.52$ ,  $Q1=15.59$ ,  $Q3=28.81$ ,  $Min=13.67$ ,  $Max=34.95$  ;

diabetes M=24.04, Q1=18.22, Q3=30.17, Min=16.03, Max=38.44; hipertensión M=29.82, Q1=22.21, Q3=34.08, Min=12.63, Max=37.26; hipotiroidismo M=28.19, Q1=22.19, Q3=33.37, Min=19.95, Max=34.18; obesidad M=30.32, Q1=24.05, Q3=33.68, Min=9.73, Max=39.36; tabaquismo M=28.68, Q1=22.20, Q3=31.60, Min=14.87, Max=37.27. Para evaluar la normalidad de distribución de los datos se ejecutó la prueba de Kolmogorov-Smirnov y de Shapiro-Wilk ( $P = < 0.01$ ). La comparación entre grupos fué realizada con la prueba de Kruskal-Wallis. El valor de  $P = 0.22$  indica que no hubo significancia estadística entre la distribución del CT entre los grupos (figura 23).

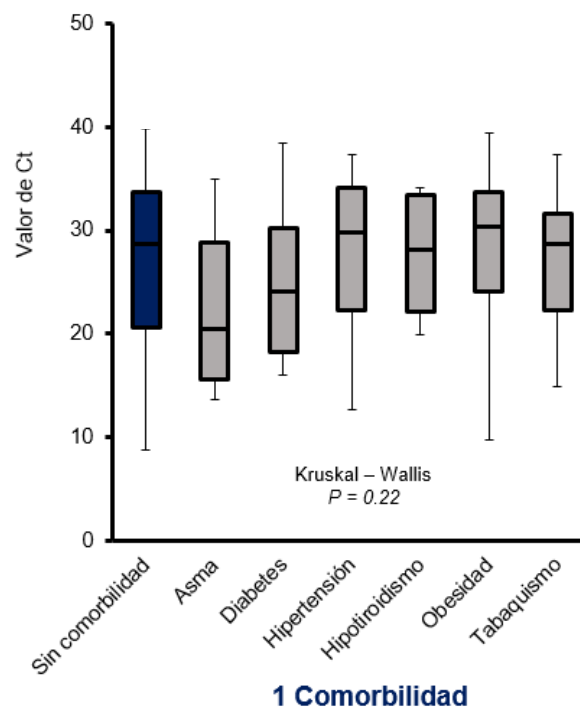


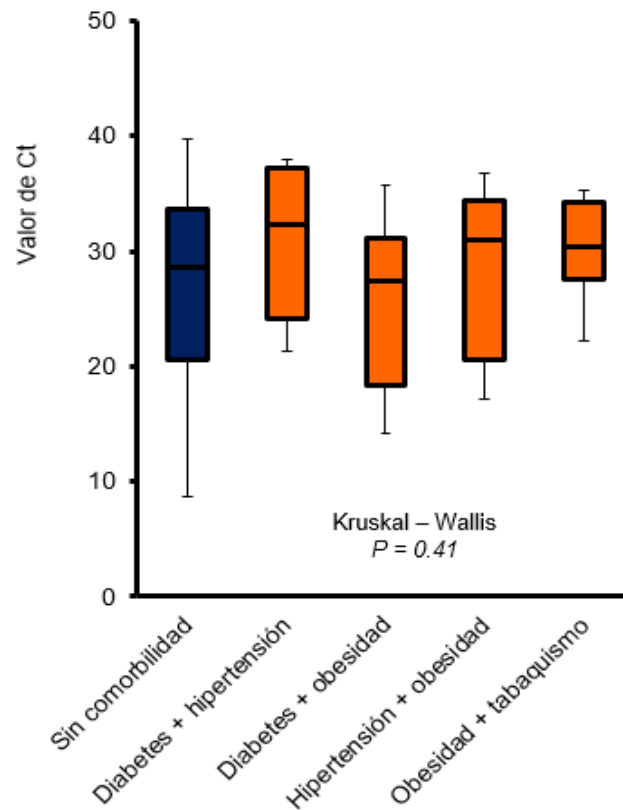
Figura 23. Diagrama de caja y bigotes de los valores de CT de los pacientes sin comorbilidades y con una comorbilidad.

Para la comparación del CT del grupo sin comorbilidades y las diferentes comorbilidades de las personas que reportaron 2 comorbilidades, primero, se realizó

la selección de las comorbilidades cuyos grupos presentaran al menos 5 personas con dicha comorbilidad.

El número de personas por los grupos seleccionados fueron los siguientes; sin comorbilidades = 439, diabetes + hipertensión = 8, diabetes + obesidad = 8, hipertensión + obesidad = 11, obesidad + tabaquismo = 10.

Los valores calculados del diagrama de caja y bigotes de cada grupo fueron los siguientes: sin comorbilidades  $M=28.62$ ,  $Q1=20.61$ ,  $Q3=33.66$ ,  $Min=8.70$ ,  $Max=39.80$ ; diabetes + hipertensión  $M=32.31$ ,  $Q1=24.10$ ,  $Q3=37.17$ ,  $Min=21.30$ ,  $Max=37.92$ ; diabetes + obesidad  $M=27.47$ ,  $Q1=18.30$ ,  $Q3=31.17$ ,  $Min=14.15$ ,  $Max=35.65$ ; hipertensión + obesidad  $M=30.92$ ,  $Q1=20.54$ ,  $Q3=34.37$ ,  $Min=17.18$ ,  $Max=36.75$ ; obesidad + tabaquismo  $M=30.30$ ,  $Q1=27.61$ ,  $Q3=34.16$ ,  $Min=22.16$ ,  $Max=35.29$ . Para evaluar la normalidad de distribución de los datos se ejecutó la prueba de Kolmogorov-Smirnov y de Shapiro-Wilk ( $P = < 0.01$ ). La comparación entre grupos fué realizada con la prueba de Kruskal-Wallis. El valor de  $P = 0.41$  indica que no hubo significancia estadística entre la distribución del CT entre los grupos (figura 24).



## 2 Comorbilidades

Figura 24. Diagrama de caja y bigotes de los valores del CT para SARS-CoV-2 en pacientes sin comorbilidades y con 2 comorbilidades.

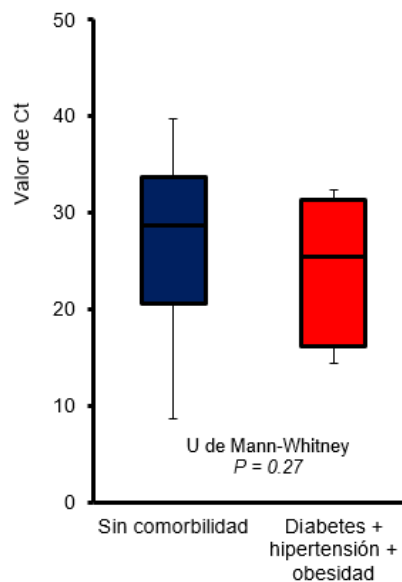
Para la comparación del CT del grupo sin comorbilidades y las diferentes comorbilidades de las personas que reportaron 3 comorbilidades, primero, se realizó la selección de las comorbilidades cuyos grupos presentaran al menos 5 personas con dicha comorbilidad.

De las personas que reportaron  $\geq 3$  comorbilidades, el único grupo que cumplió con el criterio de selección fue el de diabetes + hipertensión + obesidad.

Se realizó la comparación del CT del grupo sin comorbilidades y el grupo de las personas que reportaron 3 comorbilidades, el número de datos fueron; sin comorbilidades = 439, diabetes + hipertensión + obesidad = 6.



