

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA ANTONIO NARRO

DIVISIÓN DE INGENIERÍA



Factores de mortalidad en el padecimiento por SARS-CoV-2 en el estado de Veracruz
durante la pandemia 2020-2021

Por:

JAIRO FABIÁN MARCOS DURÁN

TESIS

Presentada como requisito parcial para obtener el título de:

INGENIERO EN BIOTECNOLOGÍA

Buenavista, Saltillo, Coahuila, México

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA ANTONIO NARRO
DIVISIÓN DE INGENIERÍA

Factores de mortalidad en el padecimiento por SARS-CoV-2 en el estado de Veracruz
durante la pandemia 2020-2021

Por:

JAIRO FABIÁN MARCOS DURÁN

TESIS

Que somete a la consideración del H. Jurado Examinador como requisito parcial para
obtener el título de:

INGENIERO EN BIOTECNOLOGÍA

Aprobada por:

M.V. Silvia Patricia Acuña Álvarez

Presidente

Dr. Miguel Ángel Pérez Rodríguez

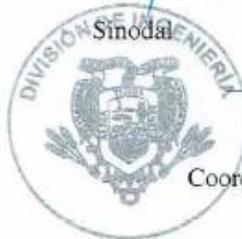
Secretario

Dra. Rosalinda Mendoza Villarreal

Sinodal

Dra. Silvia Yudith Martínez Amador

Sinodal



M.C. Sergio Sánchez Martínez

Coordinador de la División de Ingeniería

Buenavista, Saltillo, Coahuila, México

Noviembre, 2024

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA ANTONIO NARRO
DIVISIÓN DE INGENIERÍA

Factores de mortalidad en el padecimiento por SARS-CoV-2 en el estado de Veracruz
durante la pandemia 2020-2021

Por:

JAIRO FABIÁN MARCOS DURÁN

TESIS

Presentada como requisito parcial para obtener el título de:

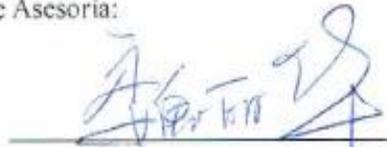
INGENIERO EN BIOTECNOLOGÍA

Aprobada por el Comité de Asesoría:



Dr. Miguel Ángel Pérez Rodríguez

Asesor Principal Interno



Dra. Lihua Wei

Asesor Principal Externo



Dra. Rosalinda Mendoza Villarreal

Co-Asesor



Dra. Silvia Yudith Martínez Amador

Co-Asesor

Buenvista, Saltillo, Coahuila, México

Noviembre, 2024

DERECHOS DE AUTOR Y DECLARACIÓN DE NO PLAGIO

Todo material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor de los Estados Unidos Mexicanos, y pertenece al autor principal quien es el responsable directo y jura bajo protesta de decir verdad que no se incurrió en plagio o conducta académica incorrecta en los siguientes aspectos:

Reproducción de fragmentos o textos sin citar la fuente o autor original (corta y pega); reproducir un texto propio publicado anteriormente sin hacer referencia al documento original (auto plagio); comprar, robar o pedir prestados los datos o la tesis para presentarla como propia; omitir referencias bibliográficas o citar textualmente sin usar comillas; utilizar ideas o razonamientos de un autor sin citarlo; utilizar material digital como imágenes, videos, ilustraciones, gráficas, mapas o datos sin citar al autor original y/o fuente. Así mismo tengo conocimiento de que cualquier uso distinto de estos materiales como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Por lo anterior nos responsabilizamos de las consecuencias de cualquier tipo de plagio en caso de existir y declaramos que este trabajo no ha sido previamente presentado en ninguna otra institución educativa, organización, medio público o privado.

Atentamente

Alma Terra Mater



Jairo Fabián Marcos Durán

Autor Principal

AGRADECIMIENTOS

A mi querido Dios y al Universo por permitirme merecer todo lo que he vivido hasta ahora.

A la Universidad Autónoma Agraria Antonio Narro por ser la madre y el padre de miles de estudiantes del país. Por el cobijo que me brindó todos estos años, gracias mi Alma Terra Mater.

A mis asesores la Dra. Lihua Wei y el Dr. Miguel Ángel Pérez Rodríguez por brindarme un espacio en el laboratorio de genetistas moleculares y por el tiempo que se han tomado en enseñarme lo importante que es la ciencia y la investigación.

A mis padres Emilia Salomé Durán Sánchez y Fabián Marcos Cruz por todo el sacrificio y confianza que pusieron en mí, por sus desvelos, por sus consejos, por los regaños y por todo lo que llevó a que su hijo pudiera lograr sus objetivos, solo puedo decir, gracias.

A mi único y amado hermano Leonardo gracias por enseñarme a no rendirme ante la adversidad, por forjar en mí un carácter estricto, por ser mi compañero de vida y en especial gracias por enseñarme a ser fuerte como un león.

A mis amigos de la UAAAN Abigail Castañeda, Iván Leyva, Alejandro Páez, José Rodríguez, Sergio González y Alberto Hernández porque su compañía fue buena, gracias chicos.

A mis amigos del IBT UNAM Yitzel, Cristina, Xiomara, Ale y Víctor, por enseñarme la importancia del estudio y tener un equilibrio en mi vida de estudiante, gracias por su apoyo cada que lo necesité.

Al equipo de futbol americano UAAAN por enseñarme la disciplina necesaria para salir adelante y forjar en mí la garra y la lealtad para defender el jersey. Porque somos buitres de la Narro y venimos de Buena Vista ¡Una vez buitres siempre buitres!

A Karla Jurado Badillo por ser un brazo más de cual pude sostenerme, porque gracias a ti pude ser fuerte en todas las circunstancias difíciles que pude vivir en la Universidad, siempre serás mi amiga de aventuras, travesuras y momentos de locura, gracias Karlangas, te quiero mucho.

A Valeria Guadalupe Vizcarra Manríquez Por todos los consejos que pudiste darme, por tus regañones y preocupaciones, por estar siempre atenta y porque siempre me enseñaste a ser la persona más responsable, te quiero amiga.

A Ismael Cavazos Duron por tu buen carisma, humildad y ejemplo de vida. Gracias por enseñarme a tomar el lado bueno de las cosas, personas como tú queremos en este mundo.

A Santiago Alonso Gaytan Sánchez por ser enseñarme que el camino para llegar a la meta no necesariamente tiene que ser estresante, sino divertido. Tu forma de ver las cosas siempre fue un ejemplo para mí, gracias Santi.

A Juan Feliciano Gonzales Rama por ser el mejor roomie, siempre fuiste un buen compañero de salón y del módulo 3, gracias por tu ejemplo para ser consistente y responsable.

A Itzel Alejandra Morales Luna por tu confianza y tu manera de transmitir el cariño, por los bonitos momentos que pasamos, los desvelos y por todo el apoyo que siempre me brindó tu familia, te quiero amiga.

A la ciudad de Saltillo por ser tan acogedora, pero a la vez tan nostálgica. Por darme la oportunidad de conocer gente maravillosa, gracias.

DEDICATORIA

Para Emilia Salomé Durán Sánchez porque gracias a ti conocí el significado de la lealtad, por transmitirme desde pequeño todo tu amor, tu cariño, tu paciencia y tu fe. Esto es para ti madre mía.

Para Fabián Marcos Cruz por tu apoyo incondicional, tu sudor y esfuerzo para sacarnos adelante a tu esposa e hijos, espero poder ser un orgullo para ti. Te lo dedico con cariño.

Para Leonardo Alfonso Marcos Durán Por ser mi compañero de vida, un sostén y por ser duro conmigo también. Espero ser un ejemplo para ti, que este logro sea una manera de decirte que todo en esta vida es posible.

A todos mis seres queridos, abuelos, tíos, primos, etc. Siéntanse orgullosos de este logro, este triunfo también es de ustedes, que todo el sacrificio que hicimos sea vea reflejado en este trabajo que con mucho cariño presento.

“Solo hay una guerra que puede permitirse la especie humana: la guerra contra su propia extinción.”

Isaac Asimov

ÍNDICE DE CONTENIDO

| | |
|---|------------|
| AGRADECIMIENTOS..... | V |
| DEDICATORIA..... | VII |
| ÍNDICE DE FIGURAS | XI |
| ÍNDICE DE TABLAS | XII |
| Resumen | 1 |
| 1.- Introducción..... | 3 |
| 2.- Objetivos | 4 |
| 2.1 Objetivo general..... | 4 |
| 2.2 Objetivos específicos | 4 |
| 3.- Revisión de literatura..... | 5 |
| 3.1 Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)..... | 5 |
| 3.1.1 Estructura general del SARS-CoV-2..... | 5 |
| 3.1.2 Estructura Genética de SARS-CoV-2..... | 6 |
| 3.2 Enfermedad del Coronavirus COVID-19..... | 6 |
| 3.2.1 Patogénesis..... | 7 |
| 3.2.2 Factores de riesgo | 7 |
| 3.2.2.1 Complicaciones | 12 |
| 3.3 Diagnostico..... | 12 |
| 3.3.1 Técnica de detección por RT-qPCR para SARS-CoV-2..... | 13 |
| 3.3.2 Método de la RT-qPCR..... | 13 |
| 3.3.3 Cebadores | 13 |
| 3.3.4 Interpretación de resultados | 14 |
| 3.3.5 Kits comerciales..... | 15 |
| 3.3.6 Prueba diagnóstica rápida por antígeno (Ag-PDR) para SARS-CoV-2..... | 15 |
| 3.3.7 Métodos Ag-PDR para SARS-CoV-2..... | 16 |
| 3.3.8 Interpretación de resultados..... | 16 |
| 3.3.9 Proteínas importantes del SARS-CoV-2 para su detección..... | 17 |

| | | |
|---------|---|----|
| 3.4 | Análisis estadístico de supervivencia | 18 |
| 3.4.1 | Prueba de rango logarítmico | 18 |
| 3.4.2 | Estimador de Kaplan Meier (Probabilidad de supervivencia). | 20 |
| 3.4.3 | Índice de riesgo | 21 |
| 3.4.3.1 | Análisis de regresión de Cox | 21 |
| 4.- | Materiales y métodos | 23 |
| 4.1 | Determinación de COVID-19 | 23 |
| 4.2 | Descarga de la base de datos. | 23 |
| 4.2.1. | Clasificación de casos confirmados. | 25 |
| 4.3. | Análisis estadístico. | 26 |
| 4.3.1 | Descripción de datos. | 27 |
| 4.3.2 | Prueba de rango logarítmico. | 27 |
| 4.3.3 | Prueba de Kaplan Meier (Probabilidad de supervivencia). | 27 |
| 4.3.4 | Índice de riesgo. | 28 |
| 5.- | Resultados | 29 |
| 5.1 | Análisis general | 29 |
| 5.2 | Probabilidad general de supervivencia. | 30 |
| 5.3 | Probabilidad de supervivencia en ambos sexos. | 31 |
| 5.4 | Probabilidad de supervivencia en neumonía. | 33 |
| 5.5 | Probabilidad de supervivencia en obesidad. | 34 |
| 5.6 | Probabilidad de supervivencia en diabetes. | 36 |
| 5.7 | Probabilidad de supervivencia en insuficiencia renal crónica. | 37 |
| 5.8 | Probabilidad de supervivencia en hipertensión. | 39 |
| 5.9 | Probabilidad de supervivencia en enfermedad cardiovascular. | 41 |
| 5.10 | Probabilidad de supervivencia en EPOC. | 42 |
| 5.11 | Análisis de riesgo. | 44 |
| 6.- | Discusión | 46 |
| 7.- | Conclusiones | 49 |
| 8.- | Información complementaria. | 50 |
| 8.1 | Listado de pruebas moleculares por RT-PCR para SARS-CoV-2. | 50 |

| | |
|---|-----------|
| 8.2 Listado de pruebas de antígenos para SARS-CoV-2 durante la contingencia de COVID-19 en México..... | 51 |
| 9.- Referencias bibliográficas..... | 53 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1. Forma y estructura del virión de SARS-CoV-2..... | 5 |
| Figura. 2 Organización genética de SARS-CoV-2..... | 6 |
| Figura 3. Interpretación de resultados Ag-PD, Roche Diagnostics (2021)..... | 17 |
| Figura 4. Estimación general de supervivencia. | 31 |
| Figura 5. Estimación de supervivencia en ambos sexos. | 33 |
| Figura 6. Estimación de supervivencia en neumonía | 34 |
| Figura 7. Estimación de supervivencia en obesidad..... | 36 |
| Figura 8. Estimación de supervivencia en diabetes. | 37 |
| Figura 9. Estimación de supervivencia en insuficiencia renal crónica. | 39 |
| Figura 10. Estimación de supervivencia en hipertensión..... | 41 |
| Figura 11. Estimación de supervivencia en enfermedad cardiovascular. | 42 |
| Figura 12. Estimación de supervivencia en enfermedad pulmonar obstructiva crónica..... | 44 |

ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|---|----|
| Tabla 1. Los antagonistas de los receptores de angiotensina II. | 10 |
| Tabla 2. Cebadores para la detección de genes del SARS-CoV-2. | 14 |
| Tabla 3. Guía de interpretación de las pruebas de diagnóstico molecular (RT-PCR). | 14 |
| Tabla 4. SARS-COV-2 Neo Assay Kit Instructions for use (Protocol Sheet) – QIAGEN, (2022). | 15 |
| Tabla 5. Variables descargadas de la base de datos del gobierno de México. | 24 |
| Tabla 6. Variables añadidas para determinar pacientes sobrevivientes y no sobrevivientes. | 24 |
| Tabla 7. Descripción de variable “CLASIFICACIÓN FINAL”. | 25 |
| Tabla 8. Tasa general del índice de mortalidad en el estado de Veracruz 2020-2021..... | 30 |
| Tabla 9. Número de eventos y pacientes en riesgo referentes a la probabilidad general de supervivencia. | 31 |
| Tabla 10. Número de eventos y pacientes en riesgo referentes a ambos sexos..... | 32 |
| Tabla 11. Número de eventos y pacientes en riesgo referentes a neumonía. | 33 |
| Tabla 12. Número de eventos y pacientes en riesgo referentes a obesidad..... | 35 |
| Tabla 13. Número de eventos y pacientes en riesgo referentes a diabetes..... | 37 |
| Tabla 14. Número de eventos y pacientes en riesgo referentes a insuficiencia renal crónica. | 38 |
| Tabla 15. Número de eventos y pacientes en riesgos referentes a hipertensión..... | 40 |
| Tabla 16. Número de eventos y pacientes en riesgo referentes a enfermedad cardiovascular. | 41 |
| Tabla 17. Número de eventos y pacientes en riesgo referentes a enfermedad pulmonar obstructiva crónica. | 43 |
| Tabla 18. Análisis de riesgo. | 45 |

Resumen

La pandemia 2020-2021 por SARS-CoV-2 ha tenido un gran impacto en el mundo. Principalmente, es sabido que la presencia de factores de riesgo provoca una mayor gravedad y por consecuencia la muerte a los pacientes que infectaron y presentaron COVID-19. Es por esto, que se hizo un estudio en el estado de Veracruz, México con el fin de observar qué factores de riesgo fueron más significativos. Resultando complicaciones como Neumonía; comorbilidades, incluso el sexo, los cuales fueron considerados como factores de riesgo por tener datos significantes. En este estudio se analizaron los datos brindados por la Secretaría de Salud, se incluyeron 28,131 pacientes diagnosticados por COVID-19 de 0-90 años de edad. Estos datos se interpretaron con ayuda de pruebas de rango logarítmico, graficas de supervivencia, entre otras, con el fin de estudiar las curvas de supervivencia, tasa de letalidad, análisis de riesgo, asociadas a cada factor de riesgo ($p \leq 0.05$).

La tasa de letalidad general fue del 18.68%, sin embargo, fue mayor en hombres (21%) que en mujeres (15.4%). Las comorbilidades con tasa de letalidad mayor que la general fueron neumonía (50.2%), insuficiencia renal crónica (49.2%), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (47%), enfermedad cardiovascular (41.1%), hipertensión (35.3%), diabetes (37.7%), obesidad (23.8%).

En general, de 28,131 pacientes hubo 5, 256 eventos. También se observó que el rango de edad donde se presentaron más eventos fue entre 60-69 años con 1,576 eventos. En la década de 80-90 años se presentó una mayor probabilidad de morir pues, de 920 pacientes 565 pacientes murieron con tasa de letalidad de más del 60%. Esta década fue las más perjudicial en casi todos los factores de riesgo individualmente. Lo cual se relaciona con el sistema inmune en personas de la tercera edad.

En presencia de neumonía la caída de la curva de supervivencia iniciaba 10 años antes y alcanzó el 50% probabilidad de supervivencia a los 69 años comparado con los 77 años cuando no se padecía. En presencia de diabetes la diferencia fue menor, la probabilidad del 50% de supervivencia se presentó a los 72 años y a los 74 sin la comorbilidad. En presencia de insuficiencia renal crónica la probabilidad del 50% de supervivencia fue a los 69 años y 73 en ausencia de la comorbilidad. En el caso de obesidad, la caída de la curva de sobrevivencia iniciaba a los 50 años a diferencia de los pacientes sin obesidad donde ocurría

a los 57 años. La probabilidad del 50% de supervivencia fue a los 68 años, y a los 74 en el caso de personas sin obesidad.

Del mismo modo y de acuerdo con el sexo la probabilidad de supervivencia comparada pacientes del sexo masculino y femenino, siendo los hombres los más afectados con una edad media de supervivencia de 72 y 74 años respectivamente. observando que a partir de los 41 años comienza la diferencia entre el deceso de hombres y mujeres.

