



BUAP

Facultad de Medicina
Dirección de Estudios de Posgrado del Área de la Salud
Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado
Hospital Regional ISSSTE Puebla

**PRECISIÓN DIAGNÓSTICA DEL LACTATO SÉRICO PARA PREDECIR
MORTALIDAD EN NEUMONÍA POR SARS COV-2, EN ENFERMOS CRÍTICOS
EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL REGIONAL
ISSSTE PUEBLA, DEL 1 DE ABRIL DE 2020 AL 20 DE ABRIL DE 2021**

**Tesis para obtener el Diploma de Especialidad en
Medicina del Enfermo en Estado Crítico**

**Presenta:
Dr. Hansel Glenn Vargas García**

**Director de Tesis
Dr. Sergio Reyes Inurrigarro**



**Asesores
Metodológico: M.D., Ph. D. José Luis Gálvez Romero
Experto: Dr. Rafael Cirino Lara Dominguez**

CVU CONACYT 1290598

H. Puebla de Z. Enero de 2023



**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO
BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO DEL ÁREA DE LA SALUD
FACULTAD DE MEDICINA**

TITULO DE LA TESIS PROFESIONAL

Precisión diagnóstica del Lactato sérico para predecir Mortalidad en
Neumonía por SARS COV-2, en enfermos críticos en la Unidad de
Cuidados Intensivos del Hospital Regional ISSSTE Puebla, del 1 de abril
de 2020 al 20 de abril de 2021

Tesis para obtener el Diploma de
Especialista en Medicina del Enfermo en Estado Crítico

Presenta

HANSEL GLENN VARGAS GARCÍA

Director de Tesis:

Dr. Sergio Reyes Inurrigarro

ASESOR METODOLÓGICO: M.D., Ph. D. José Luis Gálvez Romero

ASESOR EXPERTO: Dr. Rafael Cirino Lara Domínguez

H. Puebla de Zaragoza, enero de 2023.

HOJA DE FIRMAS

Dr. Arsenio Torres Delgado
Director Médico

Mtro. Mario Alberto Sorcia Aguilar
Coordinador de Enseñanza e Investigación

Dr. Sergio Reyes Inurrigarro
Director de Tesis

M.D., Ph. D. José Luis Gálvez Romero
Asesor Metodológico

Dr. Rafael Cirino Lara Dominguez
Asesor Experto

Dr. Hansel Glenn Vargas García
Tesista

NO. DE REGISTRO

81.2022

AGRADECIMIENTOS

La elaboración de este estudio no hubiera sido posible sin ustedes, por lo que las palabras me faltan para expresar mi gratitud a cada uno y decirles ¡Gracias!

Dr. Sergio Reyes Inurrugarro, por todas sus enseñanzas, paciencia y dedicación en mi formación como subespecialista, modelo a seguir de lo que debe de ser un medico, un profesionista, un maestro y sobre todo un ser humano.

Dr. Rafael Lara Dominguez por su ejemplo de disciplina, perfección, superación; por sus sabias palabras de aliento, sus orientaciones, conocimientos rigurosos y precisos, pero sobretodo por su amistad.

Dr. José Luis Gálvez Romero por su pasión por la investigación, por todas las horas de trabajo y empeño en la revisión y orientación de este ambicioso proyecto.

Gracias a mis queridos maestros, por su paciencia, por compartir sus conocimientos de manera profesional e invaluable, por su perseverancia y tolerancia.

DEDICATORIA

A Elisa, mi compañera de proyecto llamado vida, este trabajo no hubiera sido posible sin tu apoyo incondicional, siempre alentandome a seguir a delante, a superarme.

A mi pequeña Monse, mi motor, mi razon de ser en este mundo, mi inspiración a ser mejor cada día; este trabajo es dedicado especialmente a ti.

A mi madre por ser cimiento en mi formación ejemplo de superación personal.

Y a ti que estas en el cielo, que me enseñaste con tu ejemplo de rectitud, honestidad, perseverancia, disciplina y ainco, que podemos alcanzar las metas que nos trasemos; el limite nosotros lo ponemos.

Tabla de contenido

1. RESUMEN.....	1
2. INTRODUCCIÓN.....	4
3. ANTECEDENTES	6
3.1 ANTECEDENTES GENERALES	6
CORONAVIRUS	6
COVID 19	6
VIROLOGÍA COVID 19	7
FISIOPATOGENIA	7
<i>Incubación</i>	9
<i>Factores de Riesgo</i>	10
<i>Signos y Síntomas</i>	11
<i>Complicaciones</i>	11
DIAGNÓSTICO.....	12
<i>Detección de Ácido Nucleico</i>	12
<i>Aislamiento y Cultivo de Virus</i>	12
<i>Detección de Anticuerpos Séricos</i>	12
<i>Detección de Indicadores de Respuesta Inflamatoria</i>	13
<i>Lactato</i>	15
3.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS	16
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
4.1 <i>Justificación</i>	20
4.2 <i>Hipótesis</i>	21
5. OBJETIVOS	22
5.1 <i>Objetivo General</i>	22
5.2 <i>Objetivo Especifico</i>	22
6. MATERIAL Y MÉTODOS	22
6.1 <i>Diseño y tipo de Estudio</i>	22
6.2 <i>Población de Estudio</i>	22
6.3 <i>Universo de Trabajo</i>	23
6.4 <i>Tiempo de Ejecución</i>	23
6.5 <i>Definición del Grupo a Estudiar</i>	23
6.6 <i>Criterios de Inclusión</i>	23
6.7 <i>Criterios de Exclusión</i>	23
6.8 <i>Criterios de Eliminación</i>	23
6.9 <i>Muestreo no Probabilístico</i>	23
6.10 <i>Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra</i>	24
6.11 <i>Descripción operacional de las variables</i>	25
6.12 <i>Técnicas y procedimientos a emplear</i>	26
6.13 <i>Procesamiento y Análisis Estadístico</i>	27
7. RECURSOS	28
7.1 <i>Recursos Humanos</i>	28
7.2 <i>Recursos Materiales</i>	28
7.3 <i>Recursos Financieros</i>	28
8. ASPECTOS ÉTICOS.....	29
8.1 <i>Consentimiento Informado</i>	29
8.2 <i>Conflicto de interes</i>	29
8.3 <i>Consideraciones de Bioseguridad</i>	29
9. RESULTADOS.....	30
10. DISCUSIÓN	34
11. CONCLUSIONES	36
11.1 <i>Conclusiones Especificas</i>	36
11.2 <i>Conclusión General</i>	36
11.3 <i>Fortalezas</i>	36
11.4 <i>Limitantes</i>	37
11.5 <i>Perspectivas y recomendaciones</i>	37

13. BIBLIOGRAFÍA.....	38
14 ANEXOS.....	46

1. RESUMEN

Antecedentes: En el mes de diciembre de 2019 se presentó una nueva enfermedad provocada por un coronavirus, en la ciudad de Wuhan, China, este padecimiento se caracterizaba por una rápida expansión a otras provincias de China, y posteriormente a todas las regiones de la Organización Mundial de la Salud (América, Europa, Asia Sudoriental, Pacífico Occidental y África). Al ser una nueva enfermedad se desconocía su prevalencia, grupos etarios afectados, curso clínico en pacientes con comorbidos, etc.

El estudio Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis, es uno de los primeros estudios realizados fuera de China, en donde destacan la importancia de una identificación urgente de predictores clínicos y de laboratorio de progresión de la enfermedad hacia formas graves y fatales.

Izcoyich y colaboradores realizaron una revisión sistemática para identificar los factores pronósticos que puedan utilizarse en la toma de decisiones relacionadas con la atención de los pacientes infectados por COVID-19. Encontrando que la elevación de los niveles de lactato mayores a 2.2 mmol/L, proporcionan información pronóstica valiosa sobre la mortalidad y/o enfermedad grave en pacientes con enfermedad infecciosa COVID-19.

Material y Métodos: Se llevó a cabo un estudio observacional de precisión diagnóstica en la Unidad de Cuidados Intensivos Adultos del Hospital Regional ISSSTE Puebla. En el cual se realizó una revisión de los expedientes de los pacientes registrados en la libreta de ingreso y egresos de la unidad de cuidados intensivos, del mes de abril de 2020 al mes de abril de 2021, se identificaron los expedientes que cumplieran con los criterios de inclusión del estudio, se realizó el llenado del formato de captura de datos, registrando los niveles de Lactato sérico medido a través de la gasometría arterial o venosa al momento del ingreso y al momento del alta del paciente, procesadas en un equipo GEM Premier 5000® de la Unidad de Cuidados Intensivos, así como se registraron las

variables de mortalidad, escala pronóstica SOFA, comorbilidades de acuerdo a la escala Charlson, y si contaban con apoyo ventilatorio mecánico invasivo.

Se realizó el análisis estadístico en el programa IBM SPSS Statistics 25.0 para Windows, Armonk, NY.

Resultados: Se recabaron los datos de 114 pacientes, con el diagnóstico de Neumonía por SARS COV-2 (COVID-19), ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos, la edad en años fue de 49.2 ± 11.9 DE, predominio del género masculino en un 63.2% y 36.8% para el género femenino. El 78.1% presentó comorbilidades, Diabetes Mellitus en un 37.7% (43/114), Hipertensión Arterial 37.7% (43/114), Obesidad Mórbida 10.5% (12/114), Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica 3.5% (4/114), Cardiopatía isquémica 2.6% (3/114), Enfermedad Vascular Cerebral 1.8% (2/114), Dislipidemia 1.8% (2/114), Enfermedad del Tejido Conectivo 1.8% (2/114), Complicaciones de la Diabetes 1.8% (2/114), Enfermedad Renal Crónica 0.9% (1/114), Insuficiencia Cardíaca 0.9% (1/114), Enfermedad Venosa Periférica 0.9% (1/114). Se analizaron las siguientes características como factores asociados a mortalidad encontrando que el 59% (62/105) de los pacientes con Ventilación Mecánica Invasiva tuvo un desenlace fatal [OR de 2.4 (IC_{95%} 1.9-3.1, $p = 0.001$], el 69% (58/83) con Choque séptico [OR de 29 (IC_{95%} 6.4-131.9, $p = 0.001$], 58 % (7/12) con Obesidad Mórbida [OR 1.2 (IC_{95%} 0.3-4, $p = 0.5$], 53% (23/43) con Hipertensión Arterial Sistémica [OR de 0.9 (IC_{95%} 0.4-2, $p = 0.5$], 51% (22/43) con Diabetes mellitus [OR de 0.8 (IC_{95%} 0.4-1.7, $p = 0.3$], y 61% (44/72) para el género masculino [OR 0.5 (IC_{95%} 0.2-1.1, $p = 0.07$]. Se analizó la predicción de mortalidad con la medición del Lactato sérico al ingreso, al egreso y con el cálculo de la escala de SOFA al ingreso a la unidad de cuidados intensivos. El Lactato sérico de ingreso: El AUC 0.54 (IC_{95%} 0.43 a 0.65, $p = 0.5$), el punto de corte fue de 1.15 mmol/L, con una sensibilidad del 67% y especificidad de 49%, VPP 62%, VPN 54%. Lactato sérico en punto de máxima gravedad: El AUC 0.72 (IC_{95%} 0.62-0.81, $p = 0.001$), el punto de corte fue de 1.25 mmol/L, sensibilidad 70% y especificidad de 65%, VPP 71%, VPN 63%. SOFA: El AUC 0.75 (IC_{95%} 0.66-0.84, $p = 0.001$), el punto de corte de 8.5, sensibilidad de 59% y especificidad de 76%, VPP 76%, VPN de 60%.