Los valores calculados del diagrama de caja y bigotes de cada grupo fueron los siguientes: sin comorbilidades  $M=28.62$ ,  $Q1=20.61$ ,  $Q3=33.66$ ,  $Min=8.70$ ,  $Max=39.80$ ; y diabetes + hipertensión + obesidad  $M=25.44$ ,  $Q1=16.16$ ,  $Q3=31.31$ ,  $Min=14.45$ ,  $Max=32.31$ ,. Para evaluar la normalidad de distribución de los datos se ejecutó la prueba de Kolmogorov-Smirnov y de Shapiro-Wilk ( $P = < 0.01$ ). La comparación entre grupos fué realizada con la prueba de U de Mann-Whitney ( $P = 0.27$ ). El valor de  $P$  obtenido indica que no hubo significancia estadística entre la distribución del CT entre los grupos (figura 25).



### 3 Comorbilidades

Figura 25. Diagrama de caja y bigotes de los valores del CT para SARS-CoV-2 de pacientes sin comorbilidades y con  $\geq 3$  comorbilidades.

## VII. Discusión de resultados

En este estudio se evaluó la asociación entre la positividad a la prueba de SARS-CoV-2 y la carga viral a través de los valores del umbral de ciclo de la RT-qPCR con la presencia de comorbilidades. También se asociaron otros factores como el sexo, la edad y el IMC.

Se cree que los niveles de expresión del receptor viral del huésped ECA2 y las moléculas asociadas a la entrada celular (por ejemplo, TMPRSS2) son factores importantes y relevantes que influyen en la carga viral y la infección.

El SARS-CoV-2 se ha asociado con una tasa de mortalidad más alta en pacientes masculinos que en pacientes femeninos (Stilhano et al., 2020). Datos publicados indican que la correlación entre el género y la gravedad de COVID-19 en los hombres puede estar relacionada con niveles más altos de expresión de la ECA2, ya que la distribución de la expresión de ECA2 está más extendida en hombres que en mujeres, lo que podría explicar las diferencias de género en la infección y la gravedad de COVID-19 (Kaseb et al., 2021). Por otro lado, los autores Gutiérrez-Chamorro et al., 2021, relacionaron la infección de SARS-CoV-2 y la carga viral en muestras nasofaríngeas, concluyendo que no identificaron diferencias en la carga viral por sexo. Asimismo, Chaudhry et al., 2020, menciona que la carga viral del SARS-CoV-2 puede tener poca importancia en términos de mortalidad y gravedad de COVID-19.

Para este estudio, la prevalencia del sexo masculino positivos a la prueba de SARS-CoV-2 fue del 55% con una RM de 1.1 (IC 95% 0.9-1.2) y para el sexo femenino del 45% con una RM de 0.9 (IC 95% 0.8-1.1), la asociación de la prueba positiva con el sexo masculino fué mayor que en las mujeres, pero la fuerza de asociación fué nula, la comparación entre sexos tampoco mostró una diferencia significativa. La tendencia de una mayor prevalencia de infección en el sexo masculino concuerda con lo anteriormente reportado, sin embargo, al evaluar la carga viral por medio del

CT, el resultado indicó que no hubieron diferencias significativas entre la distribución de los CT para ambos sexos.

La edad del paciente es un factor de riesgo claramente asociado con la gravedad y mortalidad de COVID-19 (Y. Kim et al., 2021). Con el envejecimiento, se produce una reducción considerable de la expresión de la ECA2 en los pulmones. Sabiendo que la ECA2 es la puerta de entrada al SARS-CoV-2, se puede afirmar que cuanto mayor es la expresión de la ECA2 en la membrana celular, mayor es la infectividad. Sin embargo, a pesar de la disminución de la expresión de ECA2 en los tejidos con la edad, los pacientes de edad avanzada tienen una mayor gravedad del daño pulmonar y una mayor tasa de letalidad por COVID-19 en comparación con los individuos jóvenes (Tavares et al., 2020). Se propone que las personas más jóvenes con mayor expresión de ECA2 tienen más probabilidades de tener la infección, mientras que las personas de edad avanzada, con menor expresión de ECA2 pueden presentar condiciones más graves cuando se infectan debido a los efectos exacerbados mediados por la angiotensina II (Ang II) (Tavares et al., 2020).

En los resultados de este estudio, la mayor prevalencia de pacientes positivos a SARS-CoV-2 correspondió al grupo de los adultos maduros con un 64% seguido de los adultos jóvenes con un 28%. La RM fue de 1.1 (IC 95% 0.9-1.3) y 1.1 (IC 95% 0.8-1.1). Hubo una menor prevalencia de los adultos mayores con respecto a los otros grupos de edad con un 8% y una RM de 1.0 (IC 95% 0.8-1.3). La RM de los adultos maduros y mayores no estuvieron asociados con la positividad de la prueba. La RM de los adultos jóvenes se asoció con ser un factor protector a la positividad de la prueba de SARS-CoV-2, pero al comparar los tres grupos de edad, se observó que realmente no hay una diferencia significativa entre el resultado de la prueba y los diferentes grupos de edad. Al comparar los valores deCT de los adultos jóvenes, maduros y mayores, también se encontró que no había una diferencia significativa entre la distribución deCT y por lo tanto tampoco diferencias en la carga viral entre los grupos de edad. Las prevalencias obtenidas pueden explicarse en que los adultos jóvenes y maduros tienen la necesidad de trabajar fuera de casa, mientras

que los adultos mayores tienden a estar en casa y por lo tanto menos expuestos a la infección.

Este estudio analiza las comorbilidades más frecuentes reportadas por los pacientes ambulatorios que se realizaron la prueba diagnóstica para SARS-CoV-2. Kammar-García et al., 2020, reportaron que el 45.3% de los casos positivos en un muestreo representativo de México cursan con al menos una comorbilidad. De manera semejante reportan Gold et al., 2020, quienes realizaron un metaanálisis encontrando que el 40.8% de los pacientes positivos para SARS-CoV-2 cursaban con al menos una comorbilidad. Encontramos que el 45% de los pacientes positivos cursaban con al menos una comorbilidad, la RM de 1.2 (IC 95% 1.0-1.3) indicó una asociación débil con la infección a SARS-CoV-2, pero no se puede considerar como factor asociado a la positividad de la prueba, ya que el IC 95% muestra una significación estadística nula, sin embargo, al ser comparado con el resultado de los pacientes sin comorbilidad, se obtuvo una diferencia significativa entre ellos.

To et al., 2020, reportaron que no hay diferencia significativa entre la carga viral de los pacientes con comorbilidades en comparación con los que no la presentaban. Para este estudio, los valores de CT entre los pacientes con comorbilidades y sin comorbilidades, no presentaron diferencias significativas en la distribución de los CT entre grupos, por lo tanto, tampoco lo hubo en la carga viral.

En cuanto al número de comorbilidades, se pretendió identificar si había una asociación entre la cantidad de comorbilidades en los pacientes, la positividad a la prueba y su relación con la carga viral. Los resultados mostraron que la mayor prevalencia correspondió a los pacientes que reportaron cursar con 1 comorbilidad en un 33% y con una RM de 1.2 (IC 95% 1.0-1.3), indicando una asociación débil con la infección a SARS-CoV-2, pero no se puede considerar como factor asociado a la positividad de la prueba, ya que el IC 95% mostró una significación estadística nula para la RM. Para la presencia de 2 comorbilidades se obtuvo una RM de 1.2 (IC 95% 0.9-1.5) indicando una asociación débil con con la positividad de la prueba y la RM para los pacientes con  $\geq 3$  comorbilidades fue de 0.8 (IC 95% 0.5-1.2),

interpretándolo como un factor protector, sin embargo, estos datos resultan contradictorios y puede ser un sesgo debido a las prevalencias similares entre los pacientes positivos y negativos de los diferentes grupos. Al comparar los tres grupos, se concluye que el número de comorbilidades no afecta de forma significativa el resultado de la prueba de diagnóstico para SARS-CoV-2. Además, cabe mencionar que la presencia de 1 a 2 comorbilidades tampoco cambian de manera significativa el CT, sin embargo, a partir de  $\geq 3$  comorbilidades hubo una disminución de CT con respecto al grupo sin comorbilidades, pero sin significancia estadística. Este último resultado es contradictorio con estudios anteriores ya que se esperaría que desde la primera comorbilidad hubiera algún cambio en el CT, sin embargo, nuestro estudio muestra que el cambio surge a partir de 3 o más comorbilidades.