En su mayoría, la muerte de las personas en la pandemia 2020-2021 fue la consecuencia de tener estos factores de riesgo en el estado mencionado, sin mencionar que hubo pacientes con más de un factor de riesgo asociado, lo cual aumentaba más las probabilidades de morir.

Palabras clave: comorbilidad, factor de riesgo, COVID-19, curva de supervivencia, tasa de letalidad.

1.- Introducción

La pandemia de COVID-19, causada por SARS-CoV-2, desde su aparición en el 2020 ha tenido un alto impacto profundo y duradero en la salud global de las personas. Por ende, esta crisis enfocada a la salud ha tenido un gran interés en el estudio de comprender la importancia algunos factores de riesgo asociados que afectan la gravedad de la infección y, en consecuencia, la tasa de mortalidad. Incluso, diversos estudios ya han demostrado que ciertos factores como comorbilidades preexistentes, desempeñan un papel significativo en la respuesta del organismo al virus.

El objetivo de este estudio es identificar y analizar los factores de riesgo más significativos asociados con la mortalidad por COVID-19 en Veracruz. Para ello, se llevará a cabo un análisis exhaustivo de los datos proporcionados por la Dirección General de Epidemiología de la secretaria de salud del Gobierno Federal de México (<https://www.gob.mx/salud/documentos/datos-abiertos-bases-historicas-direccion-general-de-epidemiologia>) utilizando técnicas estadísticas avanzadas como pruebas de rango logarítmico y análisis de curvas de supervivencia.

En el estado de Veracruz, México, la variabilidad en la severidad de los casos de COVID-19 y la mortalidad asociada ha indagado en la necesidad de un análisis más detallado de los factores de riesgo que contribuyen a los siguientes resultados. Sin embargo, existe una necesidad de evaluar de manera precisa y regional estos factores pues, los hallazgos de esta investigación no solo contribuirán al conocimiento académico sobre los factores de riesgo en el contexto de COVID-19, sino que también ofrecerá recomendaciones prácticas para mejorar las estrategias de prevención y tratamiento, así como intervenciones clínicas en Veracruz.

2.- Objetivos

2.1 Objetivo general

- Identificar los factores de riesgo asociados con la mortalidad en pacientes con COVID-19 en el estado de Veracruz.

2.2 Objetivos específicos

- Analizar los factores de riesgo utilizando graficas de supervivencia y prueba de rango logarítmico.
- Determinar la tasa de letalidad de factores asociados a COVID-19.

3.- Revisión de literatura

3.1 Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus 2 (SARS-CoV-2).

Los CoV se pueden encontrar en humanos y en muchas especies animales diferentes. Se clasifican en la subfamilia Orthocoronaviridae (orden: Nidovirales, subordinación: Coronidovirineae, familia: Coronaviridae) (Ludwig & Zarbock, 2020).

Los CoV son virus envueltos con una membrana lipídica derivada de la célula huésped, en la que están incrustadas proteínas de la superficie viral. Las proteínas que sobresalen de la membrana viral (especialmente la proteína de pico [S]) dan a estos patógenos su característica apariencia de halo bajo el microscopio electrónico, lo que ha dado lugar al nombre de corona (Ludwig & Zarbock, 2020).

Todos los CoV tienen en común que su genoma está en forma de ácido ribonucleico (ARN) monocatenario con polaridad positiva, lo que significa que la secuencia de bases del ARN está en la orientación 5'→3' y corresponde al ARN mensajero posterior (Ludwig & Zarbock, 2020).

3.1.1 Estructura general del SARS-CoV-2

Partícula vírica de SARS-CoV-2 que posee una nucleocápside compuesta por RNA genómico asociado a la proteína (N), cubierto por una envoltura externa de proteínas estructurales principales (S), (M) y (E) y proteínas accesorias como (HE) (Adaptado de Yuefei et al.).

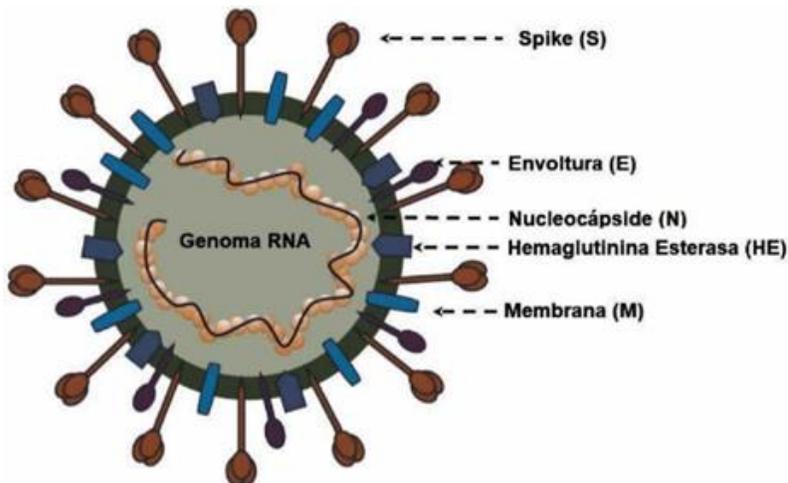


Figura 1. Forma y estructura del virión de SARS-CoV-2.

3.1.2 Estructura Genética de SARS-CoV-2

El genoma de SARS-CoV-2 está formado por una única cadena de ARN monocatenario de polaridad positiva (+ssRNA) de aproximadamente 30.000 pares de bases. Esta cadena de ARN se asemeja estructuralmente a un ARN mensajero (ARNm) de células eucarióticas, ya que, presenta un capuchón metilado (cap) en el extremo 5' y una cola poliadenilada (poli-A) en el extremo 3', lo que le da un gran parecido a los ARNm de la célula huésped. Sin embargo, a diferencia de los ARNm eucarióticos, este genoma viral contiene al menos seis marcos abiertos de lectura (ORF) (Mousavizadeh & Ghasemi; Ali et al.; Li et al., 2020).

Hacia el extremo 5', se codifica el gen de la replicasa viral por medio de ORF 1a y ORF 1b para la traducción de las poliproteínas pp1a y pp1ab. Hacia el extremo 3', se codifican los genes de las 4 proteínas estructurales principales (S), (M), (E) y (N) y las de las proteínas accesorias, como se muestra en la siguiente imagen (Sin-Yee et al.).



Figura. 2 Organización genética de SARS-CoV-2.

3.2 Enfermedad del Coronavirus COVID-19.

A finales de diciembre de 2019, China informó sobre la creciente incidencia de neumonía en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei. En enero de 2020, se identificó como causa un nuevo β -CoV. Cuando el virus se aisló por primera vez de casos de neumonía en Wuhan, China, en diciembre de 2019, se le denominó nuevo coronavirus 2019 (2019-nCoV). A medida que se dispuso de más información y análisis genéticos, el Comité Internacional de Taxonomía de Virus le dio al virus el nombre oficial de SARS-CoV-2, mientras que la OMS nombró a la enfermedad causada por el virus, COVID-19 (Ludwig & Zarbock, 2020).

Luego de la detección del primer brote en China, y a pesar de las medidas preventivas radicales tomadas por ese país, y paulatinamente por otros países de todo el mundo, el virus se ha propagado en los distintos continentes, (Bedford et al., 2020; WHO, 2020). Si bien, la enfermedad no tiene altas tasas de letalidad por sí misma, las elevadas tasas de contagio provocan que haya gran número de infectados simultáneos, muchos de ellos son pacientes

frágiles por edad avanzada y comorbilidades, lo que empeora el pronóstico de la enfermedad y complica la situación incluso de países de ingresos altos, como Italia y España, con economías y sistemas de salud fuertemente abatidos por la pandemia (Lazzeriniet al., 2020).

3.2.1 Patogénesis

La patogénesis de COVID-19 comienza cuando el virus, por medio de la glicoproteína S, se adhiere al receptor celular ACE2 y luego se fusiona con la membrana de la célula epitelial respiratoria, ingresando a la misma por endocitosis. Al ingresar al citoplasma de la célula, empieza su proceso de replicación, que termina cuando los viriones pueden liberarse por citólisis. Desde el primer contacto, se desencadena una respuesta inmune, que se puede dividir en dos fases principales (Shi et al., 2020).

La primera fase se desarrolla durante el periodo de incubación, que suele ser de 1 a 14 días (promedio 5 días) y en las primeras etapas del periodo sintomático. Durante esta fase es imperativo que se desarrolle una respuesta inmune adaptativa eficaz para la eliminación del virus, con el fin de evitar que se presenten las formas graves (Peralta et al., 2020).

Uno de los factores que se ha identificado para determinar una buena respuesta inmunitaria es la susceptibilidad del huésped, la cual depende de los alotipos de los antígenos leucocitarios humanos (HLA), que han demostrado tener diferente especificidad de unión en cada individuo (Shi et al., 2020; Yang & Wang, 2020).

En la segunda fase de la respuesta inmune, la respuesta celular aumenta considerablemente, causando lesiones graves que pueden contribuir a la muerte del paciente. Se ha detectado que los linfocitos T CD4+ y CD8+ se encuentran en estado de hiperactividad, manifestado con altas expresiones de Th17 y concentraciones elevadas de gránulos citotóxicos, aunque en esta fase es común la linfopenia. El síndrome de liberación de citoquinas ha sido un hallazgo frecuente en pacientes con manifestaciones severas, mediado por leucocitos (excepto los linfocitos T), caracterizado por expresión aumentada de IL-1, IL-6 y varios factores de crecimiento (Shi et al., 2020; Xu et al., 2020).

3.2.2 Factores de riesgo

Para este trabajo se entiende como factor de riesgo a las condiciones, conductas o estilos de vida que aumenten la probabilidad de desarrollar una enfermedad, como es el caso de COVID-19. Por lo tanto, se considera la existencia de factores de riesgo (EPOC, diabetes,

obesidad, etc.) responsables sufrir un cuadro clínico grave o la muerte de pacientes que hayan contraído el SARS-Co-V-2.

Recientemente, se ha identificado una metalopeptidasa denominada enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) como el receptor funcional del SARS-CoV. Aunque se sabe que el ARNm de ACE2 está presente en prácticamente todos los órganos, su expresión proteica se desconoce en gran medida (Hamming et al., 2004).

Edad

El SARS-CoV-2 puede infectar a personas de todas las edades, aunque las personas mayores y aquellas con afecciones médicas preexistentes (como asma, diabetes y enfermedades cardíacas) parecen ser más vulnerables a enfermarse seriamente con el virus, reportándose así una tasa de mortalidad mayor al 8% en personas mayores a 70 años. La mayoría de los pacientes fallecidos tenían una edad promedio de 56 años, y en gran parte padecían enfermedades (cardíacas, accidente cerebrovascular, diabetes, etc.) que pudieron haberlos hecho más vulnerables al virus (Vega Rivero et al., 2020).

Sexo

Aunque la morbilidad y la mortalidad por la COVID es variable para ambos sexos, existen estudios recientes en donde se llega a mencionar que los hombres tienen un riesgo significativamente mayor de enfermedad grave y muerte en relación con las mujeres. Por lo tanto, este sería un factor de riesgo de enfermedad grave. Así mismo existen estudios de Zheng y col. En donde se menciona que, existió una significancia aún mayor en el grupo de enfermedad crítica y de muerte en comparación con el grupo de enfermedad no grave (Suárez & Perera, 2020).

La mayor severidad y más alta letalidad de la COVID-19 en los hombres se atribuye a la presencia de una mayor carga viral e infiltración de neutrófilos en el pulmón, así como a la presencia de niveles circulantes más elevados de receptores (ACE2) que induce la falla orgánica pulmonar. La menor susceptibilidad de las mujeres se atribuye a que en el cromosoma X se encuentra una elevada concentración de genes relacionados con la

inmunidad que facilitan la rápida eliminación de los patógenos (Moreno-Tetlacuilo & Gutiérrez, 2020).

Diabetes

La diabetes es una enfermedad inflamatoria crónica que se puede caracterizar por presentar múltiples anomalías metabólicas que pueden afectar la respuesta a patógenos (Hussain et al., 2020). Es sabido que la diabetes es una de las comorbilidades más frecuentes en pacientes que presenten la COVID-19 (Li et al., 2020). Y sean la causa en su mayoría, de mortalidad en todo el mundo. Es importante recalcar que el SARS-CoV-2 afecta directamente al páncreas, empeorando así la hiperglucemia o también la aparición de diabetes transitoria (Bellido & Pérez, 2020).

Se hizo un estudio en donde se mostró que los pacientes que presentan DM2 pueden llegar a tener un mal control metabólico pues en sus vías respiratorias existen un nivel alto de glucosa y esto provoca que existan una mayor infección en las células y replicación de virus de influenza (Tejada et al., 2021).

En un reciente estudio se demostró que los pacientes diabéticos infectados por SARS-CoV-2 tienen un mayor riesgo de ser ingresados a la UCI y esto tenga un alto riesgo de morir (Roncon et al., 2020).

Hipertensión arterial

Como ya se mencionó la infección por SARS-CoV-2 utiliza la proteína que se encuentra en la superficie celular, llamada enzima convertidora de angiotensina (ECA) como factor receptor, que es clave para el complejo sistema que regula y utiliza la presión arterial. Por lo tanto, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) aumenta después del tratamiento con inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II). Se ha generalizado la idea de que el tratamiento con un bloqueador del sistema renina-angiotensina puede aumentar el riesgo de infección por MERS-CoV grave y mortal (Ramón Salvador, 2021).

Los ARA II pertenecen a dos grupos químicos y se muestran a continuación (Garay et al., 2017).

Tabla 1. Los antagonistas de los receptores de angiotensina II.

| | |
|-----------------------------|---|
| Bifeniltetrazoles | losartán, valsartán, irbesartán, olmesartán, candesartán. |
| No bifeniltetrazoles | eprosartán, telmisartán. |

Obesidad

La obesidad es un de las morbilidades junto con la diabetes con mayor número de pacientes infectados por COVID-19 y se menciona que los pacientes con obesidad tienden a sufrir una infección más grave por coronavirus en comparación con los que no sufren obesidad. Del mismo modo se muestra en un estudio que existe un mayor número de personas con ingreso hospitalario y a UCI en pacientes menores de 60 años (Petrova et al., 2020).

Uno de los tantos mecanismos que afectan a los pacientes con obesidad infectados por SARS-CoV-2 es la inflamación crónica originada por el exceso adiposo. El tejido adiposo puede funcionar como un reservorio del virus, esto porque las células del tejido adiposo tienen la presencia de los ECA2 (Petrova et al., 2020).

Otro de los mecanismos que pudiesen interferir en el estado de gravedad de una infección por el virus en personas con obesidad es la deficiencia de vitamina D, lo que puede afectar en riesgos de infecciones sistémicas y que la respuesta inmune sea perjudicada (Petrova et al., 2020).

Enfermedad cardiovascular

La enfermedad cardiovascular es un conjunto de trastornos al corazón y a los vasos sanguíneos, entre ellas incluye la enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca congestiva, entre otras (Centers for Disease Control and Prevention, 2022).

Los receptores ECA2 se encuentran unidos a la membrana que tiene un papel vital en los sistemas cardiovascular e inmunológico, podríamos decir que los receptores ACE2 tienen una presencia significativa en el corazón (Turner et al., 2004). Así mismo, los síntomas de pacientes con enfermedades cardiovasculares son más graves lo que podría estar asociado

con una mayor secreción de ACE2 en estos pacientes en comparación con individuos sanos. Los niveles de ACE2 pueden aumentar mediante el uso de inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Dado que ACE2 es un receptor funcional para el SARS-CoV-2, se deben considerar cuidadosamente la seguridad y los efectos potenciales de la terapia antihipertensiva con inhibidores de la ECA o bloqueadores de los receptores de angiotensina en pacientes con COVID-19. Sigue siendo controvertido si los pacientes con COVID-19 e hipertensión que toman un inhibidor de la ECA o un bloqueador de los receptores de angiotensina deben cambiar a otro fármaco antihipertensivo y se necesitan más pruebas (Zheng et al., 2020).

Insuficiencia renal crónica

Las comorbilidades asociadas con el aumento de la mortalidad durante la COVID-19 son comunes en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) y en pacientes que reciben trasplante de riñón o se someten a terapia de reemplazo renal. Sin embargo, algunos pequeños reportes seriados de casos sugieren que la presentación clínica de los pacientes con IRC puede ser leve, dada la hipótesis de que es consecuencia del estado inflamatorio que presentan. La insuficiencia renal crónica tiene una respuesta inmune reducida y por lo tanto un menor riesgo de tormenta celular. Sin embargo, se sabe que estos pacientes tienen un alto riesgo de desarrollar infección del tracto respiratorio superior y neumonía (Hidalgo-Blanco, 2020).

En estudios en Italia y España, casi el 28 % de los pacientes de diálisis en hospitales fallecieron con COVID-19. En estos casos se asumieron comorbilidades y factores de riesgo para estos pacientes. Este grupo de población puede tener una alta tasa de prevalencia y mortalidad por COVID-19, ya que combina el envejecimiento, la mala alimentación, las enfermedades cardiovasculares, la diabetes, las enfermedades pulmonares y un sistema inmunitario poco activo (Hidalgo-Blanco, 2020).

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

La EPOC se caracteriza por una inflamación crónica de las vías respiratorias grandes (centrales), los bronquiolos pequeños (periféricos) y la destrucción del parénquima pulmonar. La consecuencia funcional de estas anomalías es la limitación del flujo de aire espiratorio (Saetta et al., 2001).

Los pacientes con este padecimiento y que enferman de la COVID-19 tienen un alto riesgo de desarrollo de neumonía grave y peor pronóstico como causa de agudización, cursando con mayor sintomatología y mayor riesgo de coinfecciones bacterianas o fúngicas (Ramón Salvador, 2021).