Conclusión: El lactato sérico en el punto máximo de gravedad, es un marcador adecuado para predecir mortalidad en pacientes con neumonía por SARS-Cov-2, con una sensibilidad del 70% y especificidad del 65%.

2. INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan provincia de Hubei China, se presentó una nueva enfermedad causada por un nuevo coronavirus, el cual fue nombrado SARS CoV-2, y la enfermedad como COVID 19. Dicha enfermedad se propagó rápidamente por toda China, y posteriormente a otros países y continentes (212 países de las seis regiones de la Organización Mundial de la Salud). En México se dio a conocer en la cuarta semana del mes de febrero del año 2020; El primer caso importado, proveniente de Italia país con alta transmisión del virus, a partir de ese momento se inició la transmisión de la enfermedad a nivel local así como nuevos casos importados se presentaron. Diferentes Instituciones de Salud iniciaron con la preparación y la atención de la emergencia sanitaria que se estaba presentando.

Al ser un nuevo virus (nueva enfermedad), se ha ido conociendo su comportamiento (cuadro clínico, tratamiento, estudios de laboratorio, etc). Los primeros estudios describen las características clínicas de la enfermedad, siendo la mayoría de los estudios publicados, provenientes de China, conforme se extendía la pandemia, nuevos investigadores en diferentes latitudes del mundo daban a conocer sus hallazgos, por los cual se presentó en la comunidad científica un auge en las publicaciones sobre la enfermedad, describiendo desde el tratamiento, estudios de laboratorio, e inclusive la situación de salud mental de los prestadores de salud.

La información oficial en México, al corte de la semana epidemiológica No. 48 del año 2021 (28 noviembre al 4 de diciembre) dado a conocer por la Secretaría de Salud de México a través de la Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud, reportan que existen 3 900 293 casos confirmados de COVID 19, en lo que va del año, con 17 501 casos en la semana epidemiológica No. 48; Presentándose en el Estado de Puebla 142 casos nuevos en la misma semana, con un acumulado de 125 869 casos en el año 2021, de los cuales 66 862 corresponden al género masculino y 59 007 al género femenino.

Diversos estudios descriptivos de la enfermedad se han publicado, sin embargo son estudios realizados en diferentes regiones del mundo, con características genéticas, demográficas, climáticas, antropométricas etc. Diferentes a las que existen en México.

Es por ello de la necesidad de realizar estudios descriptivos de la presentación de la enfermedad en nuestro país, tanto clínica como paraclínica, y estos sean la pauta a futuros estudios de la enfermedad.

3. ANTECEDENTES

3.1 Antecedentes Generales

Coronavirus

Son una familia de virus los cuales tienen un genoma RNA de cadena única y sentido positivo, rodeado por una bicapa de lípidos, las cuales les dan la forma de la corona llamadas peplómeros, miden aproximadamente 13 nm. Los peplómeros inducen respuestas celulares inmunitarias y de neutralización y son adquiridos en el aparato de golgi y retículo endoplásmico rugoso (Kenneth J & C George, 2010).

Esta familia es considerada como causa de resfriado común en hasta 5–10% en adultos y es similar en vías respiratorias bajas en niños. Los receptores celulares son metaloproteasas de la superficie celular y un receptor de ácido siálico (Kenneth J & C George, 2010).

A finales del año 2002, apareció en China una enfermedad llamada Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS), se propagó por toda Asia y en la actualidad se encuentra en todo el mundo causada por un betacoronavirus de linaje B de alta virulencia, con capacidad de mutar como otros virus ARN (Kenneth J & C George, 2010). En el septiembre del 2012 se reportó el Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (MERS) en Arabia Saudita el cual también cursaba con lesión renal aguda, identificando al causante un betacoronavirus de linaje C con reservorio en camellos y humanos (Bratanich, 2015) (Gorbalenya et al., 2020).

COVID 19

En diciembre de 2019, se identificó un nuevo coronavirus causante de cuadros respiratorios de leves a severos en Wuhan, provincia de Hubei en China, la cual se ha extendido de manera rápida ocasionando una epidemia en China y posterior declarada como Pandemia por la OMS mismos que le dieron el nombre de Covid 19 en febrero de 2020, la cual causa un Síndrome Respiratorio Agudo Severo 2 denominado SARS-CoV-2 (Gorbalenya et al., 2020).

Virología COVID 19

El COVID 19 es un betacoronavirus del mismo subgénero que el SARS del 2002 presentes en murciélagos pero con un clado diferente. La estructura de unión al receptor es muy parecida a la del SARS del 2002, y se demostró que usa el mismo receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 para entrar a las células del huésped (P. Zhou et al., 2020). Se sabe que el huésped primario es el murciélago, pero se desconoce si el mecanismo de transmisión es directo o existe un huésped intermedio (Poulter, 2020). Se han identificado 2 cepas del COVID 19 uno designado tipo L que representa 70% y uno designado tipo S que representa el 30% restante (Xiaolu et al., 2020).

Fisiopatogenia

El SARS-CoV, un grupo 2b de coronavirus β , fue identificado como el agente causante del brote del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SRAS) que ocurrió en 2002-2003 en la provincia china de Guangdong. Es la enfermedad humana más grave causada por cualquier coronavirus (Whelan et al., 2015).

El SARS-CoV infecta principalmente las células epiteliales dentro del pulmón. El virus es capaz de entrar en macrófagos y células dendríticas, pero solo conduce a una infección abortiva (Spiegel et al., 2006) (Peiris et al., 2003).

La infección de estos tipos de células puede ser importante para inducir citocinas proinflamatorias que pueden contribuir a la enfermedad (Law et al., 2016). De hecho, muchas citoquinas y quimiocinas son producidas por estos tipos de células y están elevadas en el suero de pacientes infectados con SARS-CoV Pathogenesis of severe acute respiratory syndrome (Yu & Malik Peiris, 2005). El mecanismo exacto de la lesión pulmonar y la causa de la enfermedad grave en humanos sigue sin determinarse. Los títulos virales parecen disminuir cuando se desarrolla una enfermedad grave tanto en humanos como en varios modelos animales de la enfermedad (Whelan et al., 2015).

La Disfunción Orgánica que se presenta en el SARS-CoV2, es progresivamente respiratoria, llevando a una coagulopatía generalizada, y se a documentado asociación con mayor mortalidad (Zhu et al., 2020) (Wang et al., 2020) (Tang et al., 2020).

El SARS-CoV-2 se replican en las células epiteliales de las vías respiratorias humanas primarias, utilizando enzima convertidora de angiotensina humana 2 en sus receptores de entrada (Phan, 2020).

Está relacionado con insuficiencia respiratoria grave, con evidencia patológica de Síndrome de Diestrés Respiratorio Agudo (Gralinski et al., 2018).

Los estudios preliminares de patología de pacientes con COVID-19 demostraron daño alveolar difuso con edema, membranas hialinas e inflamación, seguido de neumocitos tipo II hiperplasia, características del Síndrome de Diestrés Respiratorio Agudo típico (Xu et al., 2020).

Los Pacientes con COVID 19 sufren una lesión microvascular trombótica generalizada, un modelo preclínico de infección por SARS enfatiza el papel potencial del complemento en la lesión pulmonar parenquimatosa de la infección por coronavirus (Gralinski et al., 2018).

Otra característica que refleja la importancia de la patología mediada por el complemento en lugar de simplemente inflamación o vasculitis en nuestros pacientes con COVID-19 fue el grado de neutrofilia septal e intraalveolar (Magro et al., 2020).

La neutrofilia tisular puede atribuirse a las propiedades quimioatrayentes de neutrófilos del complemento. Los neutrófilos y el complemento son centinelas clave de la inmunidad innata y la trombogénica (Ritis et al., 2006).

El complemento no parece jugar un papel importante en el control de la replicación de SARS CoV2, pero puede tener un papel crítico en su patogenicidad (Magro et al., 2020).

Un estudio publicado el 15 de marzo de 2020 en China (Yao et al., 2020) reportó que se observaron varios daños en la estructura alveolar, con exudación serosa menor y exudación de fibrina. Se observó formación de membrana hialina en algunos alvéolos. Las células inmunes infiltradas en los alvéolos eran principalmente macrófagos y monocitos. Se observaron células gigantes multinucleadas moderadas, linfocitos mínimos, eosinófilos y neutrófilos.

La mayoría de los linfocitos infiltrados eran células T CD4 positivas. También se indicó una proliferación significativa de epitelios alveolares tipo II y descamación focal de epitelios alveolares. Los vasos sanguíneos del tabique alveolar estaban congestionados,

edematosos y ensanchados, con una infiltración moderada de monocitos y linfocitos (Yao et al., 2020).

Se encontraron trombos hialinos en una minoría de microvasos. Se observó hemorragia focal en el tejido pulmonar, organización de exudados en algunas cavidades alveolares y fibrosis intersticial pulmonar. Parte de los epitelios bronquiales fueron exfoliados. Se observaron partículas de coronavirus en epitelios de la mucosa bronquial y epitelios alveolares de tipo II bajo microscopio electrónico. La tinción inmunohistoquímica mostró que parte del epitelio alveolar y los macrófagos fueron positivos para el antígeno 2019-nCoV (Yao et al., 2020).

Los análisis de PCR en tiempo real identificaron señales positivas para el ácido nucleico 2019-nCoV. Se observó una disminución en el número de linfocitos, degeneración celular y necrosis en el bazo. Además, la degeneración y la necrosis de las células parenquimatosas, la formación de trombos hialinos en pequeños vasos y La tinción inmunohistoquímica mostró que parte del epitelio alveolar y los macrófagos fueron positivos para el antígeno 2019-nCoV (Yao et al., 2020).

Cuadro Clínico

Incubación

Se sabe que el periodo de incubación es de hasta 14 días después de la exposición, la mayoría con una duración de cinco días (Li et al., 2020).

Clasificación de la Severidad de la Enfermedad

Se han identificado tres estados de gravedad de leve a crítico, esto gracias a un informe del Centro Chino para el Control y Prevención de las Enfermedades donde incluyeron 44,500 casos confirmados con los siguientes porcentajes (Z. Wu & McGoogan, 2020):

- Enfermedad Leve (sin neumonía o neumonía leve) 81%.
- Enfermedad Grave (disnea, hipoxia, > 50% de afectación pulmonar por imagen en 24 a 48%) 14%.
- Enfermedad Crítica (Insuficiencia respiratoria, Choque, disfunción multiorgánica) 5%.
- Tasa de Letalidad 2.3% (críticos).

La tasa de letalidad en Wuhan fue del 5.8% y en el resto de China del 0.7% (Aylward, Bruce (WHO); Liang, 2020). La mayoría de los casos fatales se dieron en pacientes de edad avanzada o con comorbilidades (Z. Wu & McGoogan, 2020).