La importancia de conocer las asociaciones entre la presencia de comorbilidades y la infección por SARS-CoV-2 radica en que los índices de mortalidad se ven afectados por la presencia de comorbilidades (ENSANUT, 2018).

México tiene el segundo lugar de prevalencia a nivel mundial de obesidad de acuerdo al reporte de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT, 2018). En la población mexicana, el 36.1% de las personas mayores a 20 años presenta obesidad. La prevalencia de diabetes en mexicanos mayores a 20 años es del 10.3%, la de hipertensión 18.4% y tabaquismo 11.4% respectivamente. Para la población queretana, la prevalencia de obesidad es de 30.6% diabetes 7.5%, hipertensión 18% y tabaquismo 19.7% (INSP, 2018). Según la plataforma de seguimiento de la COVID-19 en México, el 14.43% padece hipertensión, el 12.15% obesidad, el 11.13% diabetes y el 6.59% tabaquismo, hasta el momento, éstas son las principales comorbilidades registradas en pacientes con COVID-19 (Secretaría de Salud, 2021b).

Nosotros encontramos que de los pacientes positivos a la prueba de SARS-CoV-2, el 27% tenían obesidad, el 10% hipertensión arterial, el 5% reportaron diabetes, y el 5% tabaquismo. Esta diferencia en prevalencias puede deberse a que no

contamos con una muestra representativa del país y del estado de Querétaro, además a que la información fué obtenida por el reporte de los pacientes lo cual puede resultar en una subestimación de la frecuencia de las comorbilidades, a pesar de esto, se ve marcado el aumento de la prevalencia de la obesidad de este estudio en comparación con lo reportado en la plataforma de seguimiento de la COVID-19.

Gao et al., 2021, reportaron que un IMC de más de 23 kg/m<sup>2</sup>, estaba relacionado con un aumento lineal en el riesgo de COVID-19 grave y por ende conducía al ingreso hospitalario y la muerte, además de tener un aumento lineal en el ingreso a la unidad de cuidados intensivos en comparación con todo el rango de IMC. En nuestro estudio, se observó una prevalencia del 40% en los pacientes positivos a SARS-CoV-2 con sobrepeso y una RM de 1.1 (IC 95% 0.9 – 1.2), a pesar de la alta prevalencia, la asociación con la prueba positiva fue débil. La obesidad, con una prevalencia del 27% resultó con una RM de 1.4 (IC 95% 1.2-1.6), siendo la RM más alta en comparación con las otras comorbilidades de interés, pero la asociación continuó siendo débil para la infección con SARS-CoV-2. La RM para la categoría de IMC de bajo peso y normal fueron 0.4 (IC 95% 0.1-0.9) y 0.7 (IC 95% 0.6-0.9) respectivamente, siendo asociados como factores de protección a la positividad de la prueba, pero el resultado obtenido para bajo peso puede ser un sesgo debido a la poca cantidad de pacientes dentro de esta categoría. A pesar de que se ha reportado un aumento de la carga viral en pacientes obesos (Yan et al., 2021), nuestros resultados indicaron que el CT del grupo normal presentaron un CT menor (mayor carga viral) que el grupo obeso, el cual presentó un valor más alto de CT (menor carga viral). Sin embargo, al comprar todos los grupos estadísticamente, los valores de CT no cambian significativamente entre ellos.

A nivel global, estudios observacionales han señalado que la mayoría de los pacientes con COVID-19 ya padecían de hipertensión. Se ha relacionado a los pacientes hipertensos con resultados graves de COVID-19 y se ha cuestionado si esto es debido al uso de antihipertensivos como los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y los bloqueadores de los receptores de

angiotensina (BRA) (Muhamad et al., 2021). IECA inhibe eficazmente la actividad de la ECA sin afectar la unión de Ang II a AT1R. Tras la inhibición de la ECA, Ang I no puede convertirse en Ang II de manera eficiente, por lo que hay menos Ang II disponible para unirse a AT1R. Mientras que los BRA suprimen la unión de Ang II a AT1R, evitando así los efectos nocivos de Ang II (Leclézio et al., 2020). Iwanski et al., 2021, menciona que los pacientes hospitalizados con COVID-19 con hipertensión tienen un menor riesgo de mortalidad por la terapia con IECA / antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA) en comparación con los no usuarios y que los pacientes que recibieron la terapia con IECA / BRA tuvieron una tasa más baja de enfermedad grave y una carga viral máxima disminuida en comparación con los pacientes no tratados con ARA / IECA. Nosotros encontramos una RM para hipertensión de 1.2 (IC 95% 0.9-1.5) asociándola débilmente con la infección a SARS-CoV-2, al analizar los valores de CT de los pacientes sin comorbilidades comparados con el de los hipertensos, no se obtuvo una diferencia significativa en la comparación de los grupos, si bien no se observó una disminución de la carga viral como lo reportado anteriormente o en este caso una tendencia de valores de CT elevados, tampoco se observó una tendencia significativa que indicara la relación del CT y la carga viral en pacientes hipertensos.

En un estudio realizado por Codo et al., 2020, infectaron monocitos aislados de pacientes obesos/diabéticos con SARS-CoV-2 y observaron un aumento de la carga viral en comparación con los controles sanos. Además, reportaron que la glucosa aumentaba directamente la carga viral, la ECA2 y la expresión de IL-1 $\beta$  en monocitos infectados con SARS-CoV-2 de manera dependiente de la dosis. Además, el aumento de los niveles de glucosa se vio aumentada la expresión de TNF- $\alpha$ , IL-6 e IFN  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\lambda$ . En conjunto, estos datos indican que los niveles elevados de glucosa promueven directamente la replicación viral y la expresión de citocinas.

Nosotros encontramos una asociación débil a la infección por SARS-CoV-2 con una RM de 1.3 (IC 95% 0.9-1.8), pero no se obtuvo una diferencia significativa al comparar la distribución de los valores de CT de los pacientes diabéticos con los

pacientes sin comorbilidades, sin embargo, desconocemos el pronóstico de los pacientes dado a que no se realizó el seguimiento de los mismos.

La relación entre el tabaquismo y el COVID-19 sigue siendo controvertida. Paleiron et al., 2021, mencionan que el tabaquismo se encuentra asociado con un bajo riesgo de desarrollar COVID-19, pero que no se podía considerar como un factor protector contra la infección. En contraste el estudio realizado por Peng et al., 2021, se concluye que el tabaquismo tiene una influencia estadísticamente significativa en el pronóstico de COVID-19 y que pacientes fumadores tienen un mayor riesgo de mortalidad que los no fumadores. Nosotros encontramos una RM para tabaquismo de 0.6 (IC 95% 0.4-0.7), la cual aparentemente se podría considerar como un factor protector a la infección con SARS-CoV-2, sin embargo, no se observó una diferencia significativa entre la distribución de los valores de CT de los pacientes sin comorbilidades y pacientes con tabaquismo. Dada la reciente teoría de que la nicotina compite con el virus por el nAChR (Changeux et al., 2020), se esperaría una menor carga viral o una tendencia de valores altos de CT. Se sugiere la continuación de estudios que aclaren la relación entre el tabaquismo y la infección con SARS-CoV-2.