Estudios mencionan que la prevalencia entre pacientes infectados es menor en comparación con personas con Diabetes o hipertensión arterial. Por otro lado, se hizo un meta análisis por (Zaho et al. 2020) realizado y determinó que el riesgo de desarrollar una enfermedad grave de COVID-19 (definida como necesidad de ingreso en cuidados intensivos/ventilación mecánica o fallecimiento) se multiplicaba por 4 (Figueira Gonçalves et al., 2020).

3.2.2.1 Complicaciones

Neumonía

La neumonía es la segunda complicación infecciosa en frecuencia en el medio hospitalario (Díaz et al., 2010) así mismo, es una infección que afecta directamente a los pulmones en los cuales se producen líquidos y/o pus.

En la pandemia COVID 19 se han confirmado altos índices de pacientes que presentan la neumonía después de infectarse por el SARS-CoV-2 (Chérrez-Ojeda et al., 2020). Existen reportes que demuestran que, en mayores de 75 años, la tasa de mortalidad por neumonía supera a las tasas de mortalidad por otras causas (enfermedad cardiovascular o cáncer) (Llanos Tejada et al., 2021).

3.3 Diagnostico

El diagnostico microbiológico de SARS-CoV-2 fue esencial para detectar la COVID-19 en México y el estado de Veracruz por tener significancia en el ámbito clínico y epidemiológico. La pandemia COVID-19 mostró complicaciones importantes por lo que, para hacer un diagnóstico correcto se tenía que optar por técnicas muy específicas con el fin de evitar falsos negativos provocados por la presencia de otros agentes infecciosos (manifestaciones clínicas similares) como virus influenza, parainfluenza, VRS, etc.

El diagnostico debía ser confiable, rápido y preciso. Entre las técnicas que se usaron para la detección del SARS-CoV-2 fueron las siguientes.

3.3.1 Técnica de detección por RT-qPCR para SARS-CoV-2.

La RT-qPCR es una técnica molecular de detección de material genómico por la amplificación de los ácidos nucleicos, esta prueba tiene más probabilidad de detectar el virus que las pruebas de antígenos.

3.3.2 Método de la RT-qPCR

Para hacer la prueba mediante RT-qPCR se toman muestras en la parte del cuerpo donde se acumulan más los virus, por ejemplo, la nariz o la garganta. Posteriormente se le aplican diversas soluciones químicas para purificar la muestra de ciertas sustancias como proteínas, grasas etc. Y solo quedarse con la muestra de ARN del virus.

En el programa de RT-qPCR se lleva a cabo un proceso de retrotranscripción donde se parte de la muestra de ARN purificada, para sintetizar una molécula de ADN complementario. La enzima retrotranscriptasa reversa es la responsable de que este proceso ocurra.

Seguido de esto, se usan secuencias cortas de ADN llamadas cebadores para detectar la parte del genoma a amplificar.

Con ayuda de un termociclador la temperatura de la muestra sube y baja repetidamente para que la enzima responsable de la replicación (Taq polimerasa) duplique de manera exponencial la secuencia de ADN que está siendo copiada (Jawerth, 2020).

3.3.3 Cebadores

En el mercado existen diferentes pruebas que utilizan gran variedad de dianas genéticas, estos son dirigidos para detectar diferentes genes pertenecientes al SARS-CoV-2, entre ellos están genes que se relacionan a la nucleocápside del virus como el gen (N), gen de la ARN polimerasa ARN-dependiente (RdRp) y el gen (E) que pertenece a la envoltura del virus. Este último es un gen que pertenece a la familia de los beta-coronavirus, SARS-CoV-2 entre ellos, lo que significa que los ensayos hechos con este gen sirven para identificar a los miembros de esta familia. Mientras que los genes N y RdRp son específicos para SARS-CoV-2 (Muñoz Gutiérrez & Gutiérrez, 2020).

Existe una gran variedad de cebadores para la detección de los genes RdRp, E y N Dependen del tipo de kit que se estén manejando, como se muestra a continuación.

Tabla 2. Cebadores para la detección de genes del SARS-CoV-2.

| Gen | Cebadores | Secuencia 5' ->3' | Kit |
|------|----------------|--------------------------------------|--|
| RdRp | RdRp-F | GTGARATGGTCATGTGTGGCGG | QIAamp viral RNA Mini (QIAGEN, Hilden, Alemania). QIAGEN GmbH, QIAGEN Strasse 1, D-40724 Hilden |
| | RdRp-R | CARATGTTAAASACACTATTAGCATA | |
| N | 2019-nCoV_N1 F | 5-GAC CCC AAA ATC AGC GAA AT-3' | GK ACCU-RIGHT SARS-COV-2 RT-PCR. GK Pharmaceuticals Contract Manufacturing Operations. |
| | 2019-nCoV_N1 R | 5-TCT GGT TAC TGC CAG TTG AAT CTG-3' | |
| E | E-F | ACAGGTACGTTAATAGTTAATAGCGT | RT-PCR SuperScript™ III One-Step con ADN polimerasa Platinum™ Taq 12574018 |
| | E-R | ACAGGTACGTTAATAGTTAATAGCGT | |

3.3.4 Interpretación de resultados

La interpretación de resultados en los laboratorios es similar la mayoría de las veces, normalmente la interpretación siempre varía por el tipo de kit que se maneja por lo que cada kit identifica ciertos genes del SARS-CoV-2, así mismo los genes que se identifican usan diferentes cebadores.

Lapi es uno de los laboratorios mexicanos que formuló una guía de interpretación de pruebas de diagnóstico molecular (RT-qPCR), se usó un kit aprobado por el inDRE (Instituto de diagnóstico y referencia epidemiológicos) de la marca Vircell, que solo identifica a los genes E y N.

La interpretación del laboratorio Lapi funciona de la siguiente manera.

Tabla 3. Guía de interpretación de las pruebas de diagnóstico molecular (RT-PCR).

| Gen N | Gen E | Interpretación | Significado |
|--------------|--------------|----------------|------------------------|
| Detectado | Detectado | Detectado | Positivo |
| Detectado | No detectado | Indeterminado | Probablemente negativo |
| No detectado | Detectado | No detectado | Negativo |
| No detectado | No detectado | No detectado | Negativo |

Los resultados arrojados por este análisis son tres. Un resultado positivo significa que se ha detectado la presencia de material genético del virus SARS-CoV-2. Un resultado negativo significa que no se ha detectado la presencia del material genético del virus SARS-CoV-2, esto no quiere decir que el paciente no esté infectado por el virus (Lapi, Salud Integral).

3.3.5 Kits comerciales

Los kits para detección de SARS-CoV-2 son la pieza fundamental para un análisis molecular que pueda comprobar la presencia de material genético en un paciente, el análisis molecular se hace con ayuda de un protocolo que viene con el kit, este protocolo contiene las normas y reglas específicas para un buen manejo de las muestras y los pasos consecutivos.

Estos kits de detección de SARS-CoV-2 contienen diferentes reactivos que ayudan a hacer la extracción, purificación y amplificación de la muestra detectable, entre ellos se muestra el siguiente.

Tabla 4. SARS-COV-2 Neo Assay Kit Instructions for use (Protocol Sheet) – QIAGEN, (2022).

| Componente | 1 reacción (20 µL) | Final de concentración |
|-------------------------------------|--------------------|------------------------|
| Mezcla maestra de ARN Viral, 4x | 5 µL | 1x |
| Mezcla de ensayo Neo SARS-CoV-2 20x | 1 µL | 1x |
| Ensayo IC de muestreo humano, 20x | 0.5 µL | 0.5x |
| Agua libre de RNAsas | Llenar a 10 µL | - |
| Muestra tampón | 10 µL | - |
| Volumen total de la reacción | 20 µL | - |

3.3.6 Prueba diagnóstica rápida por antígeno (Ag-PDR) para SARS-CoV-2

Al inicio de la pandemia las pruebas de RT-qPCR estaban limitadas y en ese momento los resultados se necesitaban de manera rápida y eficiente por lo que las pruebas de antígenos fueron más utilizadas en algunos hospitales.

Estas pruebas suelen ser rápidas y económicas, pero pueden ser menos sensibles para el SARS-CoV-2 que las pruebas de RT-qPCR, sin embargo, las pruebas de antígenos funcionan mejor cuando la persona se somete a la prueba en las primeras etapas de la infección por SARS-CoV-2 cuando la carga viral es más alta, en los primeros 5-7 días al inicio de los síntomas.

La muestra que se obtiene es del tracto respiratorio pudiendo ser exudados Nasofaríngeos o muestras Nasofaríngeas/Orofaríngeas combinadas (Roche Diagnostics, 2020).

3.3.7 Métodos Ag-PDR para SARS-CoV-2.

Generalmente, las PDR-Ag del SARS-CoV-2, se basan en un método de inmunodetección de tipo sándwich en el que emplean un formato de prueba de inmunocromatografía de flujo lateral-IFL con oro coloidal u otro colorante visible como indicador. Las PDR-Ag consisten en un cartucho de plástico en donde se encuentra el pocillo para colocar la muestra y el tampón, una tira de membrana de nitrocelulosa con una línea de prueba en la que se encuentran inmovilizados los anticuerpos específicos contra los complejos antígeno y una línea de control en la que se hayan inmovilizado los anticuerpos específicos contra los anticuerpos conjugados. En este tipo de ensayo no se amplifica el material genético por lo que la hace menos sensible (Organización Mundial de la Salud, 2020).

3.3.8 Interpretación de resultados.

Si la línea de control “C” y la línea de test “T” se observan marcadas el resultado es positivo (incluso si presenta una línea muy débil el test debe ser considerado positivo). Si solo la línea de control “C” se encuentra marcada el resultado es negativo, aunque no se descarta la posibilidad de presentar la infección. Si solo se encuentra marcada la línea de prueba “T” se indica que el resultado es inválido puede haber ocurrido que el procedimiento no fue el adecuado, muestras mal tomadas o procesadas (Roche Diagnostics, 2021).

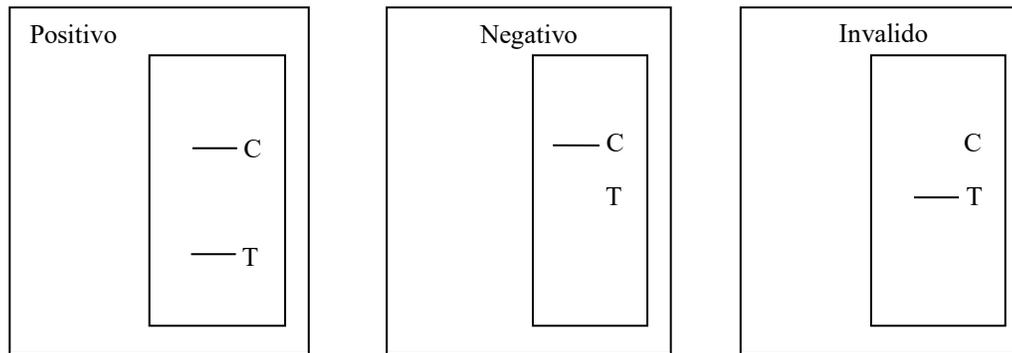


Figura 3. Interpretación de resultados Ag-PD, Roche Diagnostics (2021).

3.3.9 Proteínas importantes del SARS-CoV-2 para su detección.

Las pruebas moleculares se basan en la detección de proteínas virales específicas del SARS-CoV-2, existen una serie de proteínas no estructurales como como la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp), el ARN viral codifica 4 proteínas estructurales esenciales, a saber, la proteína de la nucleocápside (N) que rodea el genoma del ARN y 3 proteínas de membrana: la glicoproteína (S) con sus subunidades S1 o S2, la matriz (M) proteína y la proteína de la envoltura (E) (Ludwig & Zarbock, 2020).

La proteína espiga (S) es una de las principales pues interviene al inicio de la infección, ya que es la molécula que se une a los receptores moleculares de la enzima convertidora en angiotensina (ACE-2), a través de una región conocida como dominio de unión al receptor (RBD). Por esta razón es que RBD es considerado el principal antígeno blanco en el diseño y elaboración de vacunas para SARS-CoV-2 (Astuti & Ysrafil, 2020).

La proteína de nucleocápside (N) ha sido propuesta como un blanco vacunal eficiente, debido a que se observaron células T específicas contra N tanto en ratones inmunizados como en pacientes convalecientes de COVID-19 (Hong et al., 2021).

La proteína M ayuda a mantener la curvatura de la membrana y la unión con la nucleocápside, esta proteína es muy importante para la detección de SARS-CoV-2.

La proteína E juega un papel importante en el ensamblaje y la liberación del virus.

3.4 Análisis estadístico de supervivencia

El análisis de supervivencia es esencial para el estudio clínico de cohorte, las medidas de supervivencia no están limitadas a términos de vida o muerte, sino a situaciones en que se mide el tiempo en el que transcurre hasta que sucede o no el evento de interés, como puede ser el tiempo de recurrencia, tiempo que dura la eficacia de una intervención, tiempo de un aprendizaje determinado, etc. Por tanto, la supervivencia es una medida de tiempo a una respuesta, fallo, muerte, recaída o desarrollo de una determinada enfermedad o evento. El término supervivencia se debe a que en las primeras aplicaciones de este método de análisis se utilizaba como evento la muerte de un paciente (Fernández, 1995).

Existen enfermedades crónicas que pueden medirse de la misma manera, tales como el cáncer o COVID-19 en este caso. La supervivencia se mide como una probabilidad de permanecer vivo durante una determinada cantidad de tiempo. La supervivencia al año o a los 5 años son a menudo expresadas como indicadores de la severidad de una enfermedad y como pronóstico. Típicamente, el pronóstico del cáncer se valora determinando el porcentaje de pacientes que sobrevive al menos cinco años después del diagnóstico (Fernández, 1995).

La observación de los casos de los pacientes comienza a partir de que un paciente ha tenido un diagnóstico (tiempo: 0) posteriormente dicha observación continua hasta el evento (muerte) o que el seguimiento se interrumpa. Por lo tanto, cuando un paciente termina antes de que suceda el evento o antes de finalizar un periodo de observación se hablará de un caso “censurado”. Estos casos censurados suceden porque los individuos se retiran del estudio o simplemente porque deciden no participar en dicho estudio, otra de las razones es porque el paciente ha cambiado su residencia o sufrido un deceso sin ser parte de la investigación (Fernández, 1995).

3.4.1 Prueba de rango logarítmico

La prueba de rango logarítmico es una prueba estadística que sirve para comparar curvas de supervivencia, una de las características para esta prueba es que tiene en cuenta las diferencias de supervivencia entre los grupos en todos los periodos de tiempo mientras dura el seguimiento. Así mismo para probar la hipótesis nula garantizando que no haya diferencia entre las poblaciones en la probabilidad de un evento en ningún momento, esto significa que, la prueba de rango logarítmico evalúa si las tasas de ocurrencia del evento son las mismas

para los diferentes grupos a lo largo del tiempo, por otro lado, si se encuentra que las tasas son diferentes se descartaría la hipótesis nula demostrando que las poblaciones comparadas tienen diferentes probabilidades de experimentar el evento a lo largo del tiempo. Esta prueba compara en esencia el número de eventos, en este caso en cada grupo con el número de fracasos que podría esperarse de las pérdidas en los grupos combinados. Para el cálculo se disponen los datos de tal forma que se objetive en cada grupo y en cada mes (años, etc.) los pacientes en riesgo y los eventos presentados (Fernández, 1995; Bland & Altman, 2004).

Por otro lado, el valor p junto con la prueba de rango logarítmico son de mucha ayuda, este mismo ayuda a mostrar la significancia estadística al experimento (Bland & Altman, 2004). En este caso si hablamos de comorbilidades se haría una comparación entre pacientes que tengan COVID-19 con y sin enfermedades que afecten o aumenten el riesgo de evento en los pacientes. De esta manera podemos descartar el azar y poder concluir que las enfermedades o factores de riesgo son responsables de aumentar los eventos en los pacientes.

Gracias al valor p podemos establecer que si este valor de probabilidad es menor del 5% (0,05) es lo suficientemente improbable que se deba al azar o aleatoriedad como para refutar con una seguridad razonable la hipótesis nula y afirmar que la diferencia es real. Por otro lado, si es mayor al 5%, no podremos tener la certeza o la seguridad de negar que el experimento o los resultados no son obra del azar (Molina, 2017).

La prueba de rango logarítmico se basa en los mismos supuestos que la curva de supervivencia de Kaplan Meier, es decir, que la censura no está relacionada con el pronóstico, las probabilidades de supervivencia son las mismas para los sujetos reclutados al principio y al final del estudio, y los eventos ocurrieron en los momentos especificados. Las desviaciones de estos supuestos son más importantes si se cumplen de manera diferente en los grupos que se comparan, por ejemplo, si la censura es más probable en un grupo que en otro (Bland & Altman, 2004).

Es más probable que la prueba de rangos logarítmicos detecte una diferencia entre grupos cuando el riesgo de un evento es consistentemente mayor para un grupo que para otro. Es poco probable que se detecte una diferencia cuando las curvas de supervivencia se cruzan, como puede ocurrir al comparar una intervención médica con una quirúrgica. Al analizar los

datos de supervivencia, siempre se deben trazar las curvas de supervivencia. Una de las desventajas que presenta la prueba de rango logarítmico es que es una prueba que solo identifica la significancia de los datos, por lo tanto, no puede cuantificar la magnitud de la diferencia de supervivencia con un rango de certeza entre los grupos, tampoco proporciona un intervalo de confianza para el tamaño del efecto. Para ello debemos hacer algunas suposiciones sobre los datos. Los métodos comunes utilizan el índice de riesgo, incluido el modelo de riesgos proporcionales de Cox, métodos que serán descritos más adelante (Bland & Altman, 2004).

