

Factores de Riesgo Asociados a la Rehospitalización en Pacientes Egresados Post- Covid Agudo en el Antiguo Hospital Civil de Guadalajara

Eduardo Quiroz Sanchez¹

eduardoq908@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0001-6246-8245>

Medicina Interna

Antiguo Hospital Civil de Guadalajara

Universidad de Guadalajara

Octavio Ponce Orozco

octaponce.20@gmail.com

Medicina Interna

Antiguo Hospital Civil de Guadalajara

Universidad de Guadalajara

Stephanie Jimenez Navarro

stephaniejmzn@gmail.com

Universidad de Guadalajara

RESUMEN

A unos años de haber sido reportados los primeros casos de COVID-19 en Wuhan (China), la enfermedad causada por el coronavirus 2019 (COVID-19) persiste como una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Muchas instalaciones sanitarias fueron sobrepasadas de su capacidad, provocando una crisis sanitaria sin precedentes. El virus SARS-CoV-2 ha afectado a más de 281 millones de personas en todo el mundo. A pesar de esto, se sabe poco sobre el resultado a largo plazo de los pacientes que requirieron hospitalización por COVID-19, igualmente se conoce poco sobre las causas de rehospitalización en pacientes infectados por SARS-CoV-2. El presente trabajo analiza los factores relacionados a la rehospitalización de pacientes post COVID agudo. Dado a que la evolución de COVID-19 sigue siendo incierta, (presencia de múltiples mutaciones) la caracterización del curso clínico de los pacientes que vuelven a presentarse en salas de hospitalización después del alta es potencialmente importante para la planificación del alta y atención posterior a ésta; así como poder identificar rasgos e identificar de manera oportuna a la población en riesgo para evitar reingresos o complicaciones. **Conclusión:** Los factores de riesgo independientes asociados a rehospitalización e identificados en nuestro grupo de estudio, se reportan a continuación en número de veces en comparación al grupo control: enfermedad renal crónica (73.12, $P < 0.01$), obesidad (13.34, $P < 0.01$), neumopatía (14.33, $P < 0.01$), tabaquismo (6.62, $P < 0.01$), ventilación mecánica invasiva (5.88, $P < 0.01$)

Palabras clave: sars-cov-2; covid 19; rehospitalización; covid 19 agudo; neumonía

¹ Autor principal

Correspondencia: eduardoq908@gmail.com

Risk Factors Associated with Rehospitalization in Patients Discharged Post- Acute Covid in the Old Civil Hospital of Guadalajara

ABSTRACT

A few years after the first cases of COVID-19 were reported in Wuhan (China), the disease caused by coronavirus 2019 (COVID-19) persists as one of the main causes of morbidity and mortality worldwide. Many health facilities were exceeded their capacity, causing an unprecedented health crisis. The SARS-CoV-2 virus has affected more than 281 million people worldwide. Despite this, little is known about the long-term outcome of patients who required hospitalization for COVID-19, and little is known about the causes of rehospitalization in patients infected with SARS-CoV-2. The present work analyzes the factors related to the rehospitalization of post-acute COVID patients. Given that the evolution of COVID-19 remains uncertain (presence of multiple mutations) characterization of the clinical course of patients who return to inpatient wards after discharge is potentially important for discharge planning and post-discharge care. this; as well as being able to identify traits and promptly identify the population at risk to avoid readmissions or complications. **Conclusion:** The independent risk factors associated with rehospitalization and identified in our study group are reported below in number of times compared to the control group: chronic kidney disease (73.12, $P < 0.01$), obesity (13.34, $P < 0.01$), lung disease (14.33, $P < 0.01$), smoking (6.62, $P < 0.01$), invasive mechanical ventilation (5.88, $P < 0.01$).

Keywords: sars-cov-2; covid 19; rehospitalization; acute covid 19; pneumonia

*Artículo recibido 04 setiembre 2023
Aceptado para publicación: 16 octubre 2023*

INTRODUCCIÓN

A unos años de haber sido reportados los primeros casos de COVID-19 en Wuhan (China), la enfermedad causada por el coronavirus 2019 (COVID-19) persiste como una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Muchas instalaciones sanitarias fueron sobrepasadas de su capacidad, provocando una crisis sanitaria sin precedentes. Con la tasa global acumulada de hospitalizaciones por COVID-19 superior a 7 por 100,000 casos, existe una presión sustancial sobre los sistemas de salud para satisfacer la creciente demanda pandémica. El virus SARS-CoV-2 (coronavirus 2019), ha afectado a más de 281 millones de personas en todo el mundo. Durante las primeras olas de contagios del año 2020, las tasas de hospitalización reportadas en el inicio de la pandemia en Europa fueron altas, llegando hasta el 70% en Francia, el 55% en España, el 50% en el Reino Unido y el 20% en Alemania, igualmente reportándose tasas de hospitalización en Norteamérica del 70% y en Sudamérica inclusive mayores a éstas. Las tasas de mortalidad de los pacientes hospitalizados también fueron elevadas, del 12.5% en Francia y de más del 20% en el Reino Unido y Alemania, especialmente entre los pacientes que requirieron ventilación mecánica de hasta el 50%. A pesar de esto, se sabe poco sobre el resultado a largo plazo de los pacientes que requirieron hospitalización por COVID-19, aunque, en general, existe una evidencia creciente de un síndrome de COVID prolongado, que afecta a diferentes sistemas de órganos y describe la persistencia de síntomas asociados a esta enfermedad, pero no se conoce mucho sobre las causas de rehospitalización en pacientes infectados por SARS-CoV-2. [3].