Entre los pacientes con asma, se ha observado expresiones más altas de ECA2 y TMPRSS2 en hombres, afroamericanos y pacientes con diabetes mellitus. Curiosamente, el uso de corticosteroides inhalados se asoció con una expresión más baja de ECA2 y TMPRSS2 después del ajuste por la gravedad del asma (Öztürk & Çağlayan, 2020). Otros estudios concluyen que el asma tampoco es una condición premórbida que contribuya al desarrollo de la COVID-19 (Mendes et al., 2021). Teóricamente, los pacientes asmáticos deberían tener una mayor susceptibilidad y gravedad de la infección por SARS-CoV-2 debido a una respuesta inmune antiviral deficiente y la tendencia a la exacerbación provocada por virus respiratorios comunes. Sin embargo, los estudios existentes no han mostrado una prevalencia esperada de personas asmáticas entre los pacientes con COVID-19. Las interacciones entre la COVID-19 y el asma merecen mayor atención y



aclaración (S. Liu et al., 2020). En nuestro estudio, los valores de CT de asma en comparación con otras comorbilidades y pacientes sin comorbilidades no fueron estadísticamente significativos.

ECA2 se expresa en varias células en diferentes órganos, incluida la glándula tiroidea, pero un estudio mostró que el hipotiroidismo no está asociado con un mayor riesgo de hospitalización relacionada con COVID-19 o un peor resultado, incluida la muerte. No se necesitan precauciones adicionales para los pacientes que sufren de hipotiroidismo (van Gerwen et al., 2020). Los pacientes con enfermedades tiroideas de base no tienen mayor riesgo de contraer o transmitir el SARS-CoV-2, y la disfunción tiroidea de base no favorece una peor progresión de la COVID-19 (Lisco et al., 2021). En nuestro estudio, los valores de CT de hipotiroidismo en comparación con otras comorbilidades y pacientes sin comorbilidades no fueron estadísticamente significativos.

(Mina et al., 2020) menciona que el valor de CT está inversamente relacionado con la carga viral, y sugieren que el valor de CT, o una carga viral calculada, puede ayudar en la interpretación y las decisiones clínicas. Apoyándose con el argumento anterior, realizamos la comparación de los valores de CT con la finalidad de evaluar de manera indirecta la carga viral en los pacientes sin comorbilidades subyacentes y en pacientes que reportaron cursar con diferentes comorbilidades. No se obtuvieron patrones de CT o diferencias significativas entre la distribución de los datos para la presencia de 1 ( $P = 0.22$ ), 2 ( $P = 0.41$ ) o  $\geq 3$  comorbilidades ( $P = 0.27$ ) distintas. De acuerdo con los resultados obtenidos, podemos inferir que el valor del CT o la carga viral no se ve alterado por la presencia de comorbilidades ni con la cantidad de las comorbilidades, sin embargo, es importante mencionar que la información obtenida no está asociado con el pronóstico de la enfermedad. Pujadas et al., 2020, en su estudio concluyen que la carga viral del SARS-CoV-2 en el momento del diagnóstico actúa como un predictor independiente de la mortalidad por COVID-19.

Este estudio tiene varias limitaciones, a) los datos fueron recopilados mediante un formulario de autoinforme en línea y, por lo tanto, la información obtenida no puede generalizarse a todos los centros de México y América Latina, b) no hubo un seguimiento de los pacientes y, por lo tanto, sus resultados se desconocen, c) los resultados están enfocados a pacientes ambulatorios que asistieron a un laboratorio privado, por lo que se necesita información sobre un espectro más amplio de pacientes. Se necesitan más estudios en diferentes lugares de México para corroborar nuestros hallazgos. La identificación temprana de estas características en pacientes con COVID-19 es fundamental para determinar una atención ambulatoria segura.

## **VIII. Conclusiones**

En conclusión, el sexo y la edad no están asociados con la infección a SARS-CoV-2. Se identificaron asociaciones débiles a la infección por SARS-CoV-2 con las principales comorbilidades (diabetes, hipertensión, obesidad) que presenta la población mexicana.

El valor de CT, por lo tanto la carga viral de SARS-CoV-2, es independiente del sexo, la edad y del IMC de las personas infectadas. Este estudio señala que el número de comorbilidades subyacentes no influyen significativamente en el valor de CT.

Cada día se conoce más sobre el impacto de la COVID-19 en la salud de la población, acerca de la prevención y el manejo de la enfermedad. La actualización de los datos clínicos y epidemiológicos regionales siguen siendo necesarias para una mejor comprensión de la pandemia y complementar el establecimiento de estrategias de salud en la población (Dreyer et al., 2020), además ayudará a comprender el impacto de las comorbilidades en la infección y complicación de la COVID-19.

## IX. Referencias

- Alla, F., Berlin, I., Nguyen-Thanh, V., Guignard, R., Pasquereau, A., Quelet, S., Schwarzingler, M., & Arwidson, P. (2020). Tobacco and COVID-19: a crisis within a crisis? *Canadian Journal of Public Health = Revue Canadienne de Santé Publique*, 111(6), 995. <https://doi.org/10.17269/S41997-020-00427-X>
- Arriero Carrillo, C. J., Rueda, A., & Vega, S. de la. (2020). La enzima convertidora de angiotensina 2 en hipertensión, diabetes y obesidad, y su participación en la vulnerabilidad ante el virus SARS-COV-2. *Revista de Educación Bioquímica (REB)*, 39(4), 121–130.
- Astuti, I., & Ysrafil. (2020). Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes & Metabolic Syndrome*, 14(4)(January), 337–339. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.020>
- Bian, J., & Li, Z. (2021). Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2): SARS-CoV-2 receptor and RAS modulator. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 11(1), 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.10.006>
- Brake, S. J., Barnsley, K., Lu, W., McAlinden, K. D., Eapen, M. S., & Sohal, S. S. (2020). Smoking Upregulates Angiotensin-Converting Enzyme-2 Receptor: A Potential Adhesion Site for Novel Coronavirus SARS-CoV-2 (Covid-19). *Journal of Clinical Medicine*, 9(3), 841. <https://doi.org/10.3390/JCM9030841>
- Cao, Y. chen, Deng, Q. xin, & Dai, S. xue. (2020). Remdesivir for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 causing COVID-19: An evaluation of the evidence. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 35, 101647. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101647>
- Cevik, M., Kuppalli, K., Kindrachuk, J., & Peiris, M. (2020). Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *British Medical Journal*, 371, 1–6.

<https://doi.org/10.1136/bmj.m3862>

- Changeux, J. P., Amoura, Z., Rey, F. A., & Miyara, M. (2020). A nicotinic hypothesis for Covid-19 with preventive and therapeutic implications. *Comptes Rendus Biologies*, 343(1), 33–39. <https://doi.org/10.5802/CRBIOL.8>
- Chaudhry, F., Lavandero, S., Xie, X., Sabharwal, B., Zheng, Y.-Y., Correa, A., Narula, J., & Levy, P. (2020). Manipulation of ACE2 expression in COVID-19. *Open Heart*, 7(2), e001424. <https://doi.org/10.1136/OPENHRT-2020-001424>
- Codo, A. C., Davanzo, G. G., Monteiro, L. de B., de Souza, G. F., Muraro, S. P., Virgilio-da-Silva, J. V., Prodonoff, J. S., Carregari, V. C., de Biagi Junior, C. A. O., Crunfli, F., Jimenez Restrepo, J. L., Vendramini, P. H., Reis-de-Oliveira, G., Bispo dos Santos, K., Toledo-Teixeira, D. A., Parise, P. L., Martini, M. C., Marques, R. E., Carmo, H. R., ... Moraes-Vieira, P. M. (2020). Elevated Glucose Levels Favor SARS-CoV-2 Infection and Monocyte Response through a HIF-1 $\alpha$ /Glycolysis-Dependent Axis. *Cell Metabolism*, 32(3), 437. <https://doi.org/10.1016/J.CMET.2020.07.007>
- Decaro, N., & Lorusso, A. (2020). Novel human coronavirus ( SARS-CoV-2 ): A lesson from animal coronaviruses. *Veterinary Microbiology*, 244, 108693. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2020.108693>
- Dhama, K., Khan, S., Tiwari, R., Sircar, S., Bhat, S., Malik, Y. S., Singh, K. P., Chaicumpa, W., Bonilla-Aldana, D. K., & Rodriguez-Morales, A. J. (2020). Coronavirus disease 2019–COVID-19. *Clinical Microbiology Reviews*, 33(4), 1–48. <https://doi.org/10.1128/CMR.00028-20>
- Dreyer, N. A., Reynolds, M., DeFilippo Mack, C., Brinkley, E., Petruski-Ivleva, N., Hawaldar, K., Toovey, S., & Morris, J. (2020). Self-reported symptoms from exposure to Covid-19 provide support to clinical diagnosis, triage and prognosis: An exploratory analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 38, 101909. <https://doi.org/10.1016/J.TMAID.2020.101909>