3.4.2 Estimador de Kaplan Meier (Probabilidad de supervivencia).

El método Kaplan Meier es un método popular que se ha utilizado con el fin de analizar datos de “tiempo hasta el evento”. El tiempo que transcurre desde un punto definido hasta que ocurre un evento determinado, en este caso la muerte, se denomina tiempo de supervivencia por otro lado, el análisis de datos grupales se conoce como análisis de supervivencia (Stel et al., 2011). Conocido también como del “límite del producto”. La característica distintiva del análisis con este método es que la proporción acumulada que sobrevive se calcula para el tiempo de supervivencia individual de cada paciente y no se agrupan los tiempos de supervivencia en intervalos (Fernández, 1995).

El método Kaplan-Meier calcula la supervivencia cada vez que un paciente muere. El análisis actuarial divide el tiempo en intervalos y calcula la supervivencia en cada intervalo. El procedimiento para la prueba de supervivencia da proporciones exactas de supervivencia debido a que utiliza tiempos de supervivencia precisos; el análisis actuarial da aproximaciones, debido a que agrupa los tiempos de supervivencia en intervalos. Antes de que se extendiera el uso de ordenadores, el método actuarial era más fácil de usar para un número muy grande de observaciones (Fernández, 1995).

El método actuarial implica dos premisas en los datos: la primera es que todos los abandonos durante un intervalo dado ocurren aleatoriamente durante dicho intervalo. Esta premisa es de escasa importancia cuando se analizan intervalos de tiempo cortos, sin embargo, puede haber un sesgo importante cuando los intervalos son grandes, si hay numerosos abandonos o si los abandonos no ocurren a mitad del intervalo. El método Kaplan-Meier supera estos problemas. La segunda premisa es que, aunque la supervivencia en un tiempo dado depende

de la supervivencia en todos los períodos previos, la probabilidad de esta en un período de tiempo es independiente de la probabilidad de supervivencia en los demás períodos (Fernández, 1995).

Es importante mencionar que las probabilidades de supervivencia son las mismas para los participantes reclutados al principio y al final del estudio. No se supone que las circunstancias que pueden afectar la supervivencia (tratamientos mejores o diferentes) cambien el riesgo inicial de supervivencia en los pacientes como grupo (Koletsis & Pandis, 2017).

3.4.3 Índice de riesgo

3.4.3.1 Análisis de regresión de Cox

En 1972, David Cox desarrolló el modelo de riesgos proporcionales que deriva estimaciones sólidas de los efectos covariables utilizando el supuesto de riesgos proporcionales (Deo et al., 2021).

La regresión de Cox es una técnica multivariante que permite identificar y evaluar la relación entre un conjunto de variables explicativas y la tasa de ocurrencia del evento (función de riesgo) en estudio. También permite predecir las probabilidades de supervivencia (o, en general, de permanencia libre del evento) para un determinado individuo a partir de los valores que toman sus variables pronóstico. No se trata sólo de saber el efecto en la supervivencia después de un tiempo determinado, sino también de valorar cuál es el efecto en la función de supervivencia durante todo el período de observación de los pacientes, sea cual sea el punto temporal que se elija para la comparación. Sólo la regresión de Cox permite afirmar que una supervivencia más ventajosa puede ser atribuida, por ejemplo, a un determinado tratamiento a igualdad del resto de variables (San José et al., 2009).

El modelo de riesgos proporcionales de Cox contiene varios supuestos importantes que ayudan a evaluar correctamente un resultado. Uno de los supuestos sugiere que el índice de riesgos debe permanecer constante durante todo el seguimiento, aunque no siempre funciona en todas las circunstancias. Otro supuesto menciona la independencia de los tiempos de supervivencia entre distintos individuos de la población de estudio, esto quiere decir que el tiempo de supervivencia entre un individuo no depende del tiempo de otro paciente que ha sido analizado. El último supuesto menciona que la censura no informa sobre el resultado de

interés lo cual se entiende como la importancia de que los riesgos de sufrir el punto final del experimento sean los mismos para los pacientes censurados como los que siguen en estudio, en pocas palabras el modelo Cox solo es válido si los pacientes censurados tienen el mismo riesgo de mortalidad su aun estuvieran incluidos en el estudio (Deo et al., 2021).

El modelo de riesgos proporcionales de cox es muy popular entre los investigadores clínicos por numerosas razones. No es necesario que el investigador especifique la función del peligro de referencia. Siempre que se cumplan los supuestos de riesgos proporcionales, los resultados son sólidos. Con los resultados del modelo de riesgos proporcionales de cox, los coeficientes obtenidos se pueden utilizar para modelar y predecir la supervivencia esperada de los pacientes con valores específicos de covariables incluidos en el modelo (Deo et al., 2021).

4.- Materiales y métodos

4.1 Determinación de COVID-19

Se confirmó la presencia de COVID-19 a todos los pacientes que fueron ingresados a los hospitales con los siguientes exámenes clínicos.

Una de las pruebas se hizo mediante la recolección de muestras de hisopos nasales con la reacción de cadena de polimerasa en tiempo real (RT-qPCR) siendo una prueba general para la detección de COVID-19.

Otra prueba también funciona para detectar el virus patógeno por la presencia del antígeno SARS-CoV-2. Si un paciente tenía la presencia del antígeno era considerado positivo a COVID-19, y si estaba ausente el antígeno este era considerado negativo.

También se tomaron en cuenta los síntomas pertenecientes a la enfermedad (dificultad para respirar, confusión, dolor en el pecho, tos, fatiga, etc.), con la finalidad de dar un soporte más al diagnóstico de los pacientes.

4.2 Descarga de la base de datos.

El presente estudio retrospectivo se hizo mediante una recopilación de datos publicados por la Dirección General de Epidemiología de la secretaria de salud del Gobierno Federal de México (<https://www.gob.mx/salud/documentos/datos-abiertos-bases-historicas-direccion-general-de-epidemiologia>).

Se incluyen 51, 457 pacientes diagnosticados por COVID-19 entre las edades de 0-90 años en el estado de Veracruz en las fechas de enero del 2020 hasta junio del 2021.

La base de datos contiene 39 variables en las que solo se consideraron aquellas que repercuten en el presente experimento.

Tabla 5. Variables descargadas de la base de datos del gobierno de México.

| Variable | Descripción |
|---------------------|---|
| FECHA_DEF | Los pacientes del año 2020 fueron incluidos en su totalidad excepto por los del año 2021, se consideraron solo hasta el mes de junio. |
| ENTIDAD_RES | Se consideraron a los pacientes que tuvieran exclusivamente residencia en el estado de Veracruz. |
| CLASIFICACIÓN_FINAL | Determina si el paciente es o no un caso de COVID-19, las claves que puede tomar esta variable se describen en la tabla 7. |
| EDAD | Edad del paciente. |
| SEXO | Si el paciente es hombre o mujer. |
| NEUMONÍA | Si el paciente presento neumonía. |
| DIABETES | Comorbilidades |
| HIPERTENSIÓN | |
| OBESIDAD | |
| CARDIOVASCULAR | |
| RENAL_CRONICA | |
| TABAQUISMO | |
| EPOC | |
| ASMA | |
| INMUNOSUPR | |

Se diseñaron dos variables con el fin de determinar concretamente el estado del paciente después de tener la enfermedad COVID-19, esto para tener un mejor análisis al momento de observar las gráficas arrojadas por el programa de Rstudio.

Tabla 6. Variables añadidas para determinar pacientes sobrevivientes y no sobrevivientes.

| | |
|------------------|---|
| Sobreviviente | 0 |
| No sobreviviente | 1 |

4.2.1. Clasificación de casos confirmados.

En el procedimiento de análisis de datos, se hicieron ciertos filtros en donde solo se consideraron las variables que tuvieron una significancia al momento de hacer los análisis estadísticos. Los filtros que se realizaron fueron los siguientes.

Se tomaron en cuenta a pacientes que confirmaran el caso positivo al SARS-CoV-2 y se realizó un filtro con la variable llamada “clasificación final” para ignorar a los pacientes con una clave mayor a 3, esto porque son casos negativos, sospechosos, inválidos por los laboratorios y/o contienen muestras no procesadas (Cervantes, 2022).

Estos filtros son primordiales para poder detectar de una manera más eficiente el análisis de riesgo y de supervivencia.

Las claves de la variable son descritas en la Tabla 7, la cual fue extraída directamente del catálogo de variables de la base de datos de COVID-19. Las claves utilizadas en el presente trabajo fueron 1, 2 y 3.

Tabla 7. Descripción de variable “CLASIFICACIÓN FINAL”.

| Clave | Clasificación | Descripción |
|-------|---|---|
| 1 | CASO DE COVID-19 CONFIRMADO POR ASOCIACIÓN CLÍNICA EPIDEMIOLOGICA | Confirmado por asociación aplica cuando el caso informó ser contacto de un positivo a COVID-19 (y este se encuentra registrado en el SISVER) y: Al caso no se le tomo muestra o la muestra resultó no válida. |
| 2 | CASO DE COVID-19 CONFIRMADO POR COMITÉ DE DICTAMINACIÓN | Confirmado por dictaminación solo aplica para defunciones bajo las siguientes condiciones: Al caso no se le tomo muestra o sí se tomó muestra, pero la muestra resultó no válida. |
| 3 | CASO DE SARS-COV-2 CONFIRMADO | Confirmado aplica cuando: El caso tiene muestra de laboratorio o prueba antigénica y resultó positiva a SARS-CoV-2, sin importar si el caso tiene asociación clínica epidemiológica. |
| 4 | INVÁLIDO POR LABORATORIO | Inválido aplica cuando el caso no tiene asociación clínico-epidemiológica, ni dictaminación a COVID- |

| | | |
|---|------------------------------|---|
| | | 19. Se le tomó muestra de laboratorio y esta resultó no válida. |
| 5 | NO REALIZADO POR LABORATORIO | No realizado aplica cuando el caso no tiene asociación clínico-epidemiológica, ni dictaminación a COVID-19 y se le tomó muestra de laboratorio y esta no se procesó. |
| 6 | CASO SOSPECHOSO | Sospechoso aplica cuando: El caso no tienen asociación clínico-epidemiológica, ni dictaminación a COVID-19 y no se le tomó muestra, o se le tomó muestra de laboratorio y está pendiente de resultado, sin importar otra condición. |
| 7 | NEGATIVO A SARS-COV-2 | Negativo aplica cuando el caso: 1. Se le tomo muestra de laboratorio y ésta resultó: negativa a SARS-COV-2 o positiva a cualquier otro virus respiratorio (Influenza, VSR, Bocavirus, otros) sin importar que este caso tenga asociación clínico-epidemiológica o dictaminación a COVID-19. 2. Se le tomó muestra antigénica que resultó negativa a SARS-COV-2 y al caso no se le tomó muestra de laboratorio ni se le confirmo por asociación epidemiológica o por dictaminación clínica epidemiológica. |

Así también, se descartaron los registros incompletos, por lo que fueron eliminados aquellos registros con valores 97 (no aplica), 98 (se ignora) o 99 (no especificado) en alguna de las variables seleccionadas (Cervantes, 2022).

4.3. Análisis estadístico.

El análisis estadístico comenzó tomando en cuenta las complicaciones y las comorbilidades en los pacientes, el número de casos y porcentajes de decesos, para lograr calcular los índices de letalidad que daban como resultado el número de eventos en los pacientes con COVID-19 y las probabilidades de supervivencia.

4.3.1 Descripción de datos.

Por medio de los datos descargados de la Dirección General de Epidemiología que mostraba el número total de pacientes, se trazó una tabla en Excel que indicaba, los pacientes sobrevivientes y no sobrevivientes de ambos sexos con las comorbilidades que presentaban. El número de pacientes que presentaban la comorbilidad se determinó con el apartado de “filtro” en el documento de Excel, que contenía todos los datos del estado de Veracruz. Al aplicar este “filtro” se mostraba únicamente el número de pacientes que sufrían la enfermedad.

Del mismo modo se determinaron los pacientes sobrevivientes y no sobrevivientes con las comorbilidades ya calculadas. Se aplicó el “filtro” para determinar el número de eventos que hubo por cada morbilidad asociada (diabetes, EPOC, ERC, etc.).

4.3.2 Prueba de rango logarítmico.

Comenzó con un análisis de datos que incluía la lista de los casos confirmados del 2020-2021, la edad, las fechas en que ocurrieron los eventos, el número de pacientes que sobrevivieron y las enfermedades asociadas que se consideraron significantes para el experimento.

Se tomó uso del valor P el cual es importante para determinar que los grupos de factores de riesgo asociados tuvieran una consideración y estas fuesen la razón de los eventos.

El rango de significancia del valor P fue de 0.05, si el valor P era menor que el nivel de significación definido se rechaza la hipótesis nula, de lo contrario no.

4.3.3 Prueba de Kaplan Meier (Probabilidad de supervivencia).

Para calcular la curva de supervivencia de los pacientes se construyeron curvas de supervivencia, se hizo uso de la función “survfit” y “surv” las cuales ayudaron a calcular la probabilidad de supervivencia.

La función de “risktable” se usó para mostrar al número de pacientes en riesgo y de eventos por intervalo de edad.

En este apartado se consideró la edad como característica longitudinal censurada. Estas funciones también se utilizaron para calcular el tiempo medio de supervivencia en los pacientes que presentaron la comorbilidad y los pacientes que no la presentaron.

4.3.4 Índice de riesgo.

Las gráficas de probabilidad de supervivencia fueron de la mano con un análisis de regresión de Cox para determinar la importancia estadística del tiempo de supervivencia entre los pacientes que sufrieron las enfermedades y los que no.

Otro de los modelos estadísticos que se usaron para estimar los índices de riesgo fue el modelo de riesgos proporcionales de Cox, en este modelo se consideraron intervalos de confianza (IC) del 95% para lograr tener un resultado aceptable y válido.

Para el análisis de riesgos proporcionales de Cox se utilizaron funciones como “summary” para obtener un resumen de los datos estadísticos descriptivos, también la función “log-rank” con el fin de comparar curvas de supervivencia entre los grupos con comorbilidades y determinar si existen o no diferencias significativas entre dichos grupos.

5.- Resultados

En el estado de Veracruz se encontraron factores que provocaban una dificultad aún mayor en la enfermedad a los pacientes al momento de contraer el SARS-CoV-2, los factores de riesgo como, neumonía, sexo, edad, hipertensión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes, insuficiencia renal crónica, cardiopatías, entre otros. Estas son las que se consideraron por tener una mayor relevancia en el estado crítico de los pacientes en dicho estado.

5.1 Análisis general

Se determinó la tasa de letalidad entre pacientes positivos a la enfermedad COVID-19 y con algunos de los factores mencionados.

La tabla 8 muestra un total de 28,131 pacientes con COVID-19 entre los cuales 15,761 son hombres y 12,370 corresponde al número de mujeres. Entre las comorbilidades y complicaciones con una tasa de letalidad mayor a la de la población total, neumonía con 50.20% de tasa de letalidad, EPOC y IRC con una tasa de letalidad de 47.73% y 49.24% respectivamente, enfermedad cardiovascular destacó con 41.15%, inmunosupresión con 40.59%, diabetes con 37.86%, hipertensión con 35.34%, obesidad con 23.84%, también destacó sobre la tasa de letalidad total el sexo masculino con 21.22%. Estos factores de riesgo, excluyendo a la condición de sexo e inmunosupresión, son considerados como enfermedades crónicas, lo cual son enfermedades que pueden persistir durante un tiempo prolongado.

Se observó también, que otros factores tuvieron una tasa de letalidad por debajo de la tasa total. El sexo femenino tuvo una tasa de letalidad de 15.44%, tabaquismo con 17.94% y asma con 13.40%.

Entre ambos sexos hay una diferencia considerable de casi 6%, resaltando al sexo masculino con 1,436 eventos más que el sexo femenino.

Tabaquismo por otro lado, tuvo tan solo 17.94%, posiblemente tuvo una tasa relativamente baja por ser un hábito/adicción que, no en todos los pacientes ha provocado enfermedades crónicas como lo puede ser EPOC.

Asma fue el factor de riesgo con tasa de letalidad más baja, los pacientes con asma no siempre presentan la enfermedad de forma persistente, sino intermitente.

Tabla 8. Tasa general del índice de mortalidad en el estado de Veracruz 2020-2021

| | Todos los individuos | Sobrevivientes | No sobrevivientes | Tasa de letalidad % |
|------------------------------------|-----------------------------|-----------------------|--------------------------|----------------------------|
| Total | 28,131 | 22,875 | 5,256 | 18.68 |
| Hombres | 15,761 | 12,415 | 3,346 | 21.22 |
| Mujeres | 12,370 | 10,460 | 1,910 | 15.44 |
| Diabetes | 5,702 | 3,543 | 2,159 | 37.86 |
| Hipertensión | 6,853 | 4,431 | 2,422 | 35.34 |
| Obesidad | 5,608 | 4,271 | 1,337 | 23.84 |
| Tabaquismo | 1,627 | 1,335 | 292 | 17.94 |
| EPOC | 419 | 219 | 200 | 47.73 |
| Asma | 828 | 717 | 111 | 13.40 |
| Neumonía | 7,196 | 3,583 | 3,613 | 50.20 |
| Inmunosupresión | 234 | 139 | 95 | 40.59 |
| Cardiovascular | 537 | 316 | 221 | 41.15 |
| Insuficiencia Renal Crónica | 664 | 337 | 327 | 49.24 |

5.2 Probabilidad general de supervivencia.

En la tabla 9 se muestra un total de 28,131 pacientes positivos a COVID-19, este número abarca a la población en general que sufrió la enfermedad y a aquellos que pudieron presentar factores de riesgo.