Se han presentado distintos porcentajes de severidad o letalidad en distintas zonas geográficas, en Italia 12% graves y 7.2% letalidad en marzo (Onder et al., 2020). En Corea del Sur 0.9% de letalidad en el mismo periodo.

Factores de Riesgo

Las comorbilidades asociadas a enfermedad grave y mortalidad son la enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, cáncer, enfermedad renal crónica, IMC > 30 (Z. Wu & McGoogan, 2020). En Washington en varios hospitales la edad media de los hospitalizados por Covid -19 era de 83 años, donde el 94% tenía alguna enfermedad crónica con letalidad del 34% (McMichael et al., 2020). Para el sexo masculino se reportó mayor mortalidad en Cohortes de China e Italia (Onder et al., 2020) (Chen et al., 2020).

Así mismo existen ciertas pruebas de laboratorio asociadas a peores resultados como la linfopenia, elevación de enzimas hepáticas, elevación de reactantes de fase aguda (PCR, ferritina), elevación de Dímero D, alargamiento de tiempo de protrombina, biomarcadores cardíacos elevados, y elevación de azoados (Shi et al., 2020), (C. Wu et al., 2020).

El impacto de la edad es incierto, se han reportado casos tanto en jóvenes como en adultos, aunque hay que destacar que tienen mayor probabilidad de desarrollar enfermedad grave los adultos de mediana edad y adultos mayores. En un estudio de China continental la tasa de hospitalización por Covid 19 según sus reportes el riesgo incrementa con la edad, 1% entre 20 y 29 años, 4% entre 50 y 59 años, 18% para mayores de 80 años (Verity et al., 2020). En Italia reportan casos similares con tasas de letalidad de 12% entre 70 y 79 años y 20% mayores de 80 años (Onder et al., 2020).

En la edad pediátrica también se puede contraer Covid 19 pero en menor frecuencia que los adultos, representando del 1 al 5% de los casos diagnosticados (Ludvigsson, 2020). Se desconoce si es posible transmitirse por la lactancia materna, pero se aconseja tener precauciones ya que el contacto cercano durante el amamantamiento podría transmitirse por gotitas de la madre.

Signos y Síntomas

La neumonía es la manifestación grave de la enfermedad, en la cual presenta fiebre, tos, disnea en infiltrados bilaterales en los estudios de imagen (Guan et al., 2020). No existen datos clínicos específicos para poder distinguir de manera confiable el Covid-19 de otras infecciones respiratorias virales.

Los signos y síntomas al inicio de la enfermedad fueron: fiebre 99%, fatiga 70%, tos seca 59%, anorexia 40%, mialgias 35%, disnea 35%, esputo 27% (Wang et al., 2020).

Otros trastornos reportados son la anosmia y disgeusia, en una encuesta en 59 pacientes en Italia en 34% se quejó de alguno de los dos síntomas y el 19% presentaba ambos (Giacomelli et al., 2020).

Otros síntomas menos frecuentes, son la cefalea, faringodinia y rinorrea.

Además de los síntomas respiratorios también hay informes de síntomas gastrointestinales como náusea o diarrea. En una revisión sistemática de estudios se reportan una prevalencia combinada del 18% (Cheung et al., 2020).

Los hallazgos cutáneos no han sido bien descritos, se ha informado de urticaria o lívido reticularis de forma transitoria y también nódulos color púrpura en la parte distal de los dedos en niños y adultos jóvenes (Manalo et al., 2020).

Complicaciones

La progresión de la enfermedad de síntomas leves a graves se da entre 5 a 8 días. El síndrome de dificultad respiratoria aguda es una de las complicaciones, puede aparecer poco después del inicio de la disnea, con necesidad de ventilación mecánica en hasta el 12.3%, esta complicación se ha asociado en pacientes mayores de 65 años y con comorbilidades como la diabetes mellitus e hipertensión (Wang et al., 2020).

Otras complicaciones reportadas han sido arritmias cardíacas en el 17%, lesión cardíaca aguda 7%, choque 9% (Wang et al., 2020). En una serie de 21 pacientes ingresados en UCI en EUA una tercera parte desarrolló cardiomiopatía (Arentz et al., 2020). También se han reportado complicaciones tromboembólicas (Klok et al., 2020). Se ha reportado en algunos pacientes jóvenes con Covid 19 una respuesta inflamatoria severa, asociada a alta mortalidad evidenciada en los resultados de laboratorio, fiebre persistente, proliferación de las células T, activación excesiva de macrófagos, generación excesiva de citocinas (IL-1 β , IL-6, interferón y factor de necrosis tumoral α), el cual se ha nombrado

RITAC (respuesta inmune trombótica asociada al Covid-19). Según la OMS el tiempo de recuperación para enfermedad leve es de 2 semanas y para enfermedad grave de 3 a 6 semanas.

Diagnóstico

Estudios paraclínicos o pruebas diagnósticas

Las pruebas diagnosticas se definen como cualquier procedimiento realizado para confirmar o descartar un diagnóstico o para incrementar o disminuir su verosimilitud (Sangrador, 2006). Estas pruebas pueden ser de laboratorio o de imagen.

Y tienen como objetivo identificar la condición de salud o de enfermedad del sujeto en estudio, permitiendo establecer la severidad del padecimiento. (Talavera et al., 2011).

Detección de Ácido Nucleico

Es la prueba más recomendado para realizar el diagnostico de enfermedad por SARS-CoV-2. Existen tres genes específicos, llamados Open Reading Frame 1a/b (ORF1a/b), proteína de nucleocápside (N) y proteína de la envoltura (E), los cuales son amplificados mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real (Tingbo & Zhejiang, 2020).

Aislamiento y Cultivo de Virus

El cultivo de virus se debe de realizar en un laboratorio homologado con nivel de bioseguridad 3 (BSL-3). En el que se procesan muestras de esputo, heces, etc. del paciente y posteriormente se inoculan en células Vero-E6 para el cultivo de virus. El ácido nucleico viral en el medio de cultivo indica que el cultivo se ha realizado satisfactoriamente (Tingbo & Zhejiang, 2020).

Detección de Anticuerpos Séricos

El SARS-CoV-2, genera anticuerpos específicos. Las tecnicas de determinación de anticuerpos séricos se encuentran: la inmunocromatografía con oro coloidal, ELISA, el inmunoensayo por quimioluminiscencia, etc. La IgM puede ser positiva a los 10 días posteriores al inicio de los síntomas, y la IgG 12 días. La carga viral disminuye gradualmente a medida que aumentan los niveles séricos de anticuerpos (Tingbo & Zhejiang, 2020).

Detección de Indicadores de Respuesta Inflamatoria

Se debe de realizar pruebas de proteína C reactiva, procalcitonina, ferritina, dímero D, población total y subpoblaciones de linfocitos, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α , INF- γ estan evaluan la evolución de la enfermedad y sirven para la formulación de intervenciones terapéuticas (Tingbo & Zhejiang, 2020), (Terpos et al., 2020).

Los pacientes con COVID-19 tienen normalidad de procalcitonina y niveles elevados de proteína C reactiva. La elevación prematura de proteína C reactiva, se debe de considerar un signo de infección secundaria (Tingbo & Zhejiang, 2020) (Terpos et al., 2020).

En cuanto al dímero D, este se presenta elevado en casos graves, siendo un factor pronóstico de riesgo desfavorable (Tingbo & Zhejiang, 2020).

Los pacientes con un bajo número total de linfocitos al principio de la enfermedad generalmente tienen mal pronóstico. Los pacientes graves presentan una disminución progresiva en el número de linfocitos en sangre periférica (Tingbo & Zhejiang, 2020) (Terpos et al., 2020).

Las interleucinas: IL-6 e IL-10 aumentan en pacientes graves. Su monitorización es de gran ayuda en la evaluación de la evolución a un estado de gravedad (Tingbo & Zhejiang, 2020).

En un metaanálisis titulado Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 se reportaron varias diferencias entre las cohortes de gravedad y mortalidad. Los pacientes con enfermedad grave tuvieron un aumento leve en el recuento de leucocitos (DMP: $0,41 \times 10^9/L$), mientras que los pacientes que murieron tuvieron un aumento clínicamente más significativo (DMP: $4,15 \times 10^9/L$) (Henry et al., 2020).

Por lo que se concluye que en pacientes con enfermedad grave, un aumento significativo en los glóbulos blancos puede significar un empeoramiento clínico y un mayor riesgo de un mal resultado. El aumento en los glóbulos blancos es impulsado por neutrófilos elevados, ya que se observaron tendencias decrecientes para los linfocitos, monocitos y eosinófilos (Henry et al., 2020).

En pacientes con enfermedad grave, se observó una disminución tanto en CD4 como en CD8. Con el virus del SARS, se sospechaba que los linfocitos son esenciales para eliminar las células infectadas por el virus (Henry, 2020).

En COVID-19 se ha planteado la hipótesis de que la supervivencia puede depender de la capacidad de reponer los linfocitos que son eliminados por el virus (He et al., 2005).

El recuento de linfocitos, especialmente CD4, puede servir como un predictor clínico de gravedad y pronóstico (Henry et al., 2020).

Los biomarcadores de lesión cardíaca y muscular fueron elevados en pacientes con COVID-19 grave y mortal (Henry et al., 2020).

Los pacientes que murieron tenían niveles de troponina cardíaca significativamente elevados en la presentación (DMP: 32,7 ng/L), lo que sugiere un potencial de miocarditis viral, daño cardíaco por progresión hacia insuficiencia orgánica múltiple, así como daño cardíaco secundario por patologías específicas de órganos (por ejemplo, insuficiencia renal o hepática) (Henry et al., 2020).

Combinado con elevaciones significativas en las enzimas hepáticas (alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa), biomarcadores renales (nitrógeno ureico en sangre, creatinina) y medidas de coagulación, se hace muy evidente en pacientes que desarrollan la forma grave de la enfermedad, (Henry et al., 2020).

Con respecto a los biomarcadores inmunológicos, se observaron aumentos significativamente mayores para IL-6 y ferritina sérica en no sobrevivientes versus sobrevivientes (DMP: 4.6 pg /mL y 760.2 ng/mL, respectivamente) en comparación con la forma Severa vs. No severa (DMP: 1,7 pg/ml y 408,3 ng/ml, respectivamente) (Henry et al., 2020).

Por lo cual ambos parámetros se usen para monitorear el pronóstico en pacientes con COVID-19 durante el curso de la hospitalización. Estas elevaciones, junto con la proteína C reactiva (elevada, apuntan al desarrollo de una imagen del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) en pacientes con una forma grave de la enfermedad (Henry et al., 2020)

La elevación exagerada de las citocinas inflamatorias como la IL-6, que puede conducir a la llamada "tormenta de citoquinas", puede ser el causante de la lesión pulmonar aguda y

el SDRA y provocar otros daños en los tejidos que progresan a falla orgánica múltiple (Meduri et al., 1995).

En la forma grave se observó elevación de la interleucina-10 (IL-10) en pacientes con la forma grave de la enfermedad (Henry et al., 2020). Como respuesta compensatoria antiinflamatoria, responsable de un mayor número de infecciones secundarias (50%) y sepsis (100%) informadas en no sobrevivientes (F. Zhou et al., 2020).