- ENSANUT. (2018). *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018, presentación de resultados*. Centro de Investigación y Evaluación En Encuestas. <https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/informes.php>
- Farsalinos, K., Niaura, R., Le Houezec, J., Barbouni, A., Tsatsakis, A., Kouretas, D., Vantarakis, A., & Poulas, K. (2020). Editorial: Nicotine and SARS-CoV-2: COVID-19 may be a disease of the nicotinic cholinergic system. *Toxicology Reports*, 7, 658. <https://doi.org/10.1016/J.TOXREP.2020.04.012>
- Gao, M., Piernas, C., Astbury, N. M., Hippisley-Cox, J., O’Rahilly, S., Aveyard, P., & Jebb, S. A. (2021). Associations between body-mass index and COVID-19 severity in 6.9 million people in England: a prospective, community-based, cohort study. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, 9(6), 350–359. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00089-9/ATTACHMENT/88CB76D8-D2D5-4B73-9A05-FFFEFAD4DE8D/MMC1.PDF](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00089-9/ATTACHMENT/88CB76D8-D2D5-4B73-9A05-FFFEFAD4DE8D/MMC1.PDF)
- Gazzaz, Z. J. (2021). Diabetes and COVID-19. In *Open Life Sciences* (Vol. 16, Issue 1, pp. 297–302). De Gruyter Open Ltd. <https://doi.org/10.1515/biol-2021-0034>
- Gheblawi, M., Wang, K., Viveiros, A., Nguyen, Q., Zhong, J. C., Turner, A. J., Raizada, M. K., Grant, M. B., & Oudit, G. Y. (2020). Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System. *Circulation Research*, 126, 1456–1474. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317015>
- Gold, M. S., Sehayek, D., Gabrielli, S., Zhang, X., McCusker, C., & Ben-Shoshan, M. (2020). COVID-19 and comorbidities: a systematic review and meta-analysis. *Postgraduate Medicine*, 132(8), 749–755. <https://doi.org/10.1080/00325481.2020.1786964>
- Gupta, A., Madhavan, M. V., Sehgal, K., Nair, N., Mahajan, S., Sehrawat, T. S., Bikdeli, B., Ahluwalia, N., Ausiello, J. C., Wan, E. Y., Freedberg, D. E., Kirtane, A. J., Parikh, S. A., Maurer, M. S., Nordvig, A. S., Accili, D., Bathon, J. M., Mohan, S., Bauer, K. A., ... Landry, D. W. (2020). Extrapulmonary

manifestations of COVID-19. *Nature Medicine*, 26(7), 1017–1032. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>

Gutiérrez-Chamorro, L., Riveira-Muñoz, E., Barrios, C., Palau, V., Nevot, M., Pedreño-López, S., Senserrich, J., Massanella, M., Clotet, B., Cabrera, C., Mitjà, O., Crespo, M., Pascual, J., Riera, M., & Ballana, E. (2021). SARS-CoV-2 infection modulates ACE2 function and subsequent inflammatory responses in swabs and plasma of COVID-19 patients. *Viruses*, 13(9). <https://doi.org/10.3390/V13091715/S1>

INSP. (2018). *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018 Resultados Querétaro*. Instituto Nacional de Salud Pública. [https://www.insp.mx/resources/images/stories/ENSANUT/Docs/2020/20201108\\_ensanut\\_2018\\_Interactivo-Queretaro.pdf](https://www.insp.mx/resources/images/stories/ENSANUT/Docs/2020/20201108_ensanut_2018_Interactivo-Queretaro.pdf)

Iwanski, J., Kazmouz, S. G., Li, S., Stansfield, B., Salem, T. T., Perez-Miller, S., Kazui, T., Jena, L., Uhrlaub, J. L., Lick, S., Nikolich-Žugich, J., Konhilas, J. P., Gregorio, C. C., Khanna, M., Campos, S. K., & Churko, J. M. (2021). Antihypertensive drug treatment and susceptibility to SARS-CoV-2 infection in human PSC-derived cardiomyocytes and primary endothelial cells. *Stem Cell Reports*, 16(10), 2459–2472. <https://doi.org/10.1016/J.STEMCR.2021.08.018>

Johnson, K. D., Harris, C., Cain, J. K., Hummer, C., Goyal, H., & Perisetti, A. (2020). Pulmonary and Extra-Pulmonary Clinical Manifestations of COVID-19. *Frontiers in Medicine*, 7(December 2019), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00526>

Kammar-García, A., de Vidal-Mayo, J. J., Vera-Zertuche, J. M., Lazcano-Hernández, M., Vera-López, O., Segura-Badilla, O., Aguilar-Alonso, P., & Navarro-Cruz, A. R. (2020). Impact of comorbidities in Mexican SARS-CoV-2-positive patients: A retrospective analysis in a national cohort. *Revista de Investigación Clínica*, 72(3), 151–158. <https://doi.org/10.24875/RIC.20000207>

Kaseb, A. O., Mohamed, Y. I., Malek, A. E., Raad, I. I., Altameemi, L., Li, D., Kaseb,

- O. A., Kaseb, S. A., Selim, A., & Ma, Q. (2021). The Impact of Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) Expression on the Incidence and Severity of COVID-19 Infection. *Pathogens*, 10(3). <https://doi.org/10.3390/PATHOGENS10030379>
- Kim, C. H. (2020). Sars-cov-2 evolutionary adaptation toward host entry and recognition of receptor o-acetyl sialylation in virus–host interaction. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(12), 1–34. <https://doi.org/10.3390/ijms21124549>
- Kim, Y., Cheon, S., Jeong, H., Park, U., Ha, N.-Y., Lee, J., Sohn, K. M., Kim, Y.-S., & Cho, N.-H. (2021). Differential Association of Viral Dynamics With Disease Severity Depending on Patients' Age Group in COVID-19. *Frontiers in Microbiology*, 0, 1882. <https://doi.org/10.3389/FMICB.2021.712260>
- Kruglikov, I. L., Shah, M., & Scherer, P. E. (2020). Obesity and diabetes as comorbidities for COVID-19: Underlying mechanisms and the role of viral–bacterial interactions. In *eLife* (Vol. 9, pp. 1–21). eLife Sciences Publications Ltd. <https://doi.org/10.7554/ELIFE.61330>
- Kutter, J. S., Spronken, M. I., Fraaij, P. L., Fouchier, R. A., & Herfst, S. (2018). Transmission routes of respiratory viruses among humans. *Current Opinion in Virology*, 28, 142–151. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2018.01.001>
- Lebeau, G., Vagner, D., Frumence, É., Ah-Pine, F., Guillot, X., Nobécourt, E., Raffray, L., & Gasque, P. (2020). Deciphering SARS-CoV-2 virologic and immunologic features. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 21, Issue 16, pp. 1–40). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms21165932>
- Leclézio, A., Robinson, J., & Banerjee, I. (2020). SARS-CoV-2: ACE inhibitors, disastrous or desirable? *Journal of Biomedical Sciences*, 7(1), 40–46. <https://doi.org/10.3126/JBS.V7I1.29852>
- Leone, A., Landini, L., & Leone, A. (2010). What is Tobacco Smoke? Sociocultural