De los 28,131 pacientes positivos hubo 5,256 eventos (decesos). En esta tabla también observamos que el rango de edad donde se presentaron más eventos fue entre los 60-69 años con 1,576 eventos. En el rango de edad de los 80-90 años fue donde se presentó una mayor probabilidad de morir pues, de 920 pacientes de COVID-19, 565 pacientes murieron (más del 60% de letalidad).

Tabla 9. Número de eventos y pacientes en riesgo referentes a la probabilidad general de supervivencia.

| Edad | 0-9 | 10-19 | 20-29 | 30-39 | 40-49 | 50-59 | 60-69 | 70-79 | 80-90 | TOTAL |
|--------------------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
| En riesgo | 92 | 311 | 3,414 | 6,221 | 6,000 | 5,363 | 3,713 | 2,097 | 920 | 28,131 |
| Eventos | 9 | 4 | 43 | 191 | 503 | 1,201 | 1,576 | 1,164 | 565 | 5,256 |
| Eventos (%) | 9.78 | 1.28 | 1.25 | 3.07 | 8.38 | 22.39 | 42.44 | 55.5 | 61.41 | 18.68 |

Del mismo modo se añade una gráfica mostrando la probabilidad general de supervivencia con los datos obtenidos de la tabla anterior.

La figura 4 muestra el índice de decesos en la pandemia 2020-2021 con personas que presentaron los factores de riesgo. Comenzando desde los 30 años con eventos significativos y seguidamente una línea que muestra un declive con un mayor número de eventos a partir de los 50 años. El 50% de probabilidad de sobrevivir se presentó a los 73 años, después de esa edad la probabilidad de sobrevivir disminuye.

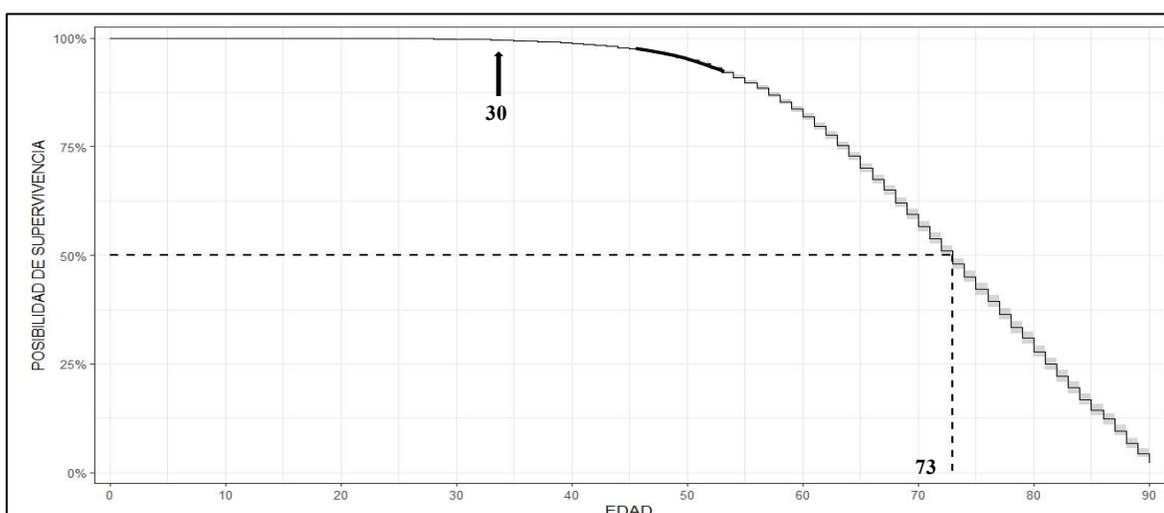


Figura 4. Estimación general de supervivencia.

5.3 Probabilidad de supervivencia en ambos sexos.

La tabla 10 hace referencia al sexo, entre el grupo de hombres y mujeres se obtuvieron diferencias significativas, se presentaron 3,346 eventos en el grupo masculino y 1,910 eventos en el grupo femenino.

Se mostró un mayor número de eventos en el sexo masculino principalmente en el rango de 60-69 años pues, 1,009 pacientes no sobrevivieron. En dicho rango también se apreció una

diferencia significativa frente a los demás rangos de edad, respecto al porcentaje de supervivencia, con 46% de mortalidad para las personas del sexo masculino y solo 37% para pacientes del sexo femenino, siendo aquí una diferencia de 9%.

También se observó que en el rango de 80-90 años del grupo de hombres percibió un mayor porcentaje de mortalidad. De 527 pacientes, 337 no sobrevivieron, equivalente a más del 60%.

Tabla 10. Número de eventos y pacientes en riesgo referentes a ambos sexos

| | Edad | 0-9 | 10-19 | 20-29 | 30-39 | 40-49 | 50-59 | 60-69 | 70-79 | 80-90 | TOTAL |
|----------------|--------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
| Mujeres | En riesgo | 45 | 156 | 1,702 | 2,796 | 2,643 | 2,249 | 1,532 | 854 | 393 | 12,370 |
| | Eventos | 5 | 2 | 17 | 67 | 170 | 407 | 567 | 447 | 228 | 1,910 |
| | Eventos (%) | 11.11 | 1.28 | 0.99 | 2.39 | 6.4 | 18.09 | 37.01 | 52.34 | 58.01 | 15.44 |
| Hombres | En Riesgo | 47 | 155 | 1,712 | 3,425 | 3,357 | 3,114 | 2,181 | 1,243 | 527 | 15,761 |
| | Eventos | 4 | 2 | 26 | 124 | 333 | 794 | 1,009 | 717 | 337 | 3,346 |
| | Eventos (%) | 8.51 | 1.29 | 1.51 | 3.62 | 9.91 | 25.49 | 46.26 | 57.68 | 63.94 | 21.22 |

La figura 5 muestra una gráfica de supervivencia comparando pacientes positivos a COVID-19 pertenecientes al sexo masculino y femenino. El 50% de probabilidad de supervivencia para hombres se apreció a los 72 años y para mujeres a los 74 años, esto implica que los hombres, aparte de morir antes que las mujeres, estaban por debajo de las mujeres con una diferencia de 2 años, a partir de esa edad para ambos grupos (femenino y masculino) la probabilidad de supervivencia reduce con un mayor riesgo de morir.

Se puede observar con una flecha advirtiendo que a partir de los 41 años comienza la diferencia entre el deceso de hombres y mujeres. Seguidamente se resalta con líneas negras que, desde los 50 años comenzó a mostrarse un mayor número de eventos en pacientes del sexo masculino y a partir de los 55 años en el sexo femenino, por lo tanto, presentó mayor riesgo que el grupo del sexo femenino.

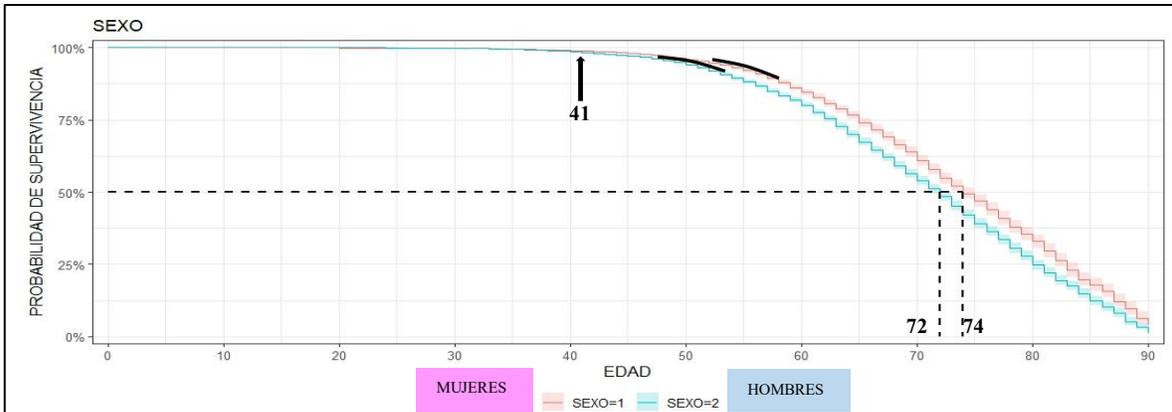


Figura 5. Estimación de supervivencia en ambos sexos.

5.4 Probabilidad de supervivencia en neumonía.

La tabla 11 identifica pacientes que presentaron neumonía como complicación y los que no la presentaron, pero que ambos grupos sufrieron COVID-19.

Se observó un total de 7,196 pacientes que presentaron ambas enfermedades (COVID-19 y neumonía) de los cuales 3,613 pacientes fallecieron.

También se observó que en el grupo de personas con neumonía presentaron una mayor probabilidad de morir comparado con las que no tenían. Si se compara el rango de los 80-90 años de ambos grupos en los pacientes con neumonía hubo 409 eventos de 568 pacientes, equivalente a tener más del 70 % de mortalidad, mientras que en el grupo de los pacientes que no presentaron neumonía presentaron un aproximado del 44% en dicho rango.

Así mismo, la tabla 10 nos muestra que hubo un mayor número de eventos en el rango de los 60-69 años siendo 1,092 eventos de pacientes con neumonía, esto sucede porque el número de personas en riesgo es muy alto.

Tabla 11. Número de eventos y pacientes en riesgo referentes a neumonía.

| | Edad | 0-9 | 10-19 | 20-29 | 30-39 | 40-49 | 50-59 | 60-69 | 70-79 | 80-90 | TOTAL |
|---------------------|--------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
| Sin neumonía | En riesgo | 65 | 284 | 3,250 | 5,641 | 4,863 | 3,590 | 1,960 | 930 | 352 | 20,935 |
| | Eventos | 5 | 3 | 14 | 68 | 169 | 374 | 484 | 370 | 156 | 1,643 |
| | Eventos (%) | 7.69 | 1.05 | 0.43 | 1.20 | 3.47 | 10.41 | 24.69 | 39.78 | 44.3 | 7.84 |
| Con neumonía | En Riesgo | 27 | 27 | 164 | 580 | 1,137 | 1,773 | 1,753 | 1,167 | 568 | 7,196 |
| | Eventos | 4 | 1 | 29 | 123 | 334 | 827 | 1,092 | 794 | 409 | 3,613 |
| | Eventos (%) | 14.81 | 3.70 | 17.68 | 21.20 | 29.37 | 46.64 | 62.29 | 68.03 | 72.00 | 50.20 |

La Figura 6 muestra la supervivencia de pacientes positivos a COVID-19 con neumonía y sin neumonía. El 50% de probabilidad de sobrevivir para personas con neumonía se presentó a los 69 años y 77 años para personas sin neumonía, siendo esta una diferencia de 8 años, a partir de esa edad para ambos grupos, la probabilidad de supervivencia disminuye.

Así mismo, se resalta con una línea qué, desde los 45 años comenzó a mostrarse un mayor número de eventos en pacientes con esa complicación, en comparación con la línea de pacientes sin la complicación se extendió esa curva significativa hasta los 55 años.

Con una flecha también se puede observar que desde los 32 años comenzó a notarse una separación entre los pacientes que sufrieron la neumonía y los que no (Figura 5).

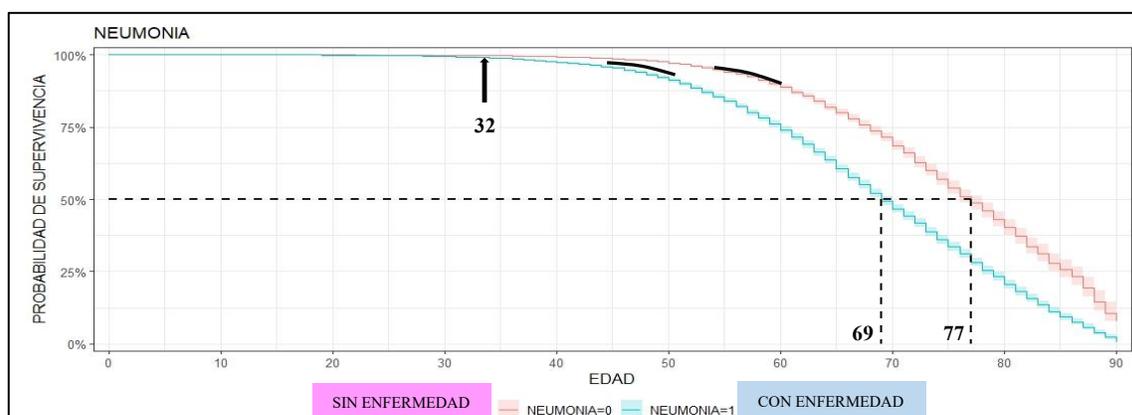


Figura 6. Estimación de supervivencia en neumonía.

5.5 Probabilidad de supervivencia en obesidad.

La tabla 12 compara la probabilidad de supervivencia entre pacientes positivos a COVID-19 con obesidad y sin obesidad. El Número de pacientes que sufrieron esta comorbilidad fue de 5,608 de los cuales 1,337 pacientes no sobrevivieron. En el rango de 80-90 años del grupo de pacientes que presentan la comorbilidad se muestran 96 eventos de 148 pacientes en riesgo, lo que significa un aproximado del 64% de mortalidad en ese rango de edad. En el mismo rango pero del grupo que no presento la comorbilidad se observo que 469 de 772 pacientes no sobrevivieron, lo que equivale al 60% de mortalidad. Esto significa que la obesidad fue un factor importante para considerarlo como riesgoso en la pandemia 2020-2021.

Por otro lado, se alcanza a observar que el número máximo de eventos fue en el rango de 60-69 años, dando como consecuencia 402 eventos, el grupo que sufrió ambas enfermedades en

dicho rango tuvo un 49% de mortalidad, mientras que el grupo que no presentó obesidad sufrió el 40%, este rango de edad presentó una mayor diferencia de muertes. Por otro lado, también se apreció que en el rango de 0-19 años no hubo ningún evento.

Tabla 12. Número de eventos y pacientes en riesgo referentes a obesidad.

| | Edad | 0-9 | 10-19 | 20-29 | 30-39 | 40-49 | 50-59 | 60-69 | 70-79 | 80-90 | TOTAL |
|-------------------------|--------------------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
| Sin obesidad | En riesgo | 91 | 289 | 3,008 | 5,048 | 4,629 | 4,082 | 2,893 | 1,711 | 772 | 22,523 |
| | Eventos | 9 | 4 | 34 | 118 | 340 | 844 | 1,174 | 927 | 469 | 3,919 |
| | Eventos (%) | 9.89 | 1.38 | 1.13 | 2.33 | 7.34 | 20.67 | 40.58 | 54.17 | 60.75 | 17.39 |
| Con Obesidad | En Riesgo | 1 | 22 | 406 | 1,173 | 1,371 | 1,281 | 820 | 386 | 148 | 5,608 |
| | Eventos | 0 | 0 | 9 | 73 | 163 | 357 | 402 | 237 | 96 | 1,337 |
| | Eventos (%) | 0 | 0 | 2.21 | 6.22 | 11.88 | 27.86 | 49.02 | 61.39 | 64.86 | 23.84 |

La figura 7 muestra la gráfica de supervivencia en pacientes positivos a COVID-19, con obesidad y sin obesidad. El 50% de probabilidad de sobrevivir se presentó para personas con obesidad a los 69 años de edad y 74 años sin obesidad, esto arroja una diferencia de 5 años menos para pacientes obesos. Se resalta con una línea que desde los 50 años comenzó a mostrarse un mayor número de eventos en pacientes con esa complicación.

Para los pacientes que sufrieron la comorbilidad se observó un declive significativo a partir de los 50 años, mientras que los que solo presentaron COVID-19, hicieron notar el declive hasta los 55 años. Una diferencia de 5 años menos para pacientes obesos.

A partir de los 39 años observando la línea remarcada, comienza una diferencia significativa para las personas que no presentaron obesidad sobre las que sí presentaron esta comorbilidad, esto hace referencia a que las personas con la comorbilidad murieron a una edad más temprana, a partir los 39 años.

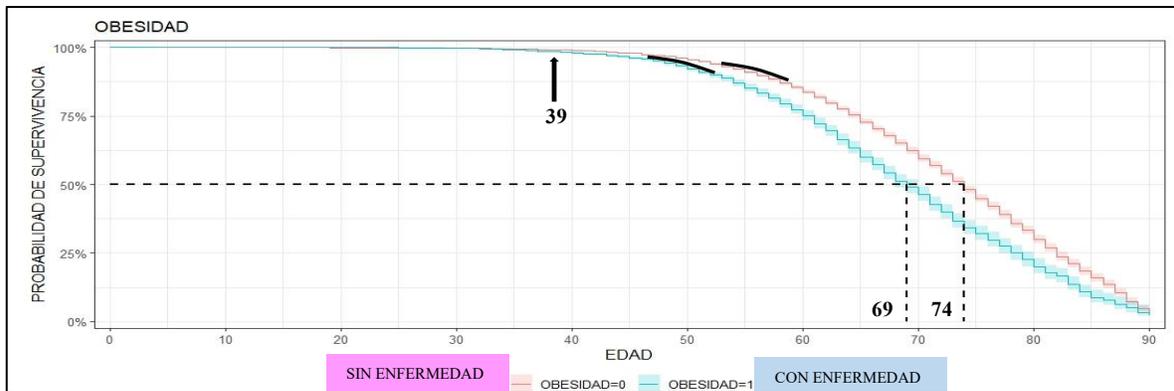


Figura 7. Estimación de supervivencia en obesidad.