Las readmisiones posteriores a la hospitalización por COVID-19 tienen el potencial de exacerbar esta carga laboral y pueden representar una oportunidad perdida para brindar una atención óptima. Los reingresos han sido un problema de salud pública común y de alto costo, que pone en peligro la seguridad del paciente y puede agotar aún más los recursos hospitalarios durante un período de emergencia de salud pública. Además, la demanda de camas hospitalarias puede superar el nivel de admisión de pacientes, dificultando la capacidad para tratar otras enfermedades graves. Dado que la evolución de COVID-19 sigue siendo incierta, la caracterización del curso clínico de los pacientes que vuelven a presentarse después del alta es importante, con el potencial de crear e identificar estrategias para la planificación del alta y la atención posterior a ésta. [7].

A medida que la pandemia continúa desarrollándose, el mundo está aprendiendo más sobre los resultados a largo plazo después de una infección por SARS-CoV-2; sin embargo, hasta ahora, la literatura es escasa con respecto a los resultados a largo plazo entre los pacientes COVID-19. [12].

También hay datos limitados sobre las características de los pacientes que son readmitidos después de una hospitalización debido a neumonía por COVID-19, y en nuestra población y exclusivamente en América latina son nulos los estudios y caracterizaciones de esta población. Adicional a lo ya reportado en la literatura internacional, la mortalidad en los reingresos es de ~10%; inclusive en algunos estudios refieren una mortalidad de ~50% en los pacientes readmitidos, siendo éstas últimas, cifras asociadas principalmente a la presencia de comorbilidades previas y necesidad de ventilación mecánica durante la hospitalización aguda por la enfermedad COVID-19 [22]. Por lo tanto, analizar esto es significativo, ya que las readmisiones pueden extraer más recursos de un sistema de salud ya abrumado, además de dejar pasar por alto la adecuada atención médica de estos pacientes. Los resultados a corto plazo pueden ayudar a guiar a los médicos e incluso a los formuladores de políticas en la toma de decisiones sobre el alta, la planificación de la capacidad hospitalaria y posiblemente el seguimiento del paciente después del alta. Las tasas de readmisión siguen siendo un indicador importante de la seguridad del paciente y la calidad del desempeño de un hospital; con base a lo anterior, este estudio tiene como objetivo identificar los factores asociados con las tasas de reingreso después del ingreso hospitalario por COVID-19. La comprensión de estos patrones puede ayudar a guiar a los médicos mientras manejan los factores que pueden ayudar a frenar los reingresos, con el fin de prevenir futuros retornos hospitalarios y mejorar la atención al paciente, especialmente en una población de pacientes de alto riesgo como lo es la nuestra. [15].

A pesar de los múltiples reportes literarios a nivel mundial, los cuales son centrados en diagnóstico, características clínicas, inmunológicas y tratamientos, orientados a pacientes con infección aguda por SARS-CoV-2, existe poca evidencia respecto a los factores que se asocian a las rehospitalizaciones y a su desenlace. En las poblaciones de países en vías de desarrollo, el sub reporte o la poca evidencia epidemiológica respecto a COVID-19 es un limitante. Lo cual ha limitado la capacidad de realizar estudios, obligando a extrapolar la mayoría de la evidencia hasta el momento. Siendo también una

limitante para poder realizar estudios, respecto los factores de reingresos en nuestra población de pacientes. [18].

Dado esto a su naturaleza cambiante y gran capacidad de mutación, sin conocer hasta el día de hoy los estragos que puede traer consigo, (evolución sigue siendo incierta,) la caracterización del curso clínico de los pacientes que vuelven a presentarse en salas de hospitalización después del alta es potencialmente importante para la planificación del alta y atención posterior a ésta; así como poder identificar rasgos, para evitar reingresos o complicaciones en sus egresos, sin embargo, hay escasez de información con respecto a los reingresos y los resultados después de las hospitalizaciones por COVID-19. Ésta es una enfermedad única con un curso bifásico prolongado y necesidades médicas variables en diferentes momentos con secuelas poco claras a largo plazo. Una mejor comprensión del curso posterior al alta y la identificación de las poblaciones de alto riesgo pueden ayudar a orientar la atención y, en última instancia, reducir las cargas de readmisión en un sistema de salud debilitado por una pandemia. [25].