Dimensions of the Association with Cardiovascular Risk. *Current Pharmaceutical Design*, 16(23), 2510–2517.  
<https://doi.org/10.2174/138161210792062948>

Lisco, G., De Tullio, A., Jirillo, E., Giagulli, V. A., De Pergola, G., Guastamacchia, E., & Triggiani, V. (2021). Thyroid and COVID-19: a review on pathophysiological, clinical and organizational aspects. *Journal of Endocrinological Investigation*, 44(9), 1801–1814. <https://doi.org/10.1007/S40618-021-01554-Z>

Liu, S., Zhi, Y., & Ying, S. (2020). COVID-19 and Asthma: Reflection During the Pandemic. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 59(1), 78–88. <https://doi.org/10.1007/S12016-020-08797-3>

Liu, Y., Yan, L. M., Wan, L., Xiang, T. X., Le, A., Liu, J. M., Peiris, M., Poon, L. L. M., & Zhang, W. (2020). Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(6), 656–657. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30232-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30232-2)

Machhi, J., Herskovitz, J., Senan, A. M., Dutta, D., Nath, B., Oleynikov, M. D., Blomberg, W. R., Meigs, D. D., Hasan, M., Patel, M., Kline, P., Chang, R. C. C., Chang, L., Gendelman, H. E., & Kevadiya, B. D. (2020). The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. In *Journal of Neuroimmune Pharmacology* (Vol. 15, Issue 3, pp. 359–386). Springer. <https://doi.org/10.1007/s11481-020-09944-5>

Maggi, F., Rosellini, A., Spezia, P. G., Focosi, D., Macera, L., Lai, M., Pistello, M., Iure, A. de, Tomino, C., Bonassi, S., & Russo, P. (2021). Nicotine upregulates ACE2 expression and increases competence for SARS-CoV-2 in human pneumocytes. *ERJ Open Research*, 7(2), 00713–02020. <https://doi.org/10.1183/23120541.00713-2020>

Malik, Y. A. (2020). Properties of coronavirus and SARS-CoV-2. In *Malaysian Journal of Pathology* (Vol. 42, Issue 1, pp. 3–11). Malaysian Society of Pathologists. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32342926/>

- Mendes, N. F., Jara, C. P., Mansour, E., Araújo, E. P., & Velloso, L. A. (2021). Asthma and COVID-19: a systematic review. *Allergy, Asthma, and Clinical Immunology: Official Journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*, 17(1), 5. <https://doi.org/10.1186/S13223-020-00509-Y>
- Mina, M. J., Chan, H. T. H., Tom, M. R., & Mina, M. J. (2020). To Interpret the SARS-CoV-2 Test, Consider the Cycle Threshold Value. *Clinical Infectious Diseases*, 71(16), 2252–2254. <https://doi.org/10.1093/CID/CIAA619>
- Muhamad, S. A., Ugusman, A., Kumar, J., Skiba, D., Hamid, A. A., & Aminuddin, A. (2021). COVID-19 and Hypertension: The What, the Why, and the How. *Frontiers in Physiology*, 12, 589. <https://doi.org/10.3389/FPHYS.2021.665064/BIBTEX>
- Naqvi, A. A. T., Fatima, K., Mohammad, T., Fatima, U., Singh, I. K., Singh, A., Atif, S. M., Hariprasad, G., Hasan, G. M., & Hassan, M. I. (2020). Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. In *Molecular Basis of Disease* (Vol. 1866, Issue 10, p. 165878). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165878>
- OMS. (2020). *Actualización de la estrategia frente a la COVID-19*. Organización Mundial de La Salud. [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/covid-strategy-update-14april2020\\_es.pdf?sfvrsn=86c0929d\\_10](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/covid-strategy-update-14april2020_es.pdf?sfvrsn=86c0929d_10)
- OPS. (2021). *La OMS caracteriza a COVID-19 como una pandemia*. Organización Panamericana de La Salud. [https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=15756:who-characterizes-covid-19-as-a-pandemic&Itemid=1926&lang=es](https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=15756:who-characterizes-covid-19-as-a-pandemic&Itemid=1926&lang=es)
- Öztürk, A. B., & Çağlayan, B. (2020). Angiotensin Converting Enzyme-2 (ACE2) Receptors, asthma and severe COVID-19 infection risk. *European Annals of Allergy and Clinical Immunology*, 52(6), 282–285. <https://doi.org/10.23822/EURANNACI.1764-1489.169>

- Paleiron, N., Mayet, A., Marbac, V., Perisse, A., Barazzutti, H., Brocq, F.-X., Janvier, F., Dautzenberg, B., & Bylicki, O. (2021). Impact of Tobacco Smoking on the Risk of COVID-19: A Large Scale Retrospective Cohort Study. *Nicotine & Tobacco Research*, 23(8), 1398–1404. <https://doi.org/10.1093/NTR/NTAB004>
- Pathangey, G., Fadadu, P. P., Hospodar, A. R., & Abbas, A. E. (2021). Angiotensin-converting enzyme 2 and COVID-19: Patients, comorbidities, and therapies. In *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology* (Vol. 320, Issue 3, pp. L301–L330). American Physiological Society. <https://doi.org/10.1152/AJPLUNG.00259.2020>
- Peng, F., Lei, S., Zhang, Q., Zhong, Y., & Wu, S. (2021). Smoking Is Correlated With the Prognosis of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients: An Observational Study. *Frontiers in Physiology*, 0, 214. <https://doi.org/10.3389/FPHYS.2021.634842>
- Pillay, T. S. (2020). Gene of the month: The 2019-nCoV/SARS-CoV-2 novel coronavirus spike protein. *Journal of Clinical Pathology*, 73(7), 366–369. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2020-206658>
- Pinto, B. G. G., Oliveira, A. E. R., Singh, Y., Jimenez, L., Gonçalves, A. N. A., Ogava, R. L. T., Creighton, R., Schatzmann Peron, J. P., & Nakaya, H. I. (2020). ACE2 Expression Is Increased in the Lungs of Patients With Comorbidities Associated With Severe COVID-19. *The Journal of Infectious Diseases*, 222(4), 556–563. <https://doi.org/10.1093/INFDIS/JIAA332>
- Promptchara, E., Ketloy, C., & Palaga, T. (2020). Allergy and Immunology Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*, 38(1), 1–9. <https://doi.org/10.12932/AP-200220-0772>
- Pujadas, E., Chaudhry, F., McBride, R., Richter, F., Zhao, S., Wajnberg, A., Nadkarni, G., Glicksberg, B. S., Houldsworth, J., & Cordon-Cardo, C. (2020). SARS-CoV-2 viral load predicts COVID-19 mortality. *The Lancet Respiratory*

*Medicine*, 8(9), e70. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30354-4/ATTACHMENT/34CADE6A-017D-4F6A-964E-2FD7712A435E/MMC1.PDF](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30354-4/ATTACHMENT/34CADE6A-017D-4F6A-964E-2FD7712A435E/MMC1.PDF)

Ruiz-Bravo, A., & Jiménez-Valera, M. (2020). SARS-CoV-2 y pandemia de síndrome respiratorio agudo (COVID-19). *Ars Pharmaceutica*, 61(2), 63–79. <https://doi.org/10.30827/ars.v61i2.15177>

Sánchez-Zúñiga, M. de J., & Carrillo-Esper, R. (2020). Coronavirus-2019. Consideraciones generales. *Revista Mexicana de Anestesiología*, 43(2), 83–91. <https://doi.org/10.35366/92866>

Sardu, C., Gambardella, J., Morelli, M. B., Wang, X., Marfella, R., & Santulli, G. (2020). Hypertension, Thrombosis, Kidney Failure, and Diabetes: Is COVID-19 an Endothelial Disease? A Comprehensive Evaluation of Clinical and Basic Evidence. *Journal of Clinical Medicine*, 9(5), 1417. <https://doi.org/10.3390/jcm9051417>