5.6 Probabilidad de supervivencia en diabetes.

La tabla 13 muestra los resultados que arrojó el programa referente a pacientes que sufrieron o no la comorbilidad de COVID-19 y diabetes. Con un total de 2,159 eventos de 5,702 pacientes en riesgo por sufrir esta comorbilidad, aproximadamente el 37% de las personas diabeticas en el estado de Veracruz no sobrevivieron, comparado con las personas que no sufrieron la comorbilidad que fue el 14% aproximadamente.

Del mismo modo la tabla 13 advierte un mayor indice de mortalidad en el rango de 80-90 años para pacientes con diabetes, fueron 324 pacientes en riesgo de los cuales 205 no sobrevivieron, esto representa un porcentaje de mas del 63% de mortalidad.

Tambien se observó que el número mas alto de eventos fue en el rango de los 60-69 años pues, hubo un alto número de pacientes en riesgo considerando que era una edad avanzada. Sumando a esto, el rango de edad 40-49 años sufrió una mayor diferencia de porcentaje de mortalidad, el grupo de pacientes sin diabetes tuvo solo 6.47% mientras que los pacientes que sí presentaron ambas enfermedades en ese rango llegaron a tener 18.50% de mortalidad, triplicando el porcentaje, lo cual ha impactado a nuestro grupo de trabajo. Así con el rango de 50-59 años, 18.64% para personas sin diabetes y 30.81% para personas con ambas enfermedades (COVID-19 y diabetes).

Tabla 13. Número de eventos y pacientes en riesgo referentes a diabetes.

| | Edad | 0-9 | 10-19 | 20-29 | 30-39 | 40-49 | 50-59 | 60-69 | 70-79 | 80-90 | TOTAL |
|---------------------|--------------------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
| Sin diabetes | En riesgo | 90 | 303 | 3,363 | 5,869 | 5,049 | 3,711 | 2,208 | 1,240 | 596 | 22,429 |
| | Eventos | 9 | 4 | 38 | 147 | 327 | 692 | 856 | 664 | 360 | 3,097 |
| | Eventos (%) | 10 | 1.32 | 1.12 | 2.50 | 6.47 | 18.64 | 38.76 | 53.54 | 60.40 | 13.80 |
| Con diabetes | En Riesgo | 2 | 8 | 51 | 352 | 951 | 1,652 | 1,505 | 857 | 324 | 5,702 |
| | Eventos | 0 | 0 | 5 | 44 | 176 | 509 | 720 | 500 | 205 | 2,159 |
| | Eventos (%) | 0.00 | 0.00 | 9.80 | 12.5 | 18.50 | 30.81 | 47.84 | 58.34 | 63.27 | 37.86 |

La figura 8 muestra la gráfica que hace una comparación en la probabilidad de supervivencia entre pacientes positivos a COVID-19 con diabetes y sin diabetes. El 50% de probabilidad de sobrevivir se presentó para pacientes con ambas enfermedades a los 72 años y los pacientes que no presentaron diabetes a los 74 años, una diferencia de 2 años menos para aquellos que no tuvieron diabetes. De esa edad en adelante, para ambos grupos la probabilidad del 50% de sobrevivir disminuye.

En este caso la grafica de supervivencia muestra que todos los pacientes, independientemente de haber sufrido la comorbilidad o no, muestran una curva marcada a partir de los 54 años. Se muestra una flecha en los 49 años indicando el momento en que comienza a decaer la línea correspondiente a pacientes diabeticos.

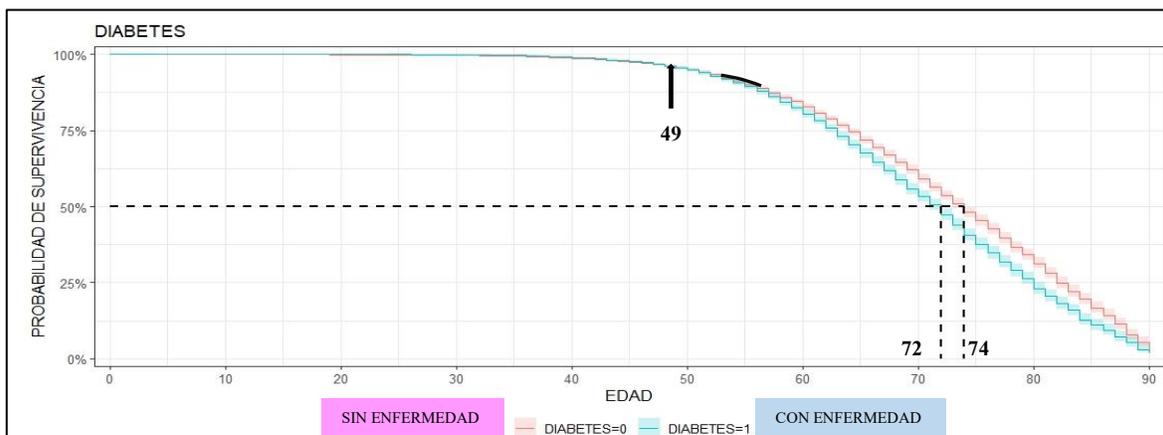


Figura 8. Estimación de supervivencia en diabetes.

5.7 Probabilidad de supervivencia en insuficiencia renal crónica.

La comorbilidad de COVID-19 e IRC también arrojó resultados preocupantes. Aunque no fueron tantos pacientes con esta comorbilidad, se notó un porcentaje de mortalidad muy alto.

Se registraron 664 pacientes en riesgo de los cuales 327 fueron los pacientes que no sobrevivieron, un equivalente a casi el 50% de mortalidad, comparado con el grupo que no sufrió IRC que presentó casi 18%.

Se observó que en los pacientes con IRC en los últimos dos rangos (70-79, 80-90) tuvieron más del 62% de eventos, el rango de 50-59 años demostró que a partir de esa edad los pacientes tenían menos del 50% de probabilidades sobrevivir.

De manera adicional, en el rango de 40-49 años se obtuvo una diferencia mayor para comparar a pacientes que sufrían o no IRC pues, los pacientes que sufrieron la comorbilidad con dichas enfermedades tuvieron 39.39% de mortalidad, mientras tanto los pacientes que no sufrieron IRC pero sí COVID-19, solo presentaron 7.86%, una diferencia impresionante de 31.53% por presentar esta comorbilidad.

Con estos datos se puede confirmar que la insuficiencia renal crónica hasta el momento puede ser de las comorbilidades más significativas y preocupantes.

Tabla 14. Número de eventos y pacientes en riesgo referentes a insuficiencia renal crónica.

| | Edad | 0-9 | 10-19 | 20-29 | 30-39 | 40-49 | 50-59 | 60-69 | 70-79 | 80-90 | TOTAL |
|--|--------------------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
| Sin insuficiencia renal crónica | En riesgo | 92 | 308 | 3,395 | 6,157 | 5,901 | 5,210 | 3,544 | 1,983 | 877 | 27,467 |
| | Eventos | 9 | 4 | 37 | 181 | 464 | 1,122 | 1,481 | 1,093 | 538 | 4,929 |
| | Eventos (%) | 9.78 | 1.29 | 1.08 | 2.93 | 7.86 | 21.53 | 41.78 | 55.11 | 61.34 | 17.94 |
| Con insuficiencia renal crónica | En Riesgo | 0 | 3 | 19 | 64 | 99 | 153 | 169 | 114 | 43 | 664 |
| | Eventos | 0 | 0 | 6 | 10 | 39 | 79 | 95 | 71 | 27 | 327 |
| | Eventos (%) | 0.00 | 0.00 | 31.57 | 15.62 | 39.39 | 51.63 | 56.21 | 62.28 | 62.79 | 49.24 |

La figura 9 muestra una gráfica que compara la probabilidad de supervivencia entre pacientes positivos a COVID-19 con y sin IRC. Se observa con una flecha que desde los 31 años (edad temprana) comenzó a notarse una separación en pacientes con la comorbilidad y sin ella, los pacientes que sufrían ambas enfermedades comenzaron a morir prematuramente.

Es importante hacer notar que desde los 45 años hay una curva marcada donde se pronuncia un declive de eventos para pacientes con la comorbilidad, por otra parte los que no sufrieron IRC presentaron la curva hasta los 52 años.

El 50% de probabilidad de sobrevivir para personas con la comorbilidad se presentó a los 69 años mientras que en los pacientes que no presentaron insuficiencia renal el 50% de

probabilidad de sobrevivir perdurò hasta los 73 años (4 años de diferencia); a partir de esa edad para ambos grupos la probabilidad de supervivencia disminuye.

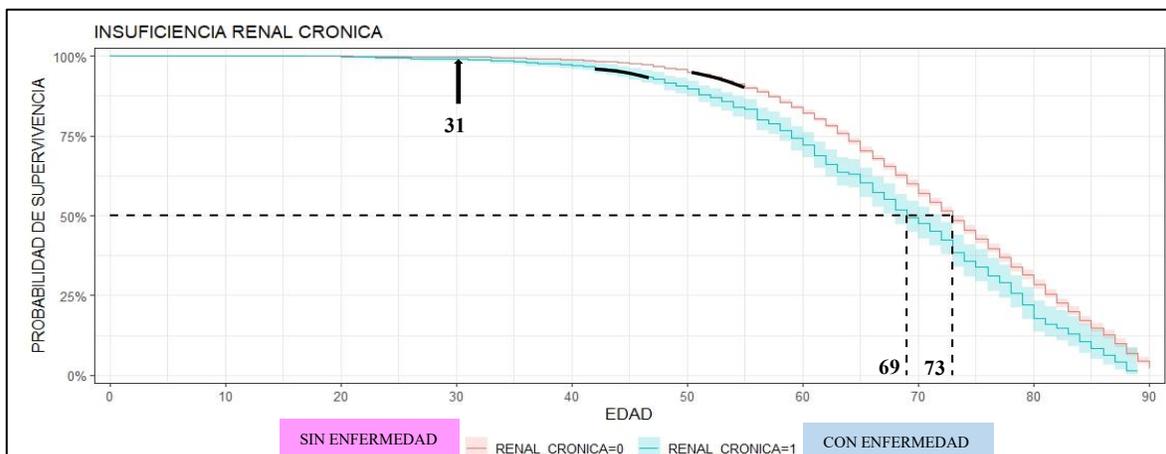


Figura 9. Estimación de supervivencia en insuficiencia renal crónica.

5.8 Probabilidad de supervivencia en hipertensión.

Como se muestra en la tabla 15, la hipertensión fue otro factor de riesgo con resultados significativos. En este análisis de datos también resaltaron porcentajes de mortalidad. En la población con hipertensión, 6,853 pacientes estuvieron en riesgo y de este número, 2,422 pacientes murieron, lo cual da un porcentaje de más del 35% de mortalidad, en contraste con el grupo de pacientes sin presentar esta comorbilidad tuvo un porcentaje del 13% de mortalidad.

Los datos obtenidos también muestran que en el rango de 80-90 años, como la mayoría de las comorbilidades, tuvo el porcentaje de letalidad más alto. En dicho rango, de 517 pacientes en riesgo 327 murieron, esto equivale a más del 60% de letalidad por tener hipertensión.

En el rango de 40-49 años se observó una diferencia similar al rango de otros factores de riesgo, el grupo de pacientes con hipertensión mostró 14.78% (dos veces más) comparado con el grupo que no presentó hipertensión (6.82%). Así mismo con el rango de 30-39 años con 8.57% y 2.59% respectivamente.

Tabla 15. Número de eventos y pacientes en riesgos referentes a hipertensión

| | Edad | 0-9 | 10-19 | 20-29 | 30-39 | 40-49 | 50-59 | 60-69 | 70-79 | 80-90 | TOTAL |
|-------------------------|--------------------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
| Sin hipertensión | En riesgo | 92 | 308 | 3,304 | 5,719 | 4,823 | 3,600 | 2,055 | 974 | 403 | 21,278 |
| | Eventos | 9 | 4 | 32 | 148 | 329 | 733 | 807 | 534 | 238 | 2,834 |
| | Eventos (%) | 9.78 | 1.30 | 0.97 | 2.59 | 6.82 | 20.36 | 39.27 | 54.83 | 59.06 | 13.32 |
| Con hipertensión | En Riesgo | 0 | 3 | 110 | 502 | 1,177 | 1,763 | 1,658 | 1,123 | 517 | 6,853 |
| | Eventos | 0 | 0 | 11 | 43 | 174 | 468 | 769 | 630 | 327 | 2,422 |
| | Eventos (%) | 0.00 | 0.00 | 10.00 | 8.57 | 14.78 | 26.55 | 46.38 | 56.10 | 63.25 | 35.34 |

De esta comorbilidad también se obtuvo una gráfica que compara la probabilidad de supervivencia entre pacientes positivos a COVID-19 con y sin hipertensión (figura 10).

El 50% de probabilidad de supervivencia para pacientes que sufrieron hipertensión se presenta a los 74 años de edad y 72 años para pacientes sin hipertensión.

También se muestra como, a partir de los 42 años comienza una separación de líneas para ambos grupos.

De acuerdo con los antecedentes en este trabajo se esperaría que los pacientes con hipertensión vivan menos, lo cual esta gráfica (figura 10), muestra lo contrario. En dicho trabajo se hizo una investigación más detallada en donde se muestra que la edad puede funcionar como un factor de confusión. En este caso, la edad promedio en los pacientes con hipertensión pueden sesgar los resultados pues, las personas con hipertensión fueron mayores con una edad promedio de 58 años en contraste con las que no tenían hipertensión con una edad promedio de 43 años, dando una diferencia de 15 años. Es por esta razón que la línea representada con los pacientes que tienen la comorbilidad esté cargada hacia la derecha.

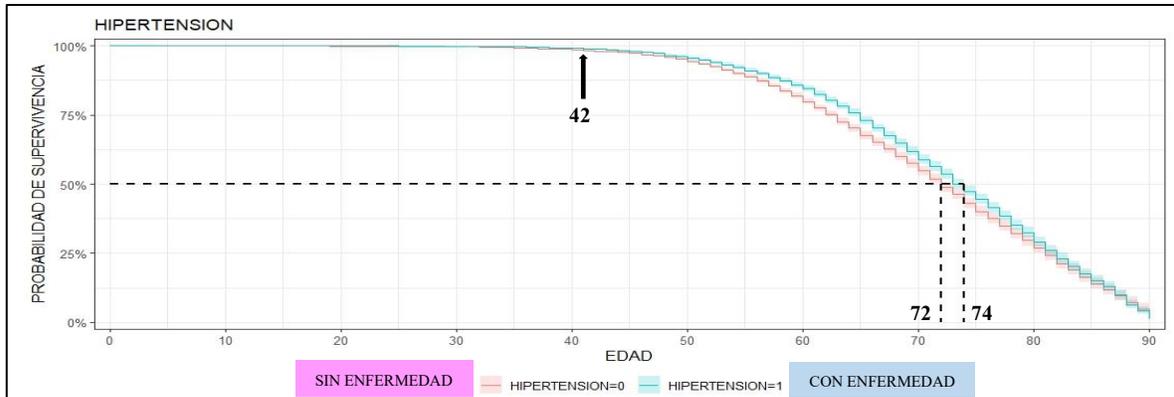


Figura 10. Estimación de supervivencia en hipertensión.

5.9 Probabilidad de supervivencia en enfermedad cardiovascular.

La tabla 16 corresponde a pacientes positivos a COVID-19 con enfermedad cardiovascular y sin EC (enfermedad cardiovascular). El grupo de los pacientes con la comorbilidad tuvieron un porcentaje de mortalidad mayor a 41%, de 537 pacientes en riesgo 221 no sobrevivieron. En contraste con los que solo tuvieron COVID-19 (18.24%).

Esta enfermedad también fue uno de los factores más puntuales y que pudo afectar aún más a personas de la tercera edad. Claramente en el rango de 80-90 años hubo 49 eventos de 70 pacientes en riesgo, este porcentaje llegó hasta el 70% de mortalidad en este grupo.

Los rangos de 30-39 y 40-49 años tuvieron una gran diferencia entre el grupo de la comorbilidad y sin ella. El rango 30-39 años del grupo con EC tuvo 10% de mortalidad y el grupo sin EC, solo 3%. Del mismo modo para el rango de 40-49 años, 15.78% y 8.31% respectivamente.

Estos datos nos brindan la certeza de la gravedad que puede ser la presencia de esta comorbilidad en pacientes de edad avanzada.

Tabla 16. Número de eventos y pacientes en riesgo referentes a enfermedad cardiovascular.

| | Edad | 0-9 | 10-19 | 20-29 | 30-39 | 40-49 | 50-59 | 60-69 | 70-79 | 80-90 | TOTAL |
|--------------------------------------|--------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
| Sin enfermedad cardiovascular | En riesgo | 89 | 309 | 3,399 | 6,201 | 5,943 | 5,253 | 3,592 | 1,958 | 850 | 27,594 |
| | Eventos | 9 | 4 | 43 | 189 | 494 | 1,169 | 1,517 | 1,094 | 516 | 5,035 |
| | Eventos (%) | 10.11 | 1.29 | 1.26 | 3.04 | 8.31 | 22.25 | 42.23 | 55.87 | 60.70 | 18.24 |
| Con enfermedad cardiovascular | En Riesgo | 3 | 2 | 15 | 20 | 57 | 110 | 121 | 139 | 70 | 537 |
| | Eventos | 0 | 0 | 0 | 2 | 9 | 32 | 59 | 70 | 49 | 221 |
| | Eventos (%) | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 10 | 15.78 | 29.09 | 48.76 | 50.35 | 70 | 41.15 |

La figura 11 muestra una grafica que compara la probabilidad de supervivencia entre pacientes positivos a COVID-19 con y sin EC (enfermedad cardiovascular).