La Procalcitonina elevada puede ser impulsada por la tasa de infección secundaria del 50% observada en los no sobrevivientes versus solo el 1% de los sobrevivientes (F. Zhou et al., 2020).

Lactato

El lactato conocido también como 2-Hidroxipropanoato, es un ácido hidrocarboxílico, el cual existe en el organismo humano en forma de 2 isómeros, el isómero L y D-lactato. Las fuentes para la formación de L-lactato son la Glucosa y la Alanina. La glucosa es metabolizada por 2 vías citosólicas: 1) la glucólisis que produce NADH y ATP y 2) la vía de las pentosas fosfato.

Ambas vías están interconectadas y el L-lactato es un producto final de ambas vías. La Alanina es transformada por la enzima Alanina aminotransferasa para formar piruvato el cual es luego reducido al L-lactato por la LDH (Adeva-Andany et al., 2014).

El lactato es un marcador de severidad y un predictor fuerte de mortalidad (Bakker et al., 1996).

Representa el estado metabólico y hemodinámico del paciente, ya que la hiperlactatemia no solo es el resultado de la reparación anaerobia, sino que está relacionada también con el aumento en la actividad adrenérgica y la bomba Na/K ATPasa, el estado hipercatabólico de la sepsis y el aumento en la expresión de proteínas transmembrana, entre otros (Bakker et al., 1996).

El aclaramiento de Lactato tiene gran relevancia debido a que está relacionado con el pronóstico de la sepsis, un retraso en el aclaramiento del lactato en los pacientes con choque séptico está asociado a mal pronóstico, el aclaramiento temprano de lactato en pacientes con sepsis es un factor de buen pronóstico (Bakker et al., 1996).

En el 2013 se realizó una revisión acerca del aclaramiento de lactato, encontrando que un aclaramiento de al menos un 10% en un periodo mínimo de 2 horas después del inicio

de la reanimación hídrica es una manera válida de evaluar la respuesta a la misma (Jones, 2013).

En el 2013 se realizó un estudio en una UCI posquirúrgica de un hospital universitario, se incluyeron 94 pacientes ingresados con el diagnóstico de choque séptico, se midieron los niveles de lactato al momento del ingreso y a las 6, 12 y 24 horas. Se reportó que 42 pacientes fallecieron al día 28 posterior al ingreso. Demostrando que el aclaramiento de Lactato era mayor en los pacientes que sobrevivieron en comparación con aquellos que fallecieron, en el periodo de las 0 a las 24 horas. Concluyendo que el aclaramiento de lactato fue el mejor predictor de mortalidad en pacientes con sepsis (Marty et al., 2013).

3.2 Antecedentes específicos

En el mes de diciembre de 2019 se presentó una nueva enfermedad provocada por un coronavirus, en la ciudad de Wuhan, China, este padecimiento se caracterizaba por una rápida expansión a otras provincias de China, y posteriormente a todas las regiones de la Organización Mundial de la Salud. Al ser una nueva enfermedad se desconocía su prevalencia, grupos etarios afectados, curso clínico en pacientes con comórbidos, etc.

Los investigadores en un inicio en China y posteriormente en otros países iniciaron con reporte de los hallazgos encontrados en sus estudios, uno de los artículos más representativos es el publicado en el New England Journal of Medicine titulado Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China publicado el 28 de febrero de 2020, estudio descriptivo en el cual se encontraron que la enfermedad se presentaba en diferentes grados, una de las características distintivas fue un cuadro clínico en la mayoría de los casos sin fiebre, y sin cambios radiológicos patológicos en un inicio. Los hallazgos más relevantes son: fiebre en el 43,8, pero solo se desarrolló en el 88,7% de los pacientes hospitalizados. La enfermedad grave se presentó en el 15,7% de los pacientes hospitalizados. No se observaron anomalías radiológicas en la presentación inicial en el 2.9% de los pacientes con enfermedad grave y en el 17.9% de aquellos con enfermedad no grave. La tasa de mortalidad en casos fue más baja que el SARS-CoV o el coronavirus relacionado con el síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV) (Guan et al., 2020).

Se logró identificar las rutas convencionales de transmisión siendo similar a la del SARS-CoV, MERS-CoV y la influenza altamente patógena, así como se encontró la ausencia de fiebre en Covid-19 siendo más frecuente que en la infección por SARS-CoV (1%) y MERS-CoV (2%). Se logró demostrar las características clínicas que diferencian a Covid-19 de las infecciones por SARS-CoV, MERS-CoV e influenza estacional (Guan et al., 2020).

Otro estudio titulado Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis, es uno de los primeros estudios realizados fuera de China, en donde destacan la importancia de una identificación urgente de predictores clínicos y de laboratorio de progresión de la enfermedad hacia formas graves y fatales (Henry et al., 2020).

Evalúo estudios observacionales que informaban datos extraíbles claros sobre anormalidades de laboratorio en pacientes con COVID-19 confirmados por laboratorio y compararon los parámetros de laboratorio entre pacientes con enfermedad grave o no grave o entre sobrevivientes y no sobrevivientes (Henry et al., 2020).

En el año 2009 se identificó en México la influenza A (H1N1), siendo la primera publicación científica al respecto el artículo titulado Pneumonia and Respiratory Failure from Swine-Origin Influenza A (H1N1) in Mexico, del Grupo de Investigación del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), en donde se reportaban los hallazgos encontrados en 18 pacientes con neumonía e infección por el virus de la Influenza A (H1N1). Este estudio descriptivo sirvió como base de diversos estudios subsecuentes, siendo citado 820 veces, de acuerdo al New England Journal of Medicine (Perez-Padilla et al., 2009).

Izcoyich y colaboradores realizaron una revisión sistemática para identificar los factores pronósticos que puedan utilizarse en la toma de decisiones relacionadas con la atención de los pacientes infectados por COVID-19. Se realizó una búsqueda en PubMed /

MEDLINE, el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL) y Embase, cubriendo el período desde la fecha de inicio de cada base de datos hasta el 28 de abril de 2020. Dentro de los resultados se encontró la certeza alta, que niveles de lactato 1.5 a 2.2 mmol/L, proporcionan información pronóstica valiosa sobre la mortalidad y/o enfermedad grave en pacientes con enfermedad infecciosa COVID-19 (Izcovich et al., 2020).

La utilidad de la determinación del Lactato como predictor de mortalidad ha sido demostrado en múltiples estudios, uno de los más recientes es el realizado por Webb et al. llamado Delta de lactato: Predicción de la mortalidad en sepsis en pacientes hospitalizados, del año 2020, en el que se demostró a través de un modelo de regresión multivariado controlado por edad y sexo, una correlación estadísticamente significativa entre un aumento en el delta lactato y la muerte intrahospitalaria ($P = 0,0323$; $R^2 = 11,3\%$) (Webb et al., 2020).

En el año 2016 en un análisis de cohorte retrospectivo, Houwink y col. demostraron la asociación entre Lactato, Presión Arterial Media, Saturación Venosa Central de Oxígeno, Temperatura Periférica y Mortalidad en Sepsis, en dicho estudio se realizó un análisis de regresión de Cox reportando que la media de lactato de 24 horas por encima de 2 mmol/l es el predictor más fuerte de mortalidad en la UCI. Es por ello la gran utilidad de la medición de Lactato sérico al ingreso del paciente con sepsis a UCI y de forma seriada (Houwink et al., 2016).

Radica en ello la importancia de realizar un estudio que busque demostrar la correlación del Delta de Lactato con la Mortalidad en pacientes con COVID-19, en nuestra población.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El COVID-19 se ha convertido en una enfermedad cosmopolita, afectando en nuestro país a 3 900 293 personas, para la semana epidemiológica No. 48 del año 2021. Siendo declarada como una pandemia y emergencia sanitaria a nivel internacional por la Organización Mundial de la Salud.

En nuestro país Carrillo y colaboradores en el año 2019 publicaron los resultados de un estudio que incluyó 134 Unidades de Cuidados Intensivos de 24 entidades federativas, encontrando que el 27.3% de los ingresos se debía a Sepsis, con una mortalidad de 30.4%. Las conclusiones de este estudio son que la sepsis tiene una elevada incidencia y mortalidad y supone costos importantes al sistema de salud de nuestro país. Esto se ha incrementado a partir del año 2020 con la introducción en el territorio nacional del SARS COV-2.

Hasta este momento a pesar de los avances en la investigación del COVID-19, no existe un estudio con alta sensibilidad y especificidad para la monitorización de la evolución y su relación con la mortalidad, en la Unidad de Cuidados Intensivos, además que reúna las premisas de fácil acceso al personal de salud y a un bajo costo. El acceso a la toma de gasometrías con determinación de lactato se ha convertido en una práctica universal en las Unidades de Cuidados Intensivos.

La gran mayoría de los estudios publicados acerca de las características clínicas y paraclínicas son estudios realizados en China; Se han descrito meta análisis de estudios en otras latitudes del mundo donde describen la relación de incrementos de los niveles Lactato >1.8 mmol/L y la mortalidad, siendo considerada la hiperlactatemia como un indicador pronóstico independiente de mortalidad en pacientes con COVID-19; En nuestro país no se han desarrollado hasta el momento estudios en los cuales describan la relación del nivel de Lactato con la Mortalidad en pacientes críticamente enfermos, en las Unidades de Cuidados Intensivos.

Por lo anterior planteamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la Precisión diagnóstica del Lactato sérico para predecir Mortalidad en Neumonía por SARS COV-2, en enfermos críticos en la Unidad de Cuidados Intensivos, del 1 de abril de 2020 al 20 de abril de 2021?

4.1 Justificación

La Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud de los Estados Unidos Mexicanos, a través de su Boletín Epidemiológico, reporta para la semana Epidemiológica No. 48 un total de 17 501 casos nuevos registrados de COVID-19, con un acumulado anual de 3 900 293 casos.

El Instituto Nacional de Estadística y Geografía en su informe Características de las Defunciones Registradas en México durante enero a agosto de 2020, publicado en el Comunicado De Prensa Núm. 61/21 con fecha del 27 de enero de 2021; la sepsis de origen respiratorio se encuentra entre las 10 principales causas de muerte en México.

El Hospital Regional ISSSTE Puebla es una unidad de Tercer Nivel receptora de pacientes con COVID-19, con una gran afluencia de pacientes, al ser la única unidad hospitalaria del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, en la Ciudad de Puebla. Contando con personal médico especialista y residente en formación, así como acceso a estudios paraclínicos las 24 hrs del día, como son las gasometrías.

Durante varios años la medición del lactato sérico se ha utilizado para evaluar el estado de perfusión tisular, como predictores de mortalidad y como respuesta a la reanimación hídrica. La hiperlactatemia es un predictor independiente de aumento en la mortalidad en pacientes con sepsis de cualquier origen, estudios descriptivos internacionales sobre las características de laboratorio de pacientes con COVID 19, apoyan también esta premisa.