Secretaría de Salud. (2021a). *22 Informe Epidemiológico de la Situación de COVID-19*. Gobierno de México. [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/643068/Informe\\_COVID-19\\_2021.05.31.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/643068/Informe_COVID-19_2021.05.31.pdf)

Secretaría de Salud. (2021b). *COVID-19 Tablero México - CONACYT - CentroGeo - GeoInt - DataLab*. Gobierno de México. <https://datos.covid-19.conacyt.mx/>

Secretaría de Salud. (2023a). *COVID-19 Tablero México - CONACYT - CentroGeo - GeoInt - DataLab*. Gobierno de México. <https://datos.covid-19.conacyt.mx/>

Secretaría de Salud. (2023b). *Informe Técnico Semanal COVID-19 MÉXICO*. [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/789123/Informe\\_Tecnico\\_Semanal\\_COVID-19\\_2023.01.03.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/789123/Informe_Tecnico_Semanal_COVID-19_2023.01.03.pdf)

Shukla, A. K., & Banerjee, M. (2021). Angiotensin-Converting-Enzyme 2 and Renin-Angiotensin System Inhibitors in COVID-19: An Update. In *High Blood Pressure and Cardiovascular Prevention* (Vol. 28, Issue 2, pp. 129–139). Adis.

<https://doi.org/10.1007/s40292-021-00439-9>

- Simons, D., Shahab, L., Brown, J., & Perski, O. (2021). The association of smoking status with SARS-CoV-2 infection, hospitalisation and mortality from COVID-19: A living rapid evidence review with Bayesian meta-analyses (version 7). *Addiction (Abingdon, England)*, 116(6), 1319–1368. <https://doi.org/10.1111/ADD.15276>
- Sohal, S. S., Hansbro, P. M., Shukla, S. D., Eapen, M. S., & Walters, E. H. (2017). Potential Mechanisms of Microbial Pathogens in Idiopathic Interstitial Lung Disease. *CHEST*, 152(4), 899–900. <https://doi.org/10.1016/J.CHEST.2017.05.024>
- Steardo, L., Steardo, L., Zorec, R., & Verkhratsky, A. (2020). Neuroinfection may contribute to pathophysiology and clinical manifestations of COVID-19. *Acta Physiologica (Oxford, England)*, 229(3). <https://doi.org/10.1111/APHA.13473>
- Stilhano, R. S., Costa, A. J., Nishino, M. S., Shams, S., Bartolomeo, C. S., Breithaupt-Faloppa, A. C., Silva, E. A., Ramirez, A. L., Prado, C. M., & Ureshino, R. P. (2020). SARS-CoV-2 and the possible connection to ERs, ACE2, and RAGE: Focus on susceptibility factors. *The FASEB Journal*, 34(11), 14103–14119. <https://doi.org/10.1096/FJ.202001394RR>
- Tadic, M., Cuspidi, C., Mancina, G., Dell'Oro, R., & Grassi, G. (2020). COVID-19, hypertension and cardiovascular diseases: Should we change the therapy? In *Pharmacological Research* (Vol. 158, p. 104906). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104906>
- Tavares, C. de A. M., Avelino-Silva, T. J., Benard, G., Cardozo, F. A. M., Fernandes, J. R., Girardi, A. C. C., & Filho, W. J. (2020). Alterações da ECA2 e Fatores de Risco para Gravidade da COVID-19 em Pacientes com Idade Avançada. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 115(4), 701. <https://doi.org/10.36660/ABC.20200487>

- To, K. K. W., Tsang, O. T. Y., Leung, W. S., Tam, A. R., Wu, T. C., Lung, D. C., Yip, C. C. Y., Cai, J. P., Chan, J. M. C., Chik, T. S. H., Lau, D. P. L., Choi, C. Y. C., Chen, L. L., Chan, W. M., Chan, K. H., Ip, J. D., Ng, A. C. K., Poon, R. W. S., Luo, C. T., ... Yuen, K. Y. (2020). Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(5), 565–574. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30196-1/ATTACHMENT/1FD0C5CB-3CB3-4996-8886-36F4F7B8093D/MMC1.PDF](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30196-1/ATTACHMENT/1FD0C5CB-3CB3-4996-8886-36F4F7B8093D/MMC1.PDF)
- van Gerwen, M., Alsen, M., Little, C., Barlow, J., Naymagon, L., Tremblay, D., Sinclair, C. F., & Genden, E. (2020). Outcomes of Patients With Hypothyroidism and COVID-19: A Retrospective Cohort Study. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 565. <https://doi.org/10.3389/FENDO.2020.00565/FULL>
- van Westen-Lagerweij, N. A., Meijer, E., Meeuwsen, E. G., Chavannes, N. H., Willemsen, M. C., & Croes, E. A. (2021). Are smokers protected against SARS-CoV-2 infection (COVID-19)? The origins of the myth. *Npj Primary Care Respiratory Medicine* 2021 31:1, 31(1), 1–3. <https://doi.org/10.1038/s41533-021-00223-1>
- WHO. (2020). *Diagnostic testing for SARS-CoV-2*. World Health Organization. <https://www.who.int/publications/i/item/diagnostic-testing-for-sars-cov-2>
- WHO. (2021). *Obesity*. World Health Organization. [https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1)
- WHO. (2023). *WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data*. World Health Organization. <https://covid19.who.int/>
- Wölfel, R., Corman, V. M., Guggemos, W., Seilmaier, M., Zange, S., Müller, M. A., Niemeyer, D., Jones, T. C., Vollmar, P., Rothe, C., Hoelscher, M., Bleicker, T., Brünink, S., Schneider, J., Ehmann, R., Zwirgmaier, K., Drosten, C., & Wendtner, C. (2020). Virological assessment of hospitalized patients with

COVID-2019. *Nature*, 581(7809), 465–469. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>

Yan, T., Xiao, R., Wang, N., Shang, R., & Lin, G. (2021). Obesity and severe coronavirus disease 2019: molecular mechanisms, paths forward, and therapeutic opportunities. *Theranostics*, 11(17), 8234. <https://doi.org/10.7150/THNO.59293>

Yu, W., Rohli, K. E., Yang, S., & Jia, P. (2021). Impact of obesity on COVID-19 patients. In *Journal of Diabetes and its Complications* (Vol. 35, Issue 3, p. 107817). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2020.107817>

Zamorano Cuervo, N., & Grandvaux, N. (2020). Ace2: Evidence of role as entry receptor for sars-cov-2 and implications in comorbidities. *ELife*, 9, 1–25. <https://doi.org/10.7554/eLife.61390>

Zou, X., Chen, K., Zou, J., Han, P., Hao, J., & Han, Z. (2020). Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Frontiers of Medicine*, 14(2), 185–192. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0>

## Anexo 1

### Consentimiento informado

#### CONSENTIMIENTO INFORMADO

El que suscribe, por medio del presente consentimiento, acepto que se me tome la muestra de exudado nasofaríngeo y orofaríngeo, el cuál será analizado en la Unidad de Diagnóstico Molecular (UDM) a cargo de la Unidad de Servicios Clínicos (USC), Facultad de Química (FQ) de la Universidad Autónoma de Querétaro (UAQ) para detección molecular del virus SARS-CoV-2, mediante la técnica de RT-qPCR.