El 50% de probabilidad de supervivencia para pacientes que sufrieron la comorbilidad con EC se presenta a los 77 años de edad y 73 años para pacientes sin EC, a partir de esa edad para ambos grupos dicho porcentaje disminuye. Por otro parte, desde los 41 años se observa una separación de las líneas entre ambos grupos.

Del mismo modo se obtuvo una gráfica con sesgo, en donde se esperaría que las personas con EC vivan menos, la cual la grafica muestra lo contrario. En este caso la edad promedio de pacientes con la comorbilidad es de 62 años en contraste con los 47 años que corresponden a pacientes sin la comorbilidad con una diferencia de 15 años, lo cual es una diferencia muy amplia en ambos grupos.

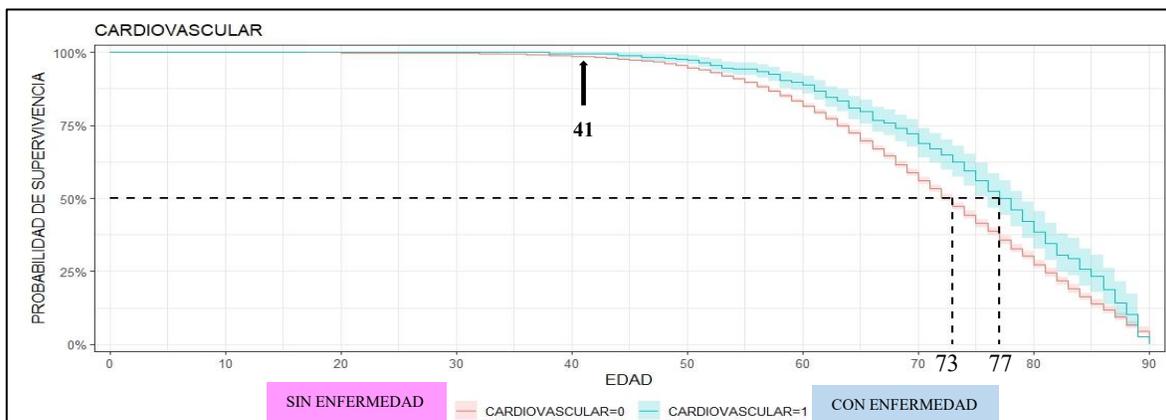


Figura 11. Estimación de supervivencia en enfermedad cardiovascular.

5.10 Probabilidad de supervivencia en EPOC.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica también fue una comorbilidad significativa para este trabajo. En la tabla 17 se muestra a los pacientes con este factor de riesgo, el número fue menor pero su porcentaje de mortalidad es alto.

En la población con EPOC, 419 pacientes estuvieron en riesgo de los cuales 200 pacientes murieron, lo cual da un porcentaje de más del 47% de mortalidad, en contraste con el grupo de pacientes sin presentar esta comorbilidad tuvo un porcentaje del 18% de mortalidad total.

También en el rango de 80-90 años como en los estudios anteriores, 76 pacientes estuvieron en riesgo y de estos, 53 pacientes no sobrevivieron, nos arroja como resultado un porcentaje de mortalidad de casi 70% de mortalidad.

En el rango de 30-39 años se observó una diferencia entre los pacientes con ambas enfermedades (COVID -19 Y EPOC) y sin EPOC, aquellos que sufrieron la comorbilidad tuvieron 30% de mortalidad y los que no en ese rango solo 3%, lo cual es impresionante pues es 10 veces más para pacientes con ambas enfermedades. El mismo caso para el rango de 40-49 años, el grupo con ambas enfermedades tuvo casi 18% de mortalidad en contraste con el grupo sin EPOC que tuvo 8.32%. El rango 50-59 tuvo un caso similar pues, casi el doble de diferencias entre ambos grupos resaltó, 42.39% y 22.04% de mortalidad respectivamente.

Tabla 17. Número de eventos y pacientes en riesgo referentes a enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

| | Edad | 0-9 | 10-19 | 20-29 | 30-39 | 40-49 | 50-59 | 60-69 | 70-79 | 80-90 | TOTAL |
|-----------------|--------------------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
| Sin EPOC | En riesgo | 92 | 311 | 3,409 | 6,211 | 5,961 | 5,271 | 3,606 | 2,007 | 844 | 27,712 |
| | Eventos | 9 | 4 | 43 | 188 | 496 | 1,162 | 1,522 | 1,120 | 512 | 5,056 |
| | Eventos (%) | 9.78 | 1.28 | 1.26 | 3.02 | 8.32 | 22.04 | 42.20 | 50.80 | 60.66 | 18.24 |
| Con EPOC | En Riesgo | 0 | 0 | 5 | 10 | 39 | 92 | 107 | 90 | 76 | 419 |
| | Eventos | 0 | 0 | 0 | 3 | 7 | 39 | 54 | 44 | 53 | 200 |
| | Eventos (%) | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 30 | 17.94 | 42.39 | 50.46 | 48.88 | 69.73 | 47.73 |

La figura 12 compara la probabilidad de supervivencia entre pacientes positivos a COVID-19 con y sin EPOC. El 50% de probabilidad de supervivencia para personas con la comorbilidad se presentó a los 77 años y 73 para personas sin EPOC, con una flecha se observa como las líneas de ambos grupos en la gráfica se separan a partir de los 43 años.

La gráfica referente a EPOC nos mostró un sesgo aún mayor por consecuencia de la edad promedio. Se esperaba, como en las graficas anteriores que las pacientes con EPOC murieran antes que los pacientes sin EPOC, por lo tanto se calculó la edad promedio en ambos grupos y aquellos con la comorbilidad tuvieron 62 años en promedio, por otra parte los que no tenían EC presentaron 47 años, una diferencia de 15 años. Con esto podemos deducir que la edad fue un factor que pudo alterar esta gráfica sesgando los datos.

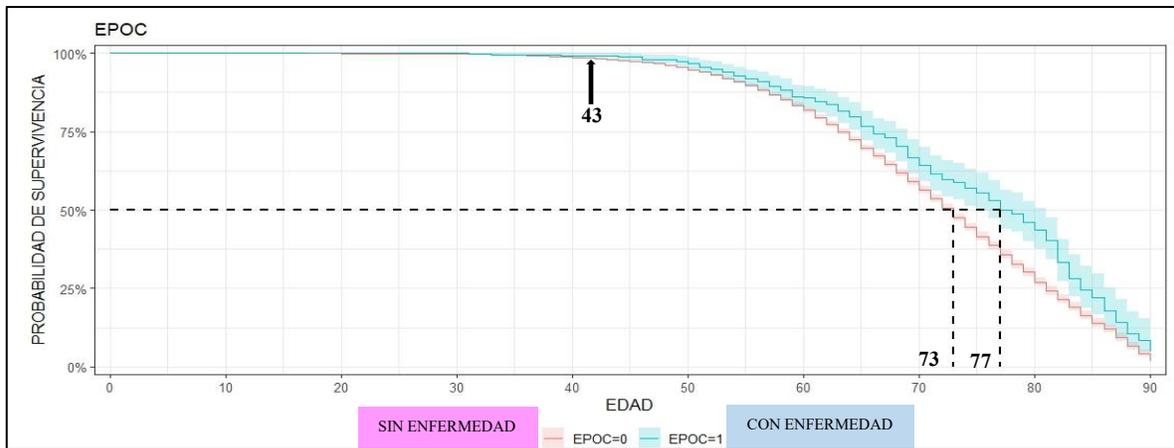


Figura 12. Estimación de supervivencia en enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

5.11 Análisis de riesgo.

El análisis de riesgo se encarga de mostrar que tan significativas son las complicaciones y comorbilidades en los pacientes, en la tabla 18 se analizan los factores de riesgo con las medidas de asociación respectivamente.

La tasa de riesgo predice qué, si el valor es mayor de 1 indica que el factor de riesgo está asociado con una mayor probabilidad de desarrollar complicaciones graves en COVID-19 asociada con el factor de riesgo presentado.

El intervalo de confianza del 95% (IC 95%) representa el rango de los valores en los que se espera que este el valor respectivo de la tasa de riesgo con un 95% de confianza.

Por otro lado, el valor P indica la significancia estadística de asociación, como ya se ha mencionado, los valores P pequeños como se muestran a continuación indican que estas asociaciones no son resultado de casualidad. Por lo tanto, existe una relevancia entre la COVID-19 con los factores de riesgo mencionados.

La tasa de riesgo menciona a neumonía, insuficiencia renal crónica, obesidad, diabetes y sexo como factores de riesgo que sobrepasaron de 1. Esto significa que las personas con estas enfermedades tienen una probabilidad mayor de contraer o fallecer de COVID-19 siendo los valores de neumonía (98%), insuficiencia renal crónica (45%), obesidad (51%) los más preocupantes. Así mismo el valor P de estos factores de riesgo fue estadísticamente significativo, de esta manera confirmamos que los valores son altamente confiables respecto a la asociación de la COVID-19 con los factores de riesgo en la mortalidad de los pacientes.

Por otro lado, se esperaría que EPOC, EC e hipertensión tuviesen una tasa de riesgo mayor a 1, esto por ser enfermedades graves, más aún si se asocian a pacientes con COVID-19. Como en los casos anteriores con las gráficas asociadas a estos factores de riesgo, la edad de pacientes con estas comorbilidades se asocia a adultos mayores, por esta razón pudo actuar sesgando los datos, sugiriendo a este trabajo un análisis más detallado por grupos (intervalos) de edad.

Tabla 18. Análisis de riesgo.

| Características y comorbilidades | Tasa de riesgo | 95% IC | Valor P |
|------------------------------------|----------------|-------------|--------------|
| Diabetes | 1.21 | (1.14-1.28) | 1.53e-10 *** |
| EPOC | 0.73 | (0.63-0.84) | 1.30e-05 *** |
| Sexo | 1.29 | (1.22-1.37) | < 2e-16 *** |
| Hipertensión | 0.82 | (0.77-0.88) | 3.41e-11 *** |
| Cardiovascular | 0.70 | (0.61-0.80) | 1.88e-07 *** |
| Obesidad | 1.51 | (1.42-1.61) | < 2e-16 *** |
| Insuficiencia renal crónica | 1.45 | (1.29-1.62) | 2.61e-10 *** |
| Neumonía | 1.98 | (1.86-2.10) | < 2e-16 *** |

6.- Discusión

Los datos obtenidos por la Dirección General de Epidemiología de la secretaria de salud del Gobierno Federal de México únicamente se consideraron hasta el mes de junio del 2021. Según el “Calendario de vacunación,” del gobierno de México. <https://vacunacovid.gob.mx/calendario-vacunacion/> para este mes la mayoría de las personas habían sido vacunadas en el estado de Veracruz, incluido el personal de salud, educativo, adultos mayores, entre otros. Por lo tanto, se buscó evitar que el proceso experimental fuera influido por la vacunación. De esta manera se obtuvieron datos confiables para un mejor análisis.

Se determinó a la neumonía como una complicación en la pandemia pues, algunos pacientes que presentaron COVID-19 como resultado o consecuencia sufrieron distintas lesiones pulmonares durante la evolución de la enfermedad, inducida por el virus (COVID-19). Estas lesiones provocaron una neumonía organizada parecida a las epidemias anteriores (SARS, MERS), lo cual es una condición histológica que se caracteriza por un llenado de alveolos y conductos alveolares con fibroblastos en forma de uso y miofibroblastos, que por consecuencia forman un tejido de granulación (Chérrez-Ojeda et al., 2020). Como tal, la Neumonía fue una enfermedad considerada complicación, que se desarrolló a partir de tener COVID-19.

Es importante mencionar que la edad también es un factor de riesgo muy puntual, pues el sistema inmune de personas de la tercera edad (mayores de 70 años) se encuentra muy debilitado, esto por la función alterada de las células de tipo B y T, por el aumento de las citocinas, produciendo una respuesta proinflamatoria exacerbada y un control deficiente de la replicación viral (Juárez-Rendón & Parra-Bracamonte, 2022)

En la tabla 9, correspondiente a la probabilidad general de supervivencia, donde se encuentran todos los casos, se confirma que la mayoría de los eventos fue entre los 70 y 79 años. No solo eso, conforme la edad avanzaba la probabilidad de morir fue aún mayor. Entre la década de los 80-90 años se presentó el porcentaje de letalidad más alto. De 920 pacientes, 565 pacientes murieron, un equivalente al 61% de probabilidades de morir en dicho rango.

Dichos datos coinciden con mismos análisis clínicos dentro del país, entre ellos el artículo de Peña et al., 2021. Y Juárez-Rendón & Parra-Bracamonte, 2022.

Si se compara el número de eventos del grupo de la comorbilidad de neumonía con el grupo de personas que no tienen neumonía en el rango de los 80-90 años, en los pacientes con esta complicación hubo 409 eventos de 568 pacientes, equivalente a tener más del 70% de probabilidades de morir, mientras que en el grupo de los pacientes que no presentaron neumonía presentaron un aproximado del 44% de probabilidades de morir.

Y así resultó con todos los factores de riesgo presentados en este trabajo. El rango de edad entre los 80 y 90 años tuvo el mayor índice de letalidad en todos los casos.

El sexo tuvo resultados estadístico-significativos, estos análisis se compararon con otros trabajos del país y del mundo. En general, los pacientes del sexo masculino presentaron una tasa de letalidad más visible en contraste con las mujeres. Para el sexo se obtuvo un valor P significativo ($< 2e-16$). Este valor fue similar a las comorbilidades de obesidad y neumonía siendo que fueron los 3 valores con más significancia en todos los factores estudiados.

Los resultados que se obtuvieron en las enfermedades cardiovasculares e hipertensión presentan un punto muy importante, ambos factores de riesgo están implicados con la proteína ACE-2 en la infección por SARS-CoV-2, además de que ésta misma proteína participa en la función cardíaca y en el desarrollo de hipertensión. Los síntomas respiratorios son más graves en personas con las enfermedades cardiovasculares en comparación con personas sanas, lo que podría asociarse una mayor secreción de las proteínas ACE-2 (Zheng et al., 2020). Mientras que se ha demostrado que los bloqueadores de los receptores de angiotensina y los bloqueadores de los receptores de mineralocorticoides aumentan los niveles de expresión y actividad de ACE2 en varios modelos experimentales y clínicos (Mourad & Levy, 2020). La presión arterial es un factor de riesgo cardiovascular común en adultos mayores. (García-Pachón et al., 2020). Por lo tanto, ambas enfermedades están implicadas en el riesgo de sufrir síntomas muy graves y por consecuencia de acuerdo con los resultados obtenidos en este experimento, estas comorbilidades tuvieron altos índices de mortalidad.

Finalmente, el análisis de riesgo que se obtuvo a partir de los datos obtenidos por el gobierno, fue claro. Se demostró que la tasa de riesgo de la neumonía como complicación tuvo un 98%

de probabilidades de seguir desarrollando la enfermedad. Así también, la obesidad y la insuficiencia renal crónica, daban como resultado un 51% y 45% de probabilidades para desarrollar la enfermedad COVID-19, respectivamente. Lo cual fue preocupante pues, el hecho de presentar un factor de riesgo como lo es la obesidad sin duda es un inductor para que la COVID-19 presente síntomas más graves. Y así con los demás factores de riesgo.

Por otro lado, el índice de confianza con un 95% de fidelidad, predice que los datos arrojados en la tasa de riesgo deben estar dentro del rango, lo cual cumple.

El valor P, ayuda a confirmar que los factores de riesgo son los causantes de que un paciente pueda sufrir una enfermedad más drástica, inclusive provocar la muerte de un paciente.

En cuestión con las curvas de supervivencia correspondientes a los factores de riesgo de EPOC, hipertensión y enfermedad cardiovascular, se observa un sesgo en los resultados. En teoría junto con las investigaciones y los antecedentes previstos, se esperaría que las personas con estas comorbilidades tuvieran una menor supervivencia; sin embargo, las gráficas sugieren lo contrario. Tras un análisis más detallado, se concluyó que la diferencia en la edad promedio entre los grupos podría estar actuando como un factor de confusión (Denz & Timmesfeld, 2024). En el caso de EPOC, la media de edad de los pacientes fue 18 años más que la de los pacientes sin esta comorbilidad, siendo la mayoría de estos pacientes personas de la tercera edad. De manera similar, en hipertensión y enfermedad cardiovascular se observaron diferencias cercanas a 15 años en la media de edad de los pacientes.

Esto resalta cómo la edad puede influir en los resultados de las curvas de supervivencia, y subraya la importancia de realizar ajustes en los análisis para controlar este factor. Una posible solución sería aplicar un ajuste por grupos de edad, lo que podría mejorar la precisión de los resultados y reducir el sesgo causado por la distribución desigual de edades. De la misma manera que las curvas de supervivencia pueden haberse visto afectadas por la diferencia de edad, es posible que el análisis de riesgos también esté influenciado por este sesgo.

7.- Conclusiones

Este trabajo logra desarrollar un programa que evalúa los factores de mortalidad y las tasas de letalidad. Con esto se pueden evitar y/o reducir el número de eventos en personas que padezcan alguna enfermedad crucial en el estado de Veracruz.

Así mismo se destaca la participación de graficas de supervivencia y prueba de rango logarítmico como propicias para este trabajo, teniendo así una interpretación correcta de resultados.

Los hallazgos de este estudio subrayan la influencia significativa de las comorbilidades en la gravedad y mortalidad asociadas con COVID-19. La alta tasa de letalidad en pacientes con neumonía, insuficiencia renal crónica, EPOC, y otras condiciones, resalta la necesidad urgente de estrategias preventivas.