Lo observado en pacientes con COVID-19 críticamente enfermos ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional ISSSTE Puebla, aparentemente no presentan esta relación de Hiperlactatemia con la Mortalidad, por lo que es importante realizar este estudio, el cual no implica incremento en los costos de atención ya que se realiza la medición de Lactato sérico de forma rutinaria y asequible en la Unidad de Cuidados Intensivos, además que el Hospital Regional ISSSTE Puebla, realiza la aplicación de consideraciones éticas de acuerdo a lo contemplado en la Ley General de Salud en lo referente a la realización de proyectos de investigación clínica y biomédica en México y a lo estipulado en las leyes internacionales.

4.2 Hipótesis

Hipótesis investigación (Hi):

Existe Correlación entre los niveles de Lactato sérico y Mortalidad en Neumonía por SARS COV-2, en enfermos críticos en la Unidad de Cuidados Intensivos, del 1 de abril de 2020 al 20 de abril de 2021.

Hipótesis nula (H0):

No existe Correlación entre niveles de Lactato sérico y Mortalidad en Neumonía por SARS COV-2, en enfermos críticos en la Unidad de Cuidados Intensivos, del 1 de abril de 2020 al 20 de abril de 2021.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo General

Determinar la precisión diagnóstica de los niveles de Lactato sérico para predecir Mortalidad en Neumonía por SARS COV-2, en enfermos críticos en la Unidad de Cuidados Intensivos, del 1 de abril de 2020 al 20 de abril de 2021.

5.2 Objetivo Especifico

1. Determinar el punto de corte de la concentración sérica de lactato que se correlaciona de forma más estrecha con mortalidad.
2. Determinar las características generales de la población que se asociaron de forma más frecuente a mortalidad.
3. Determinar la sensibilidad y especificidad de la concentración sérica de lactato para discriminar mortalidad en los pacientes con COVID-19 en la UCI.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 Diseño y tipo de Estudio

Objetivo: Descriptivo de precisión diagnóstica.

Maniobra: Observacional

Temporalidad: Transversal

Recolección de datos: Prolectivo

Direccionalidad: Retrospectivo

6.2 Población de Estudio

Pacientes adultos derechohabientes del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Adultos con diagnóstico de Neumonía por SARS COV-2.

6.3 Universo de Trabajo

Pacientes adultos derechohabientes del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Adultos, con el diagnóstico de Neumonía por SARS COV-2, de acuerdo a las definiciones operacionales vigentes al momento del ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos, y que cuenten con apoyo ventilatorio mecánico.

6.4 Tiempo de Ejecución.

Del 01 de abril de 2020 al 20 de abril de 2021.

6.5 Definición del Grupo a Estudiar

Todos los pacientes tratados por COVID-19 en la UCI, durante el período de estudio.

6.6 Criterios de Inclusión.

1. Pacientes mayores de 18 años de edad, derechohabientes del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales del Estado, que ingresen a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional Puebla.
2. Diagnóstico de Neumonía por SARS COV-2.
3. Pacientes con soporte ventilatorio invasivo.

6.7 Criterios de Exclusión

1. Pacientes embarazadas.
2. Pacientes con falla Hepática.

6.8 Criterios de Eliminación

1. Pacientes en los que se pierda el seguimiento durante el estudio.
2. Pacientes con pérdida de datos necesarios para el análisis de estudio.

6.9 Muestreo no Probabilístico

Por conveniencia.

6.10 Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra

No existen antecedentes precisos de la precisión diagnóstica de la hiperlactatemia para predecir mortalidad en COVID-19, por lo cual consideraremos el total de la muestra durante este período de estudio; es decir 120 elementos.

6.11 Descripción operacional de las variables

Variable	Definición operacional	Definición conceptual	Escala de medición	Valor	Instrumento de medición
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento a la fecha de llenado del cuestionario.	Tiempo transcurrido desde el nacimiento.	Razón	Años	Hoja de Captura
Genero	Condición orgánica de la persona.	Condición orgánica de la persona.	Nominal	Masculino Femenino	Hoja de Captura
Índice de Masa Corporal	Peso en kilogramos dividido por la estatura en metros cuadrados.	Clasifica a las personas en infrapeso, peso normal, sobrepeso y obesidad, basándose en la masa del individuo y su altura	Continua	kg/m2	Hoja de Captura
Caso confirmado COVID-19	Persona de cualquier edad que en los últimos 10 días haya presentado al menos uno de los siguientes signos y síntomas: tos, disnea, fiebre o cefalea, Acompañados de al menos uno de los siguientes signos o síntomas: Mialgias, Artralgias, Odinofagia, Escalofríos, Dolor torácico, Rinorrea, Polipnea, Anosmia, Disgeusia, Conjuntivitis y cuenta con una prueba antigénica rápida positiva o PCR para SARS-CoV-2 mediante un estuche comercial evaluado por el Instituto Nacional de Referencia Epidemiológica	Persona que cumple con definición operacional de caso sospechoso de enfermedad respiratoria Viral y cuenta con una prueba antigénica rápida positiva o PCR para SARS-CoV-2.	Nominal	Si No	Reporte de Laboratorio
Choque séptico	Estado de hipoperfusión e hipotensión que no responde a líquidos, por lo que requiere uso de aminas vasoactivas, para mantener una presión arterial media de mayor o igual a 65 mmHg.	Estado de hipoperfusión e hipotensión que no responde a líquidos, por lo que requiere uso de aminas vasoactivas, causada por disminución de la perfusión tisular como consecuencia de un proceso infeccioso.	Nominal	Si No	Hoja de Captura
Lactato al ingreso	Lactato reportado por gasometría al ingreso a la unidad de cuidados intensivos.	Producto de degradación de la glucosa en condiciones hipoxicas a partir de la glicólisis, medido al ingreso a la UCI.	Continua	mmol/L	Gasometría
Ultima medicion de Lactato, antes del egreso	Ultimo Lactato reportado por gasometría antes del Egreso.	Producto de degradación de la glucosa en condiciones hipoxicas, a partir del glicólisis reportado antes del egreso en la UCI.	Continua	Mmol/L	Gasometría
Comórbidos	Enfermedades cronicodegenerativas que presente los pacientes.	Presencia de una o más enfermedades además del padecimiento actual.	Nominal	Presente o ausente	Hoja de Captura
SOFA	Medición simple para calcular la falla de los principales órganos a lo cual le asigna una puntuación de gravedad	Evaluación del fallo órgano secuencial	Continua	Puntos	Hoja de Captura
Apoyo Ventilatorio Mecánico	Pacientes sometidos a apoyo ventilatorio mecánico invasivo	Técnica de soporte vital avanzado a través de un ventilador mecánico, que se utiliza en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda grave.	Nominal	Si No	Hoja de Captura
Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud	Infecciones que se adquieren dentro del hospital y se presentan durante el internamiento del paciente	Multiplicación de un patógeno en el paciente que puede o no dar sintomatología, y que fue adquirido dentro del hospital o unidad médica	Nominal	Si No	Hoja de Captura

6.12 Técnicas y procedimientos a emplear

Del mes de abril de 2020 al mes de abril de 2021 se llevará a cabo un estudio observacional de Prevalencia.

El estudio correlacionará Lactato sérico con Mortalidad y por lo tanto no requerirá grupo control.

Se realizará una revisión de los expedientes de los pacientes registrados en la libreta de ingreso y egresos de la unidad de cuidados intensivos en el periodo. Una vez identificado el expediente del paciente se revisará de acuerdo a los criterios de inclusión y de exclusión, para la selección de pacientes dentro del grupo de estudio, posteriormente se realizará el llenado del formato de registro de variables del estudio, haciendo énfasis en verificación del cumplimiento de la definición operacional vigente (a la fecha de ingreso) de Caso sospechoso o Confirmado de Enfermedad por Coronavirus 19, que ingresen a la Unidad de Cuidados Intensivos, del Hospital Regional ISSSTE Puebla. Posteriormente, se registran los niveles de Lactato medido a través de la gasometría arterial o venosa al momento del ingreso y al momento del alta del paciente, procesadas en el equipo GEM Premier 5000® ubicado dentro de la Unidad de Cuidados Intensivos, las cuales fueron solicitadas por los médicos tratantes a cargo de los pacientes.

La recolección de la información se llevará a cabo por el Dr. Hansel Glenn Vargas García (personal becario de la Especialidad de Medicina del Enfermo en Estado Crítico).

Se iniciaría la captura de datos tomando los valores reportados por el laboratorio (gasómetro institucional de la Unidad de Cuidados Intensivos) y de más variables.

Los datos registrados serán al ingreso del paciente y los valores de lactato al egreso, independientemente de la causa del mismo. La información recabada en la hoja de captura (Anexo I), y será vaciada en una base de datos para posteriormente realizar un análisis estadístico en el programa IBM SPSS Statistics 25.0 para Windows, Armonk, NY.

6.13 Procesamiento y Análisis Estadístico

Las variables continuas serán expresadas como promedio $\pm$ desviación estándar para los datos paramétricos y como medianas con rango intercuartil para los no paramétricos.

La normalidad de los datos se evaluará mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnof.

Para evaluar si el Lactato sérico es un factor de riesgo independiente de muerte se realizará análisis de regresión logística uni y multivariado.

Las variables incluidas en el análisis univariado, además del Lactato sérico, serán la edad, el género, el apoyo de ventilación mecánica invasiva y la presencia de Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud. El Lactato sérico, la edad serán introducidos como variables continuas.

Para el cálculo de la precisión diagnóstica emplearemos CURVA ROC y consideraremos como relevante un valor mayor a 0.5 con IC 95% y P valor igual o menor a 0.05. También determinaremos el punto de corte, así como la sensibilidad y especificidad del mismo.

Los factores con nivel de significancia ≤ 0.2 en el análisis univariado serán incluidos en el multivariado. Los valores serán reportados como riesgo relativo con su correspondiente intervalo de confianza del 95%. En todos los casos, un valor de $p < 0.05$ será considerado estadísticamente significativo.

El análisis de los datos se realizará utilizando el Statistical Package for Social Science versión 25.0 para Windows (IBM SPSS Statistics 25.0 para Windows, Armonk, NY)

7. RECURSOS

Investigador principal: Creación del proyecto, confección del protocolo, recolección de la información, análisis de la misma, y elaboración del reporte final.

Investigadores asociados: Revisión del protocolo, de los datos recabados, análisis y revision y en su caso corrección del escrito final.

7.1 Recursos Humanos

Personal médico becario del segundo año de la Especialidad de Medicina del Enfermo en Estado Crítico y médico adscrito a la UCI Adultos del H. R. ISSSTE Puebla como asesor experto.

7.2 Recursos Materiales

Material para la toma de gasometría, que son torundas alcoholadas, jeringas de insulina, Heparina Sódica 10 000 UI, uso de equipo de análisis de Gases Arteriales ubicado en la Unidad de Cuidados Intensivos GEM Premier 5000®. Impresora para la hoja de recolección de datos, bolígrafos, hojas blancas, donde se vaciaron los datos, posteriormente equipos de cómputo ubicados en el área de trabajo del personal médico de la Unidad de Cuidados Intensivos, para la recolección de datos con programas de Microsoft office y el programa estadístico IBM SPSS para el análisis de datos.