Entiendo y acepto que:

- Durante la toma de muestra puedo experimentar algunas molestias e incomodidad durante el hisopado, así como posible sangrado nasal.
- Esta prueba genera un costo, el cual he cubierto con anticipación y demuestro con el comprobante de pago.
- Mis datos personales y clínicos, así como el resultado del análisis serán confidenciales.
- Los resultados del análisis se me harán llegar por vía electrónica.
- Al ser una emergencia sanitaria nacional por la pandemia de COVID-19, la UDM como entidad avalada por el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica (InDRE), está obligada a compartir los resultados y datos de los pacientes solicitantes de la prueba para contribuir con las estadísticas nacionales.
- Las muestras colectadas y resultados obtenidos podrán ser utilizados en proyectos de investigación de la Universidad, encaminados a mejorar la detección del virus, conocer su diversidad y distribución en la población; así como la interacción con otros agentes infecciosos.
- Mis datos serán resguardados de acuerdo al Aviso de Privacidad Integral de la Universidad Autónoma de Querétaro y podrán ser compartidos única y exclusivamente con las autoridades de salud competentes.
- Las instituciones de salud podrán ponerse en contacto conmigo para dar seguimiento epidemiológico.

¿Qué significa el resultado?

Si el resultado es positivo (+) indica que estuve expuesto(a) a este virus en algún momento y soy portador(a) de éste, por lo que represento un riesgo de contagio para toda aquella persona que tenga contacto conmigo.

Si el resultado es negativo (-) indica que al momento de la toma de muestra yo no era portador(a) del virus, pero éste resultado no implica que no lo haya tenido y me encuentre recuperado(a); o bien, que no pueda llegar a contagiarme del virus en un futuro, por lo que debo acatar las medidas de prevención y recomendaciones pertinentes.

En caso de dudas posteriores: comunicarse con el MIM. David Gustavo García Gutiérrez, Responsable de la Unidad de Diagnóstico Molecular, a cargo de la Facultad de Química de la Universidad Autónoma de Querétaro al correo [udm@uaq.mx](mailto:udm@uaq.mx) o al teléfono 442 192 1200 Ext. 5517.



## Anexo 2

### Formulario epidemiológico

No. de pregunta	Solicitud de prueba PCR diagnóstica para COVID-19
	<b>Datos personales del paciente</b>
1	Dirección de correo electrónico
2	Apellido paterno
3	Apellido materno
4	Nombre (s)
5	CURP
6	Número de Seguro Social
7	Fecha de nacimiento
8	Entidad de nacimiento
9	Edad
10	Teléfono fijo
11	Celular
12	Domicilio de residencia
13	Municipio de residencia
14	Estado de residencia
15	Código postal
16	Nacionalidad
17	Ocupación
18	Sexo
19	¿Está usted en periodo de embarazo actualmente?
20	¿Cuántos meses de embarazo tiene?
21	En caso de no estar embarazada actualmente ¿ha dado a luz o tenido un aborto en las últimas 8 semanas?
22	¿Hace cuántos días dió a luz o abortó?
	<b>Comunidades indígenas</b>
23	¿Se reconoce como integrante de una comunidad indígena?
24	¿A qué comunidad indígena pertenece?
25	¿Habla alguna lengua indígena?
26	¿Cuál lengua indígena habla?

27	¿Es migrante?
	<b>Viajes en el extranjero</b>
28	¿Ha estado en el extranjero en los últimos 14 días?
	<b>Comunidad UAQ</b>
29	¿Es usted miembro de la comunidad UAQ o familiar de uno de ellos?
30	Indique el grupo al que pertenece
	<b>Estudiantes UAQ</b>
31	Número de expediente
32	Facultad
33	Sube un escaneo o fotografía legible de una comprobante de inscripción actual
	<b>Trabajadores UAQ</b>
34	Clave de trabajador
35	Adscripción o centro de trabajo
36	Sube un escaneo o fotografía legible de una comprobante de trabajador UAQ actual
	<b>Familiar de trabajador</b>
37	Parentesco del paciente con el trabajador
38	Indique la clave de trabajador de su familiar
39	Indique la adscripción de su familiar
40	Suba un escaneo o fotografía legible de un comprobante de trabajador UAQ actual de su familiar
	<b>Historial de salud del paciente</b>
41	¿Ha tenido fiebre en los últimos 14 días?
42	Dolor de cabeza, ¿desde hace cuántos días?
43	Irritabilidad, ¿desde hace cuántos días?
44	Tos seca, ¿desde hace cuántos días?

45	Picor de ojos, enrojecimiento u ojos llorosos, ¿desde hace cuántos días?
46	Dificultad para respirar, ¿desde hace cuántos días?
47	Cuerpo cortado, ¿desde hace cuántos días?
48	Convulsiones, ¿desde hace cuántos días?
49	Escurrecimiento nasal, ¿desde hace cuántos días?
50	Dolor muscular, ¿desde hace cuántos días?
51	Dificultad para tragar, ¿desde hace cuántos días?
52	Fatiga, ¿desde hace cuántos días?
53	Dolor de garganta, ¿desde hace cuántos días?
54	Dolor abdominal, ¿desde hace cuántos días?
55	Dolor torácico, ¿desde hace cuántos días?
56	Diarrea, ¿desde hace cuántos días?
57	Náuseas, ¿desde hace cuántos días?
58	Vómito, ¿desde hace cuántos días?
59	Dolor de articulaciones, ¿desde hace cuántos días?
60	Cianosis (coloración azul/morada en labios, boca, rostro, cabeza o extremidades) ¿desde hace cuántos días?
61	Ha tomado algún medicamento
62	Indique los medicamentos, la fecha de inicio de tratamiento así como la frecuencia en que los ha tomado.
63	¿Ha recibido tratamiento antiviral en los últimos 14 días?
64	Fecha de inicio del tratamiento antiviral
65	Seleccione el antiviral
66	¿Ha recibido tratamiento antipirético o analgésico?
67	Indique la fecha de inicio del tratamiento antipirético o analgésico

68	Seleccione el antipirético/analgésico que ha tomado.
69	¿Ha recibido tratamiento antibiótico?
70	Fecha de inicio del antibiótico
71	Seleccione el antibiótico
72	¿Ha tenido contacto con alguna persona con síntomas de enfermedad respiratoria en los últimos 14 días?
73	¿Ha tenido contacto con alguna persona sospechosa de COVID-19 en los últimos 14 días?
74	¿Ha tenido contacto con alguna persona confirmada por laboratorio de COVID-19 en los últimos 14 días?
75	¿Tuvo contacto con otras personas o familiares que hayan viajado a algún país con transmisión local comunitaria? (Hasta 14 días previos al inicio de los síntomas, en caso de tenerlos)
76	¿Cuál fue el lugar/medio de contacto con la persona?
77	¿Recibió la vacuna de la influenza en el último año?
78	Fecha aproximada de vacunación
79	¿Recibió la vacuna contra COVID-19?
80	Fecha aproximada de vacunación
81	¿Ha tenido contacto con animales?
82	¿Qué tipo de contacto tuvo?
83	¿Visitó algún mercado donde hubiera venta de animales? En caso afirmativo, indique el lugar exacto así como la fecha de visita. En caso negativo, indique solo la palabra "NO"
84	Indique su estatura en CENTÍMETROS
85	Indique su peso en kilogramos
86	¿Qué discapacidad padece?
87	Entidad de nacimiento

88	De las siguientes enfermedades crónicas, selecciona las que padezca, si no se encuentra enlistado su padecimiento puede agregarlo en el apartado "Otros". En caso de no padecer ninguna enfermedad de este tipo, seleccione la opción "NINGUNA"
	<b>Información de contacto</b>
89	Por favor indique los siguientes datos de las personas con quien mantiene contacto en párrafo y separados por comas: Nombre completo, sexo, edad, tipo de contacto (intradomiciliario o extradomiciliario), correo electrónico e indique si presenta signos y síntomas de COVID-19 como los enlistados anteriormente.
	<b>Orden médica o recomendación para realizarse el estudio</b>
90	¿Cuenta con una orden médica para realizarse la prueba?
	<b>Consentimiento informado</b>
91	Una vez leído lo anterior AUTORIZO Y DOY MI CONSENTIMIENTO PARA LA TOMA DE MUESTRA
92	Nombre completo del paciente; o del padre/ tutor para el caso en que el paciente sea menor de edad.
93	Centro Universitario, Querétaro, Qro. con fecha