En este contexto, la importancia de una alimentación equilibrada y la práctica regular de ejercicio físico se presentan como componentes cruciales en la reducción de riesgos. La edad también fue una condición comprometedora, se deben tener cuidados intensivos y cautelosos a personas de la tercera edad para evitar los eventos en las pacientes. Estos hábitos no solo pueden mejorar la salud general y fortalecer el sistema inmune, sino también ayudar a mitigar el impacto negativo de las comorbilidades identificadas. Por lo tanto, es imperativo promover programas de salud que integren la nutrición adecuada y el ejercicio como medidas preventivas fundamentales para reducir la incidencia y gravedad de enfermedades, especialmente en la población vulnerable. La promoción de estos hábitos saludables podría no solo mejorar la calidad de vida, sino también reducir las tasas de letalidad asociadas con enfermedades infecciosas como el COVID-19.

8.- Información complementaria.

La Subsecretaria de Prevención y Promoción de Salud mediante la inDRE aprobaron un listado de pruebas moleculares útiles por RT-qPCR, para SARS- CoV-2.

Estas son algunas de las pruebas que la secretaria de salud aprobó. Pertenecen a diferentes centros de investigación y laboratorios del mundo que, en su momento fueron publicados en para su disposición.

8.1 Listado de pruebas moleculares por RT-PCR para SARS-CoV-2.

| No. Catálogo | Fabricante | Sensibilidad Analítica (Límite de Detección) | Especificidad Analítica (Ausencia de reacciones cruzadas) | Genes Detectados | Número de reacciones necesarias por cada muestra | Oficio / Informe de Evaluación Comparativa |
|------------------------------|--------------------------------------|--|---|-------------------------|--|--|
| NO DISPONIBLE COMERCIALMENTE | IMPLEMENTACIÓN INSTITUCIONAL | 10 copias/reacción | 100% | E, RdRp, RNAsa P* | 3 | |
| IR6902 | KOGENEBIOTEC H CO | 5 copias/reacción 100 copias/reacción | 100% | E, ORF1 ab, Gen humano* | 1 | DGE-DSAT-11560-2021 |
| 12013743 | Bio-Rad Laboratories, Inc | 100 copias/reacción | 100% | N1, N2, RNAsa P* | PCR Digital/ver informe | DGE-DSAT-05997-2021 |
| LV4301 | Sistemas Genómicos S.L. | 25 copias/reacción | 100% | ORF1a ORF1b, RNAsa P* | 1 | DGE-DSAT-04983-2021 |
| PGA4102P2 | Tellegen Corporation | 100 copias/reacción | 100% | N y S | 1 | DGE-DSAT-04014-2021 |
| 190-000 | Abbott Diagnostics Scarborough, Inc. | Prueba Rápida Evaluada por Desempeño Clínico | 100% | RdRp | 1 | DGE-DSAT-03715-2021 |
| 20043675 | Illumina, Inc. | 100 copias/reacción | 100% | Genoma SARS- CoV-2 | 1 | DGE-DSAT-03384-2021 |

| Nombre Prueba |
|--|
| BERLIN TEST-PRUEBA DE REFERENCIA REALIZADA EN EL INDRE Y EN LA RED NACIONAL DE LABORATORIOS DE SALUD PÚBLICA |
| PowIRChek™ SARS-CoV-2 Real Time PCR Kit |
| Bio-Rad SARS-COV-2 ddPCR KIT |
| COVID-19 Multiplex One Step PCR Lyo-H |
| SARS-CoV-2 Nucleic acid detection kit based on Real-Time PCR platform |
| ID NOW™ COVID-19 |
| Illumina® COVIDSeq™ Test |

8.2 Listado de pruebas de antígenos para SARS-CoV-2 durante la contingencia de COVID-19 en México.

| Solicitante | Sensibilidad (concordancia positiva*) | Especificidad (Concordancia negativa*) | Antígeno detectado | Instrumento requerido | Oficio / Informe de Evaluación Comparativa |
|--|---------------------------------------|--|--------------------|-----------------------|--|
| MCD, Servicios Integrales de Diagnósticos, S.A. de C.V | 91.36 (IC 95 a 87.09% a 94.57%) | 98.10 (IC95 94.55% a 99.61%) | Nucleocápside | Ninguno | DGE-DSAT-14935-2022 |
| Ensayos y Tamizajes de México, S.A. de C.V. | 83.33 (IC95 77.19% a 88.39%) | 98.39 (IC95 95.94% a 99.56%) | No específica | Ninguno | DGE-DSAT-13389-2022 |
| PROVISION GROUP, S.A. de C.V. | 80.23% (IC95 70.25% a 88.04%) | 97.94% (IC95 95.80% a 99.17%) | Nucleocápside | Ninguno | DGE-DSAT-10855-2022 |
| Ackerman Pharma, S.A. de C.V. | 87.50% (IC95 79.57% a 93.17%) | 99.35% (IC95 96.41% a 99.98%) | Nucleocápside | Ninguno | DGE-DSAT-09738-2022 |
| Seegene México, S.A.P.I. de C.V. | 91.36% (IC95 83.00% a 96.45%) | 99.04% (IC95 94.76% a 99.98%) | Nucleocápside | Ninguno | DGE-DSAT-07802-2022 |
| Diagnóstica Internacional, S.A. de C.V. | 80.31 (IC95 72.33%) | 93.88 (IC95 94.33% a 98.49%) | Nucleocápside | Ninguno | DGE-DSAT-06620-2022 |
| 2H MEDGLOBAL, S.A. de C.V. | 87.66% (IC95 82.76% a 91.58%) | 97.78% (IC95 93.64% a 99.54%) | Nucleocápside | Ninguno | DGE-DSAT-04611-2022 |

| Nombre Prueba | No. Catálogo | Fabricante |
|---|-----------------|---|
| VTRUST COVID-19 Antigen Rapid Test | TD-4531 | TaiDoc Technology Corporation |
| Wondfo® 2019-nCoV Antigen Test (Lateral Flow Method) | W196 | Guangzhou Wondfo Biotech Co., Ltd. |
| COVID-19 Antigen Rapid Test Kit (Colloidal Gold) | ICOV-502G-2 | Jiangsu Konsung Bio-Medical Science And Technology Co, Ltd. |
| NowChek COVID-19 Ag Test | RG1901DG | BioNote, Inc. |
| COVID-19 Ag Detection Kit (Colloidal Gold Immunochromatography) | 41A254 | ImmunoDiagnostics Limited |
| Simple Ag SARS-CoV-2 Ag | 9.233.020.87.00 | Operon, S.A. |
| Rapid™ Response COVID-19 AntigenRapid Test Device | COV-19C25 | BTNX, Inc. |

9.- Referencias bibliográficas.

Astuti, I., & Ysrafil. (2020). Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 14(4), 407-412.

Backhaus, K., Erichson, B., Gensler, S., Weiber, R., & Weiber, T. (2023). *Analysis of Variance*. En *Springer eBooks* (pp. 147-202).

Bedford, J., Enria, D., Giesecke, J., Heymann, D. L., Ihekweazu, C., Kobinger, G., Lane, H. C., Memish, Z., Oh, M.-d., Sall, A. A., Schuchat, A., Ungchusak, K., & Wieler, L. H. (2020). COVID-19: towards controlling of a pandemic. *The Lancet*, 395(10229), 1015-1018.

Bellido, V., & Pérez, A. (2020). Consecuencias de la COVID-19 sobre las personas con diabetes. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*.

Bland, J. M., & Altman, D. G. (2004). The logrank test. *BMJ*, 328(7447), 1073.

Centers for Disease Control and Prevention. (2022). *Global Responses to Prevent, Manage, and Control Cardiovascular Diseases*.

Cervantes, A. (2022). Identificación de factores asociados a la letalidad por COVID-19 en México mediante el aprendizaje automático [Tesis de maestría]. Universidad Autónoma del Estado de Morelos.

Chérrez-Ojeda, I., Gochicoa-Rangel, L., Salles-Rojas, A., & Mautong, H. (2020). Seguimiento de los pacientes después de neumonía por COVID-19: Secuelas pulmonares. *Revista Alergia México*, 67(4), 350-369.

Deo, S. V., Deo, V., & Sundaram, V. (2021). Survival analysis—part 2: Cox proportional hazards model. *Indian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 37(2), 229-233.

Denz, R., & Timmesfeld, N. (2024). adjustedCurves: Estimating Confounder-Adjusted Survival Curves in R. arXiv preprint arXiv:2402.15292.

Díaz, E., Lorente, L., Valles, J., & otros. (2010). Neumonía asociada a la ventilación mecánica. *Medicina Intensiva*, 34(5), 318-324.

Figueira Gonçalves, J., Golpe, R., & García-Talavera, I. (2020). Enfermedad pulmonar obstructiva crónica e infección por SARS-CoV-2. ¿Qué sabemos hasta ahora? *Archivos de Bronconeumología*, 56(5-6), 496-503.

Garay, I., Vega, L., & Ganado, E. (2017). Curso básico sobre hipertensión. Tema 2. Antagonistas de los receptores de la angiotensina II. *Farmacia Profesional*, 31(2), 22-30.

García-Pachón, E., Zamora-Molina, L., Soler-Sempere, M., Baeza-Martínez, C., Grau-Delgado, J., Padilla-Navas, I., & Gutiérrez, F. (2020). Asma y EPOC en pacientes hospitalizados por COVID-19. *Archivos de Bronconeumología*, 56(9), 604.

Gobierno de México. (2022). Calendario de vacunación.

Hamming, I., Timens, W., Bulthuis, M. L. C., Lely, A. T., Navis, G. V., & van Goor, H. (2004). Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, 203(2), 631-637.

Haveri, A., Smura, T., Kuivanen, S., Österlund, P., Hepojoki, J., Ikonen, N., Pitkäpaasi, M., Blomqvist, S., Rönkkö, E., Kantele, A., Strandin, T., Kallio-Kokko, H., Mannonen, L., Lappalainen, M., Broas, M., Jiang, M., Siira, L., Salminen, M., Puumalainen, T., ... Savolainen-Kopra, C. (2020). Serological and molecular findings during SARS-CoV-2 infection: The first case study in Finland, January to February 2020. *Eurosurveillance*, 25(11), 2000266.

Hidalgo-Blanco, M. Á., Andreu-Periz, D., & Moreno-Arroyo, M. (2020). COVID-19 en el enfermo renal. Revisión breve. *Enfermería Nefrológica*, 23(2), 122-131.

Hong, S. H., Oh, H., Park, Y. W., Kwak, H. W., Oh, E. Y., Park, H. J., ... & Lee, J. (2021). Immunization with RBD-P2 and N protects against SARS-CoV-2 in nonhuman primates. *Science Advances*, 7(eabg7156).

Jawerth, N. (2020). Detección del virus de la COVID-19 mediante la RT-PCR en tiempo real. *OIEA*.

Juárez-Rendón, K., & Parra-Bracamonte, G. (2022). Características y factores de riesgo de mortalidad por COVID-19 en Tamaulipas, a un año de pandemia. *CienciaUAT*, 17(1), 6-16.

Koletsis, D., & Pandis, N. (2017). Survival analysis, part 2: Kaplan-Meier method and the log-rank test. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 152(4), 569-571.

Larson, M. G. (2008). Analysis of variance. *Circulation*, 117(1), 115-121.

Lapi Salud Integral. (s. f.). COVID-19 Guía de interpretación de las pruebas de diagnóstico molecular (RT-PCR).

Lizzerini, M., & Putoto, G. (2020). COVID-19 in Italy: momentous decisions and many uncertainties. *The Lancet Global Health*, 8(5), 641-642.

Li, B., Yang, J., Zhao, F., Zhi, L., Wang, X., Liu, L., Bi, Z., & Zhao, Y. (2020). Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clinical Research in Cardiology*, 109(5), 531–538.

Llanos Tejada, F., Muñoz Taipe, W., Muñoz Abanto, N., Saavedra Vilchez, G., Sifuentes Peracchio, F., Somocurcio Rivera, D., Escobar Baigorria, R., Farro Rodriguez, A., Bravo Osorio, I., & Salas Lopez, J. (2021). Evaluación de comorbilidades y pronóstico de la neumonía por COVID-19: Revisión de la literatura. *Horizonte Médico (Lima)*, 21(3).

Ludwig, S., & Zarbock, A. (2020). Coronaviruses and SARS-CoV-2: A brief overview. *Anesthesia & Analgesia*, 131(1), 93-96.

Muñoz Gutiérrez, G., & Gutiérrez, K. (2020). Detección de SARS-CoV-2. *Revista Costarricense de Cardiología*, 22(40-41), 40-41.

Molina Arias, M. (2017). ¿Qué significa realmente el valor de p? *Pediatría Atención Primaria*, 19(76), 377-381.

Moreno-Tetlacuilo, L. M. A., & Gutiérrez Juárez, K. (2020, julio 6). Hombres, mujeres y la COVID-19. ¿Diferencias biológicas, genéticas o ambas? *Revista de Salud Pública*, 1(6), 1-10. Universidad Nacional Autónoma de México.

Mourad, J., & Levy, B. (2020). Interaction between RAAS inhibitors and ACE2 in the context of COVID-19. *Nature Reviews Cardiology*, 17(5), 313.

Mousavizadeh, L., & Ghasemi, S. (2020). Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*.

Peralta, G., Carozzo, T., Sierra, M., & Bu Figueroa, E. (2020). Vista de enfermedad por coronavirus (COVID-19): la pandemia según la evidencia actual.

Petrova, D., Salamanca-Fernández, E., Rodríguez Barranco, M., Navarro Pérez, P., Jiménez Moleón, J., & Sánchez, M. (2020). La obesidad como factor de riesgo en personas con COVID-19: Posibles mecanismos e implicaciones. *Atención Primaria*, 52(7), 496-500.

Pita Fernández, S. (1995). Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística. *CAD ATEN PRIMARIA*, 2, 130-135. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, España.

Qiagen. (n.d.). SARS-COV-2 Neo Assay Kit Instructions for use (Protocol Sheet) - QIAGEN.

Ramón Salvador, D. M. (2021). Factores asociados de los pacientes con complicaciones por COVID-19 [Especialidad en medicina familiar]. Universidad Autónoma de Querétaro.

Roncon, L., Zuin, M., Rigatelli, G., & Zuliani, G. (2020). Diabetic patients with COVID-19 infection are at higher risk of ICU admission and poor short-term outcome. *Journal of Clinical Virology*, 127, 104354.

Saetta, M., Turato, G., Maestrelli, P., Mapp, C. E., & Fabbri, L. M. (2001). Bases celulares y estructurales de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *The Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 163(6), 1304-1309.

San José, B., Pérez, E., & Madero, R. (2009). Métodos estadísticos en estudios de supervivencia. *Anales de Pediatría Continuada*, 7(4), 201-207.

Samada Suárez, M., & Hernández Perera, J. C. (2020, junio 29). ¿Predomina la mortalidad por la COVID-19 en el sexo masculino? *Boletín Científico del Cimeq*, 1(15), 6-7. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas.

Shi, Y., Wang, Y., Shao, C., Huang, J., Gan, J., Huang, X., Bucci, E., Piacentini, M., Ippolito, G., & Melino, G. (2020). COVID-19 infection: The perspectives on immune responses. *Cell Death & Differentiation*, 27(5), 1451-1454.

Sin-Yee, F., Kit-San, Y., Zi-Wei, Y., Chi-Ping, C., & Dong-Yan, J. (2020). A tug-of-war between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and host antiviral defence: Lessons from other pathogenic viruses. *Emerging Microbes & Infections*, 9(1), 1558-1570.

Stel, V. S., Dekker, F. W., Tripepi, G., Zoccali, C., & Jager, K. J. (2011). Survival analysis I: the Kaplan-Meier method. *Nephron Clinical Practice*, 119(1), c83-c88.

□ **Siddiqi, H. K., & Mehra, M. R.** (2020). COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*.

Turner, A. J., Hiscox, J. A., & Hooper, N. M. (2004). ACE2: de la vasopeptidasa al receptor del virus del SARS. *Trends in Pharmacological Sciences*, 25(6), 291-294.

Vega Rivero, J. A., Ruvalcaba Ledezma, J. C., Hernández Pacheco, I., Acuña Gurrola, M. R., & López Pontigo, L. (2020). La salud de las personas adultas mayores durante la pandemia de COVID-19. *Journal of Nursing and Nursing Research*, 5(7), 726-739.

Wang, Y., Zhang, D., Du, G., Zhao, J., Jin, Y., Fu, Y., Zhang, Y., Wang, B., Lu, X., & Wang, Y. (2020). Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 395(10236), 1569-1578.

Xu, Z., Shi, L., Wang, Y., Zhang, J., Huang, L., Zhang, C., Liu, S., Zhao, P., Liu, H., Zhu, L., Tai, Y., Bai, C., Gao, T., Song, J., Xia, P., Dong, J., Zhao, J., & Wang, F.-S. (2020). Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(4), 420-422.

Yang, P., & Wang, X. (2020). COVID-19: A new challenge for human beings. *Cellular & Molecular Immunology*, 1-3.

Ye, M., Wysocki, J., William, J., Soler, M. J., Cokic, I., & Battle, D. (2006). Glomerular localization and expression of angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-converting

enzyme: implications for albuminuria in diabetes. *Journal of the American Society of Nephrology*, 17(11), 3067-3075.

Yuefei, J., Haiyan, Y., Wangquan, J., Weidong, W., Shuaiyin, C., Weiguo, Z., & Guangcai, D. (2020). Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses*, 12(4), 372. <https://doi.org/10.3390/v12040372>

Zheng, Y., Ma, Y., Zhang, J., & Xie, X. (2020). COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature Reviews Cardiology*, 17(5), 259-260.

Zhao, Q., Meng, M., Kumar, R., Wu, Y., Huang, J., Lian, N., et al. (2020). The impact of COPD and smoking history on the severity of Covid-19: A systemic review and meta-analysis. *Journal of Medical Virology*.