7.3 Recursos Financieros

Nuestra investigación se elaboro con los recursos de la UCI del Hospital Regional ISSSTE Puebla, por lo que no requiere de un aporte economico externo y sin implicar un costo adicional para el institituto.

8. ASPECTOS ÉTICOS

Se da seguimiento a este proyecto de investigación en base a los lineamientos establecidos en la Ley General de Salud en materia de investigación, en sus incisos 13, 14, 15, 16, 17; Así como también con lo dispuesto en el Protocolo de enmienda de Belmont, de bioética, se acatara el estudio a los principios éticos básicos de: respeto, ya que este proyecto de investigación no va interferir en el tratamiento del paciente, no se realiza alguna modificación al mismo, solo será observación, recabando las variables mencionadas en el apartado correspondiente. No se interfiere o viola alguna de las recomendaciones de la Declaración de Tokio sobre el uso de algún procedimiento, castigo, maltrato o tortura sobre pacientes o personas detenidas. No se afectan los Derechos Humanos de nuestros pacientes, no se realiza intervención en los mismos, ya que toda la información obtenida en esta investigación se realizó mediante un estudio observacional, sin consentir alguna violación a la Declaración de Viena de 1993 sobre los Derechos Humanos. No existen violación a las consideraciones éticas, lo anterior por que no se realizara ninguna intervención sobre los pacientes, solo se describen la presentación de los niveles de Lactato de los pacientes que cumplen definición operacional de COVID 19 vigente entre el 20 de abril de 2020 y 20 de abril de 2021.

8.1 Consentimiento Informado

Debido a que la toma de muestras de sangre es un procedimiento de rutina en la UCI, no se considera necesario contar con el consentimiento informado por escrito. Nuestra investigación, es un estudio retrospectivo; por lo que se elabora y se firma misiva de no conflicto de interés y de confidencialidad de datos personales.

8.2 Conflicto de intereses

El presente estudio no cuenta con conflictos de interés.

8.3 Consideraciones de Bioseguridad

Ninguna

9. RESULTADOS

Se recabaron los datos de 114 pacientes, con el diagnóstico de Neumonía por SARS COV-2 (COVID-19), ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos, la edad en años fue de 49.2 ± 11.9 DE, predominio del género masculino en un 63.2% y 36.8% para el género femenino. (Tabla 1).

El 78.1% presentó comorbilidades: Diabetes Mellitus en un 37.7% (43/114), Hipertensión Arterial 37.7% (43/114), Obesidad mórbida 10.5% (12/114), Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica 3.5% (4/114), Cardiopatía isquémica 2.6% (3/114), Enfermedad Vascular Cerebral 1.8% (2/114), Dislipidemia 1.8% (2/114), Enfermedad del Tejido Conectivo 1.8% (2/114), Complicaciones de la Diabetes 1.8% (2/114), Enfermedad Renal Crónica 0.9% (1/114), Insuficiencia Cardíaca 0.9% (1/114), Enfermedad Venosa Periférica 0.9% (1/114). (Tabla 1).

Tabla 1. Características demográficas basales en pacientes con COVID-19 de la UCI Hospital Regional ISSSTE Puebla del 1 de abril de 2020 al 20 de abril de 2021.

Variable	n= 114 Fcia (%)
Sexo	
Hombre	72 (63.2)
Mujer	42 (36.8)
Diabetes Mellitus	43 (37.7)
Complicaciones de DM	2 (1.8)
Cardiopatía Isquémica	3 (2.6)
Insuficiencia Cardíaca	1 (0.9)
Enfermedad Venosa Periférica	1 (0.9)
Enfermedad Vascular Cerebral	2 (1.8)
Hipertensión Arterial Sistémica	43 (37.7)
Dislipidemia	2 (1.8)
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	4 (3.5)
Enfermedad Renal Crónica	1 (0.9)
Enfermedad del Tejido Conectivo	2 (1.8)
Obesidad Mórbida	12 (10.5)
Ventilación mecánica	105 (92.1)
Choque séptico	83 (72.8)

Se analizaron las siguientes características como factores asociados a mortalidad: el 59% (62/105) de los pacientes con Ventilación Mecánica Invasiva tuvo un desenlace fatal [OR de 2.4 (IC_{95%} 1.9-3.1, $p = 0.001$], el 69% (58/83) con Choque séptico [OR de 29 (IC_{95%} 6.4-131.9, $p = 0.001$], 58 % (7/12) con Obesidad Mórbida [OR 1.2 (IC_{95%} 0.3-4, $p = 0.5$], 53% (23/43) con Hipertensión Arterial Sistémica [OR de 0.9 (IC_{95%} 0.4-2, $p = 0.5$], 51% (22/43) con Diabetes mellitus [OR de 0.8 (IC_{95%} 0.4-1.7, $p = 0.3$], y 61% (44/72) para el género masculino [OR 0.5 (IC_{95%} 0.2-1.1, $p = 0.07$].

Tabla 2. Factores asociados a mortalidad en pacientes con neumonía por COVID-19 en la UCI del Hospital Regional ISSSTE Puebla

Variable	Mortalidad n=62 Fcia (%)	<i>Diferencia (%)</i>	<i>ORP (IC95%)</i>	<i>* p</i>
Sin AMV Con AMV	0/8 (0) 62/105 (59)	59	2.4 (1.9-3.1)	0.001
Sin choque séptico Con choque séptico	2/27 (7) 58/83 (69)	62	29 (6.4-131.9)	0.001
Sin obesidad mórbida Con obesidad mórbida	53/98 (54) 7/12 (58)	4	1.2 (0.3-4)	0.5
Sin hipertensión Con hipertensión	37/67 (55) 23/43 (53)	2	0.9 (0.4-2)	0.5
Sin DM Con DM	38/67 (56) 22/43 (51)	5	0.8 (0.4-1.7)	0.3
Hombre Mujer	44/72 (61) 19/42 (45)	6	0.5 (0.2-1.1)	0.07

AMV: Asistencia Mecánica Ventilatoria

* La diferencia de frecuencias fue analizada con Chi cuadrada y se consideró significancia estadística un valor de $p < 0.05$. ORP (Razón de Momios para la Prevalencia).

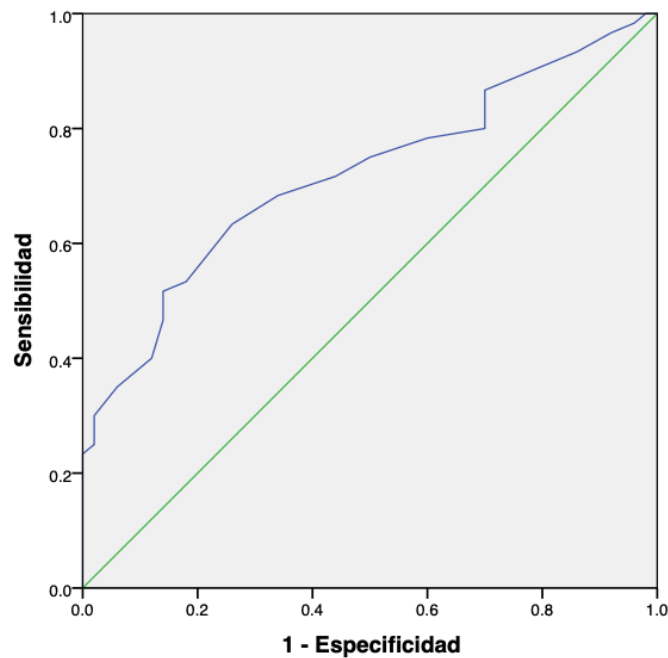
Resultados predictivos de Curva COR para mortalidad

Se analizó la predicción de mortalidad con la medición del Lactato sérico al ingreso, y en el punto máximo de gravedad, así como el cálculo de la escala de SOFA al ingreso a la unidad de cuidados intensivos.

-Lactato sérico de ingreso: El AUC 0.54 (IC_{95%} 0.43 a 0.65, $p = 0.5$), el punto de corte fue de 1.15 mmol/L, con una sensibilidad del 67% y especificidad de 49%, VPP 62%, VPN 54%.

-Lactato sérico en punto de máxima gravedad: El AUC 0.72 (IC_{95%} 0.62-0.81, $p=0.001$), el punto de corte fue de 1.25 mmol/L, sensibilidad 70% y especificidad de 65%, VPP 71%, VPN 63%.(Tabla 3, Grafico 1).

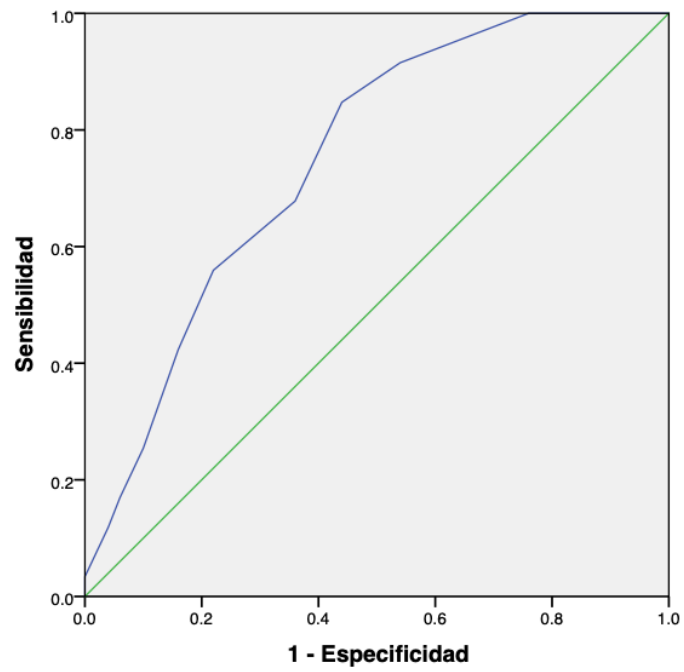
-SOFA: El AUC 0.75 (IC_{95%}, 0.66-0.84, $p=0.001$), el punto de corte de 8.5, sensibilidad de 59% y especificidad de 76%, VPP 76%, VPN de 60%. (Tabla 3, Grafico 2).



Grafica 1. Curva COR, predicción de mortalidad con lactato serico al egreso en pacientes con Neumonía por COVID-19 en el Hospital Regional ISSSTE Puebla

Tabla 3. Curva ROC para predecir mortalidad con lactato sérico en pacientes con Neumonía por COVID-19 en el Hospital Regional ISSSTE Puebla

Variable	AUC	IC95%	Punto de corte	* p	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
Lactato de egreso	0.72	0.62 a 0.81	1.25	0.001	70 %	65 %	71 %	63%
Lactato de ingreso	0.54	0.43 a 0.65	1.15	0.5	67 %	49 %	62 %	54 %
SOFA	0.75	0.66 a 0.84	8.5	0.001	59 %	76 %	76 %	60 %



Grafica 2. Curva COR, predicción de mortalidad con escala SOFA en pacientes con Neumonía por COVID-19 en el Hospital Regional ISSSTE Puebla

10. DISCUSIÓN

En este estudio observacional de precisión diagnóstica, evaluamos el Lactato sérico para predecir Mortalidad en Neumonía por SARS COV-2, en enfermos críticos en la Unidad de Cuidados Intensivos.

La mortalidad reportada en estudios internacionales de pacientes con neumonía por SARS COV-2 refiere predominio en el género masculino, coincidiendo con los resultados observados en nuestro estudio.

Lim, et. Al., (2020) encontró en su metaanálisis en el que se incluyó 69 pacientes una mortalidad de 45% (IC 95% de 39 a 52%) en aquellos pacientes que necesitaron ventilación mecánica invasiva, en contraste con lo apreciado en nuestro estudio, en donde reportamos un porcentaje mayor de mortalidad, resultados que pueden explicarse posiblemente por la gravedad mayor de los pacientes incluidos en nuestro análisis en el periodo evaluado. Otra condición de interés ampliamente estudiada, asociada a mortalidad, es el choque séptico, reportando en nuestro estudio un porcentaje menor, en comparación al reportado por Chen et. Al (2022) de 96.7%, explicado por las estrategias empleadas en nuestra unidad favoreciendo la identificación y diagnóstico precoz de dicha condición con la consecuente intervención oportuna.

Otro punto de análisis e interés es la presencia de comorbilidades y su asociación con la mortalidad. Izcovich et. Al (2020) encontró asociación entre obesidad mórbida, diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica y mortalidad, al igual que los resultados obtenidos en nuestro estudio; condiciones crónicas que se caracterizan por un estado proinflamatorio que posiblemente pudiera contribuir con esta asociación.

Un marcador sérico de hipoperfusión, asequible y accesible en la mayoría de los centros hospitalarios, es el lactato sérico, fuente de diversos estudios incluidos el propio, sometido a análisis hipotetizando que su incremento se asociaría a mortalidad, estudiado en diferentes momentos de la evolución de la enfermedad. En concordancia con nuestros resultados, diversos estudios no encuentran asociación entre la elevación del nivel sérico

de lactato medido al ingreso a la unidad de cuidados intensivos y la mortalidad; sin embargo, así como lo reportado por Izcovich et. Al (2020), valor de corte de de 1.5 a 2.2 mmol/L, OR 3.66 (IC 95%, 2.26-5.94), el incremento del lactato sérico medido en el momento de mayor gravedad de la enfermedad (medición previo a la defunción), se asoció a mortalidad, con un valor de corte para nuestro estudio de 1.25 mmol/L (AUC 0.72 [IC_{95%} 0.62-0.81, $p= 0.001$], sensibilidad 70% y especificidad de 65%, VPP 71%, VPN 63%); desafortunadamente, como podemos corroborarlo en la literatura internacional, los valores de corte referidos se consideran incluso dentro de los valores normales de referencia de lactato sérico.

Con respecto a la predicción de mortalidad con el nivel de Lactato en el punto máximo crítico y la puntuación de la escala SOFA, el resultado concorda con lo descrito en la literatura internacional donde una puntuación alta predicen mayor mortalidad, Izcovich et al (2020).

En nuestro estudio, la correlación con Mortalidad del Lactato serico con un punto de corte de 1.25 mmol/L y una puntuación SOFA de 8.5 puntos, presentan una sensibilidad y especificidad adecuados para la muestra de nuestra población de estudio, por lo cual pueden ser los mejores marcadores en nuestra población con neumonía por COVID-19 para predecir mortalidad en la Unidad de Cuidados Intensivos.

11. CONCLUSIONES

11.1 Conclusiones Especificas

Se determinó el punto de corte de la concentración sérica de lactato que se correlaciona de forma más estrecha con la mortalidad, siendo de 1.25 mmol/L, considerado dentro del rango normal.

Las características generales de nuestra población, son similares a lo reportado en metaanálisis internacionales, en donde destacan el Genero Masculino, la Hipertensión Arterial, la Diabetes Mellitus y la Obesidad, como los determinantes mas frecuentes asociados a la mortalidad.

Se determinó una sensibilidad del 70% y una especificidad del 65%, para una concentración serica de Lactato en 1.25 mmol/L, siendo el punto de corte que se correlaciono mayor mortalidad en nuestra población de estudio.

11.2 Conclusión General

El lactato sérico en el punto máximo de gravedad es un marcador adecuado para predecir mortalidad en pacientes con neumonía por SARS-Cov-2 con una sensibilidad del 70% y especificidad del 65%.

11.3 Fortalezas

Primer estudio realizado en la Institución, en donde se investiga el lactato serico como marcador para predecir mortalidad en pacientes con neumonía por SARS-COV.2.

Estudio facilmente reproducible y sin representar un costo adicional para la institución.

Seguimiento estricto de la evolución de los pacientes, secundario al tipo de atención brindada en la Unidad de Cuidados Intensivos.

11.4 Limitantes

Numero de pacientes registrados en el estudio, sin embargo con resultados estadisticamente significativos con un intervalo de confianza del 95%, así como una sensibilidad y especificidad adecuados para nuestro estudio.

Tiempo de duración del estudio, compensado con un seguimiento estrecho de los pacientes durante el periodo de estudio.

Tipo de paciente (características sociodemograficas de los derechohantes del ISSSTE), sin embargo los resultados fueron similares a lo reportado en metaanálisis internacionales.

El resultado de Lactato de nuestro estudio es por debajo de los niveles considerados a nivel internacional como normales (1.5 a 2 mmol/L), sin embargo su aplicación en el tratamiento medico depende del criterio clínico del personal medico.

11.5 Perspectivas y recomendaciones

Se requiere validar los resultados de nuestro estudio con mas reportes de estudios multicentricos para poder emitir una recomendación fuerte en cuanto a lo reportado en nuestro estudio en la utilidad de los niveles de Lactato sérico en los pacientes con Neumonía por SARS COV-2.

13. BIBLIOGRAFÍA

- Adeva-Andany, M., López-Ojén, M., Funcasta-Calderón, R., Ameneiros-Rodríguez, E., Donapetry-García, C., Vila-Altesor, M., & Rodríguez-Seijas, J. (2014). Comprehensive review on lactate metabolism in human health. *Mitochondrion*, 17, 76–100. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2014.05.007>
- Arentz, M., Yim, E., Klaff, L., Lokhandwala, S., Riedo, F. X., Chong, M., & Lee, M. (2020). Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 4720, 2019–2021. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4326>
- Aylward, Bruce (WHO); Liang, W. (PRC). (2020). Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *The WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019, 2019*(February), 16–24. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
- Bakker, J., Gris, P., Coffernils, M., Kahn, R. J., & Vincent, J. L. (1996). Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock. *American Journal of Surgery*, 171(2), 221–226. [https://doi.org/10.1016/S0002-9610\(97\)89552-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9610(97)89552-9)
- Bratanich, A. (2015). MERS-CoV: transmisión y el papel de nuevas especies hospederas. *Revista Argentina de Microbiología*, 47(4), 279–281. <https://doi.org/10.1016/j.ram.2015.11.001>
- Chen, T., Wu, D., Chen, H., Yan, W., Yang, D., Chen, G., Ma, K., Xu, D., Yu, H., Wang, H., Wang, T., Guo, W., Chen, J., Ding, C., Zhang, X., Huang, J., Han, M., Li, S., Luo, X., ... Ning, Q. (2020). Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 368, 1–12. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1091>
- Cheung, K. S., Hung, I. F., Chan, P. P., Lung, K. C., Tso, E., Liu, R., Ng, Y. Y., Chu, M. Y., Chung, T. W., Tam, A. R., Yip, C. C., Leung, K.-H., Yim-Fong Fung, A., Zhang, R. R., Lin, Y., Cheng, H. M., Zhang, A. J., To, K. K., Chan, K.-H., ... Leung, W. K. (2020). Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples from the Hong Kong Cohort and Systematic Review and Meta-

- analysis. *Gastroenterology*, 1–32. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.065>
- Giacomelli, A., Pezzati, L., Conti, F., Bernacchia, D., Siano, M., Oreni, L., Rusconi, S., Gervasoni, C., Ridolfo, A. L., Rizzardini, G., Antinori, S., & Galli, M. (2020). Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. *Clinical Infectious Diseases*, 2–3. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa330>
- Gorbalenya, A. E., Baker, S. C., Baric, R. S., Groot, R. J. De, Gulyaeva, A. A., Haagmans, B. L., Lauber, C., & Leontovich, A. M. (2020). The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. *Biorxiv (Cold Spring Harbor Laboratory)*, 1–15. <https://doi.org/10.1101/2020.02.07.937862>
- Gralinski, L. E., Sheahan, T. P., Morrison, T. E., Menachery, V. D., Jensen, K., Leist, S. R., Whitmore, A., Heise, M. T., & Baric, R. S. (2018). Complement activation contributes to severe acute respiratory syndrome coronavirus pathogenesis. *American Society Microbiology*, 9(5), 1–15. <https://doi.org/10.1128/mBio.01753-18>
- Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., Liu, L., Shan, H., Lei, C., Hui, D. S. C., Du, B., Li, L., Zeng, G., Yuen, K.-Y., Chen, R., Tang, C., Wang, T., Chen, P., Xiang, J., ... Zhong, N. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, 382(18), 1708–1720. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2002032>
- He, Z., Zhao, C., Dong, Q., Zhuang, H., Song, S., Peng, G., & Dwyer, D. E. (2005). Effects of severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus infection on peripheral blood lymphocytes and their subsets. *International Journal of Infectious Diseases*, 9(6), 323–330. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2004.07.014>
- Henry, B. M. (2020). COVID-19, ECMO, and lymphopenia: a word of caution. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(4), e24. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30119-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30119-3)
- Henry, B. M., de Oliveira, M. H. S., Benoit, S., Plebani, M., & Lippi, G. (2020). Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0369>
- Houwink, A. P. I., Rijkenberg, S., Bosman, R. J., & van der Voort, P. H. J. (2016). The association between lactate, mean arterial pressure, central venous oxygen

- saturation and peripheral temperature and mortality in severe sepsis: A retrospective cohort analysis. *Critical Care*, 20(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1243-3>
- Izcovich, A., Ragusa, M. A., Tortosa, F., Marzio, M. A. L., Agnoletti, C., Bengolea, A., Ceirano, A., Espinosa, F., Saavedra, E., Sanguine, V., Tassara, A., Cid, C., Catalano, H. N., Agarwal, A., Foroutan, F., & Rada, G. (2020). Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PLoS ONE*, 15(11 November), 1–30. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241955>
- Jones, A. E. (2013). Lactate clearance for assessing response to resuscitation in severe sepsis. *Academic Emergency Medicine*, 20(8), 844–847. <https://doi.org/10.1111/acem.12179>
- Kenneth J, R., & C George, R. (2010). *Microbiología Médica* (Mc Graw Hill (ed.); 5a ed.).
- Klok, F. A., Kruip, M. J. H. A., van der Meer, N. J. M., Arbous, M. S., Gommers, D. A. M. P. J., Kant, K. M., Kaptein, F. H. J., van Paassen, J., Stals, M. A. M., Huisman, M. V., & Endeman, H. (2020). Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis research*, 1–3. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>
- Law, H. K. W., Cheung, C. Y., Ng, H. Y., Sia, S. F., Chan, Y. O., Luk, W., Nicholls, J. M., Peiris, J. S. M., & Lau, Y. L. (2016). Chemokine up-regulation in SARS-coronavirus – infected , monocyte-derived human dendritic cells. *The American Society of Hematology*, 106(7), 2366–2375. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-10-4166>.Supported
- Li, Q., Guan, X., Wu, P., Wang, X., Zhou, L., Tong, Y., Ren, R., Leung, K. S. M., Lau, E. H. Y., Wong, J. Y., Xing, X., Xiang, N., Wu, Y., Li, C., Chen, Q., Li, D., Liu, T., Zhao, J., Liu, M., ... Feng, Z. (2020). Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *The New England journal of medicine*, 382(13), 1199–1207. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>
- Ludvigsson, J. F. (2020). Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatrica*, March, 1–8. <https://doi.org/10.1111/apa.15270>
- Magro, C., Mulvey, J. J., Berlin, D., Nuovo, G., Salvatore, S., Harp, J., Baxter-Stoltzfus, A., & Laurence, J. (2020). Complement associated microvascular injury and

- thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *The journal of laboratory and clinical medicine*.
<https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.04.007>
- Manalo, I. F., Smith, M. K., Cheeley, J., & Jacobs, R. (2020). A Dermatologic Manifestation of COVID-19: Transient Livedo Reticularis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.018>
- Marty, P., Roquilly, A., Vallée, F., Luzi, A., Ferré, F., Fourcade, O., Asehnoune, K., & Minville, V. (2013). Lactate clearance for death prediction in severe sepsis or septic shock patients during the first 24 hours in intensive care unit: An observational study. *Annals of Intensive Care*, 3(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/2110-5820-3-3>
- McMichael, T. M., Currie, D. W., Clark, S., Pogosjans, S., Kay, M., Schwartz, N. G., Lewis, J., Baer, A., Kawakami, V., Lukoff, M. D., Ferro, J., Brostrom-Smith, C., Rea, T. D., Sayre, M. R., Riedo, F. X., Russell, D., Hiatt, B., Montgomery, P., Rao, A. K., ... Duchin, J. S. (2020). Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington. *New England Journal of Medicine*, 1–7.
<https://doi.org/10.1056/nejmoa2005412>
- Meduri, G. U., Headley, S., Kohler, G., Stentz, F., Tolley, E., Umberger, R., & Leeper, K. (1995). Persistent elevation of inflammatory cytokines predicts a poor outcome in ARDS: Plasma IL-1 β and IL-6 levels are consistent and efficient predictors of outcome over time. *Chest*, 107(4), 1062–1073.
<https://doi.org/10.1378/chest.107.4.1062>
- Onder, G., Rezza, G., & Brusaferro, S. (2020). Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 2019, 2019–2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683>
- Peiris, J. S. M., Chu, C. M., Cheng, V. C. C., Chan, K. S., Hung, I. F. N., Poon, L. L. M., Law, K. I., Tang, B. S. F., Hon, T. Y. W., Chan, C. S., Chan, K. H., Ng, J. S. C., Zheng, B. J., Ng, W. L., Lai, R. W. M., Guan, Y., & Yuen, K. Y. (2003). Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: A prospective study. *Lancet*, 361(9371), 1767–1772.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13412-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13412-5)
- Perez-Padilla, R., De La Rosa-Zamboni, D., Ponce De Leon, S., Hernandez, M.,

- Quiñones-Falconi, F., Bautista, E., Ramirez-Venegas, A., Rojas-Serrano, J., Ormsby, C. E., Corrales, A., Higuera, A., Mondragon, E., & Cordova-Villalobos, J. A. (2009). Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *New England Journal of Medicine*, 361(7), 680–689.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904252>
- Phan, T. (2020). Novel coronavirus: From discovery to clinical diagnostics. *Infection, Genetics and Evolution*, 79, 104211. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104211>
- Poulter, N. (2020). Lower blood pressure in South Asia? Trial evidence. *New England Journal of Medicine*, 382(8), 758–760. <https://doi.org/10.1056/NEJMe1917479>
- Ritis, K., Doumas, M., Mastellos, D., Micheli, A., Giaglis, S., Magotti, P., Rafail, S., Kartalis, G., Sideras, P., & Lambris, J. D. (2006). A Novel C5a Receptor-Tissue Factor Cross-Talk in Neutrophils Links Innate Immunity to Coagulation Pathways. *The Journal of Immunology*, 177(7), 4794–4802.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.7.4794>
- Sangrador, C. O. (2006). Estudios sobre pruebas diagnósticas. *AEPap ed. Curso de Actualiza- ción Pediatría 2006*, 1, 43–55.
- Shi, S., Qin, M., Shen, B., Cai, Y., Liu, T., Yang, F., Gong, W., Liu, X., Liang, J., Zhao, Q., Huang, H., Yang, B., & Huang, C. (2020). Association of Cardiac Injury with Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiology*, 1–8.
<https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>
- Spiegel, M., Schneider, K., Weber, F., Weidmann, M., & Hufert, F. T. (2006). Interaction of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus with dendritic cells. *Journal of General Virology*, 87(7), 1953–1960. <https://doi.org/10.1099/vir.0.81624-0>
- Talavera, J. O., Wachter-Rodarte, N. H., & Rivas-Ruiz, R. (2011). Investigación clínica II. Estudios de proceso (prueba diagnóstica). *Revista médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 49(2), 163–170.
- Tang, N., Li, D., Wang, X., & Sun, Z. (2020). Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(4), 844–847.
<https://doi.org/10.1111/jth.14768>
- Terpos, E., Ntanasis-Stathopoulos, I., Elalamy, I., Kastritis, E., Sergentanis, T. N., Politou,

- M., Psaltopoulou, T., Gerotziafas, G., & Dimopoulos, M. A. (2020). Hematological findings and complications of COVID-19. *American journal of hematology*.
<https://doi.org/10.1002/ajh.25829>
- Tingbo, L., & Zhejiang, P. H. A. F. de M. de la U. de. (2020). *Manual de prevención y tratamiento del COVID-19*.
- Verity, R., Okell, L. C., Dorigatti, I., Winskill, P., Whittaker, C., Imai, N., Cuomo-Dannenburg, G., Thompson, H., Walker, P. G. T., Fu, H., Dighe, A., Griffin, J. T., Baguelin, M., Bhatia, S., Boonyasiri, A., Cori, A., Cucunubá, Z., FitzJohn, R., Gaythorpe, K., ... Ferguson, N. M. (2020). Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, 3099(20), 1–9. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30243-7](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30243-7)
- Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Wang, B., Xiang, H., Cheng, Z., Xiong, Y., Zhao, Y., Li, Y., Wang, X., & Peng, Z. (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 323(11), 1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
- Webb, A. L., Kramer, N., Rosario, J., Dub, L., Lebowitz, D., Amico, K., Leon, L., Stead, T. G., Vera, A., & Ganti, L. (2020). Delta Lactate (Three-hour Lactate Minus Initial Lactate) Prediction of In-hospital Death in Sepsis Patients. *Cureus*, 12(4).
<https://doi.org/10.7759/cureus.7863>
- Whelan, J., Editors, M. W. M., & Walker, J. M. (2015). *Mitochondria IN Series Editor*.
- Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Xia, J., Zhou, X., Xu, S., Huang, H., Zhang, L., Zhou, X., Du, C., Zhang, Y., Song, J., Wang, S., Chao, Y., Yang, Z., Xu, J., Zhou, X., Chen, D., Xiong, W., ... Song, Y. (2020). Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*, 1–10.
<https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
- Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020). Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 2019, 1–4.

<https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>

Xiaolu, T., Changcheng, W., Xiang, L., Yuhe, S., Xinmin, Y., Xinkai, W., Yuange, D., Hong, Z., Yirong, W., Zhaohui, Q., Jie, C., & Jian, L. (2020). On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *MICROBIOLOGY*, 0(0), 1–26.

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.

[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)

Yao, X. H., Li, T. Y., He, Z. C., Ping, Y. F., Liu, H. W., Yu, S. C., Mou, H. M., Wang, L. H., Zhang, H. R., Fu, W. J., Luo, T., Liu, F., Chen, C., Xiao, H. L., Guo, H. T., Lin, S., Xiang, D. F., Shi, Y., Li, Q. R., ... Bian, X. W. (2020). [A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies]. *Zhonghua bing li xue za zhi = Chinese journal of pathology*, 49(0), E009. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193>

Yu, L. L., & Malik Peiris, J. S. (2005). Pathogenesis of severe acute respiratory syndrome. *Current Opinion in Immunology*, 17(4 SPEC. ISS.), 404–410.

<https://doi.org/10.1016/j.coi.2005.05.009>

Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*, 395(10229), 1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)

Zhou, P., Yang, X. Lou, Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Si, H. R., Zhu, Y., Li, B., Huang, C. L., Chen, H. D., Chen, J., Luo, Y., Guo, H., Jiang, R. Di, Liu, M. Q., Chen, Y., Shen, X. R., Wang, X., ... Shi, Z. L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579(7798), 270–273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>

Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., Niu, P., Zhan, F., Ma, X., Wang, D., Xu, W., Wu, G., Gao, G. F., & Tan, W. (2020). A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *New*

England Journal of Medicine, 382(8), 727–733.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>

14 ANEXOS

Anexo I. Formato de Recolección de Datos. Correlación de Lactato sérico y Mortalidad en Neumonía por SARS COV-2, en enfermos críticos en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional Puebla, del 1 de abril de 2020 al 20 de abril de 2021.

Nombre					
Cedula				No. Paciente	
Edad		Fecha ingreso		Fecha egreso	
Genero	Hombre (1) Mujer (2)				
Diagnóstico de ingreso:					
Comorbilidades					
Diabetes Mellitu	Si (1)	No (0)	Enf. Tej. Conect.	Si (1)	No (0)
M complicacion	Si (1)	No (0)	Enf. Acido péptica	Si (1)	No (0)
ardiop. Isquémic	Si (1)	No (0)	Insuf. Hepática leve	Si (1)	No (0)
ICC	Si (1)	No (0)	Insuf. Hepática mod/grave	Si (1)	No (0)
Enf. Vasc. Perif.	Si (1)	No (0)	Epilepsia	Si (1)	No (0)
Enf. Cerebrovasc	Si (1)	No (0)	Demencia	Si (1)	No (0)
HAS	Si (1)	No (0)	Hemiplejía	Si (1)	No (0)
Dislipidemia	Si (1)	No (0)	Hipotiroidismo	Si (1)	No (0)
Enf. Pulmonar	Si (1)	No (0)	Neoplasias	Si (1)	No (0)
ERC	Si (1)	No (0)	Leucemias	Si (1)	No (0)
LES	Si (1)	No (0)	Linfoma	Si (1)	No (0)
VIH	Si (1)	No (0)	Metástasis	Si (1)	No (0)
nmunosupresió	Si (1)	No (0)	Otra	Si (1)	No (0)
Puntuación Índice de Charlson:					
Infeccción Asociada a la Atención de la Salud:					
Medicion de Lactato Serico					
Ingreso:			Egreso:		
Choque Septico		Si (1)		No (0)	
Apoyo Ventilatorio		Si (1)		No (0)	
Escala severidad y mortalidad					
SOFA					
Condición de Egreso de la UCI			Vivo (1)	Muerto (2)	