ANTECEDENTES

En el mes de diciembre de 2019, un brote de casos de una neumonía grave se inició en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, en China. Los estudios epidemiológicos iniciales mostraron que la enfermedad se expandía rápidamente y comportaba más agresivamente en adultos entre los 30 y 79 años, con una letalidad global del 2-3% [1]. La mayoría de los primeros casos correspondían a personas que trabajaban o frecuentaban el “Huanan Seafood Wholesale Market”, un mercado de comidas de mar, el cual también distribuía otros tipos de carne, incluyendo la de animales silvestres, tradicionalmente consumidos por la población local [2,3]. En América latina el primer caso reportado fue en Brasil, el 26 febrero 2020, la primera muerte reportada fue en Argentina el 7 marzo 2020 y en México el primer caso de COVID-19 se detectó el 27 de febrero de 2020.

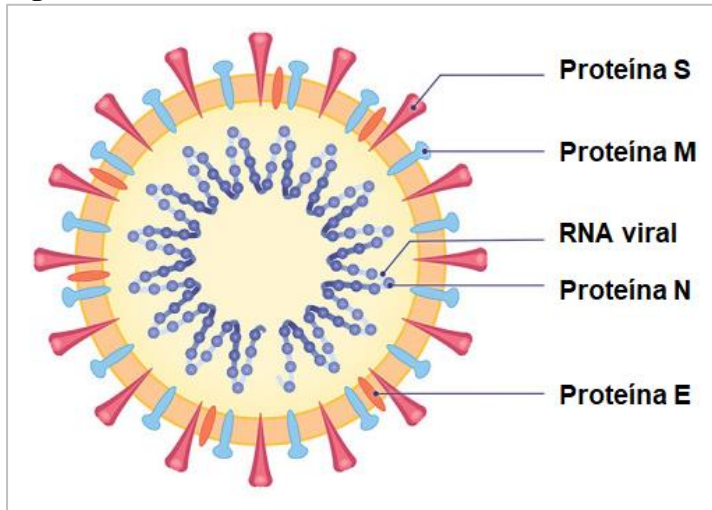
Los estudios etiológicos iniciales dirigidos a los agentes comunes de la infección respiratoria aguda, incluyendo los agentes de la influenza aviar, del síndrome respiratorio agudo severo (SARS, del inglés, Severe Acute Respiratory Syndrome) y del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS, del inglés, Middle East Respiratory Syndrome), arrojaron resultados negativos. El uso de métodos de secuenciación profunda, que no requieren información previa sobre el agente que se busca, así como el aislamiento en cultivo de células, seguido de microscopía electrónica y de secuenciación profunda,

demonstró que se trataba de un agente viral nuevo, perteneciente al grupo de los coronavirus y fue inicialmente llamado 2019-nCoV (novel coronavirus de 2019), genéticamente relacionado, pero distinto al agente del SARS [4]. El brote se extendió rápidamente en número de casos y en diferentes regiones de China durante los meses de enero y febrero de 2020. La enfermedad, ahora conocida como COVID-19 (del inglés, Coronavirus disease-2019), continuó propagándose a otros países asiáticos y luego a otros continentes [5] []. El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la ocurrencia de la pandemia de COVID-19, exhortando a todos los países a tomar medidas y aunar esfuerzos de control en lo que parece ser la mayor emergencia en la salud pública mundial de los tiempos modernos [6].

El virus del síndrome respiratorio agudo severo tipo-2 (SARS-CoV-2), causante de COVID-19, se ubica taxonómicamente en la familia Coronaviridae. [7]. Esta familia se subdivide en cuatro géneros: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus y Deltacoronavirus [8-9]. Muchos coronavirus de los cuatro géneros mencionados son causantes de enfermedades en animales domésticos, y por lo tanto son principalmente de interés veterinario [10]. Los coronavirus de importancia médica conocidos hasta hoy son siete, y pertenecen a uno de los dos primeros géneros mencionados [11].

Los coronavirus tienen forma esférica o irregular, con un diámetro aproximado de 125 nm. Su genoma está constituido por RNA de cadena sencilla, con polaridad positiva y con una longitud aproximada de 30,000 ribonucleótidos [12]. Posee una cápside de simetría helicoidal, constituida por la proteína de nucleocápside (N). La proteína N se cree que participa en la replicación y empaquetamiento del material genético viral en la célula infectada [13]. Los coronavirus tienen una envoltura lipídica con tres proteínas ancladas en ella, denominadas E (envoltura), M (membrana) y S (del inglés, spike, o espícula), la cual le da al virión (partícula infecciosa) la apariencia de una corona y es la proteína que media la unión al receptor y facilita su fusión con la membrana celular receptora (Figura 1) [1415].

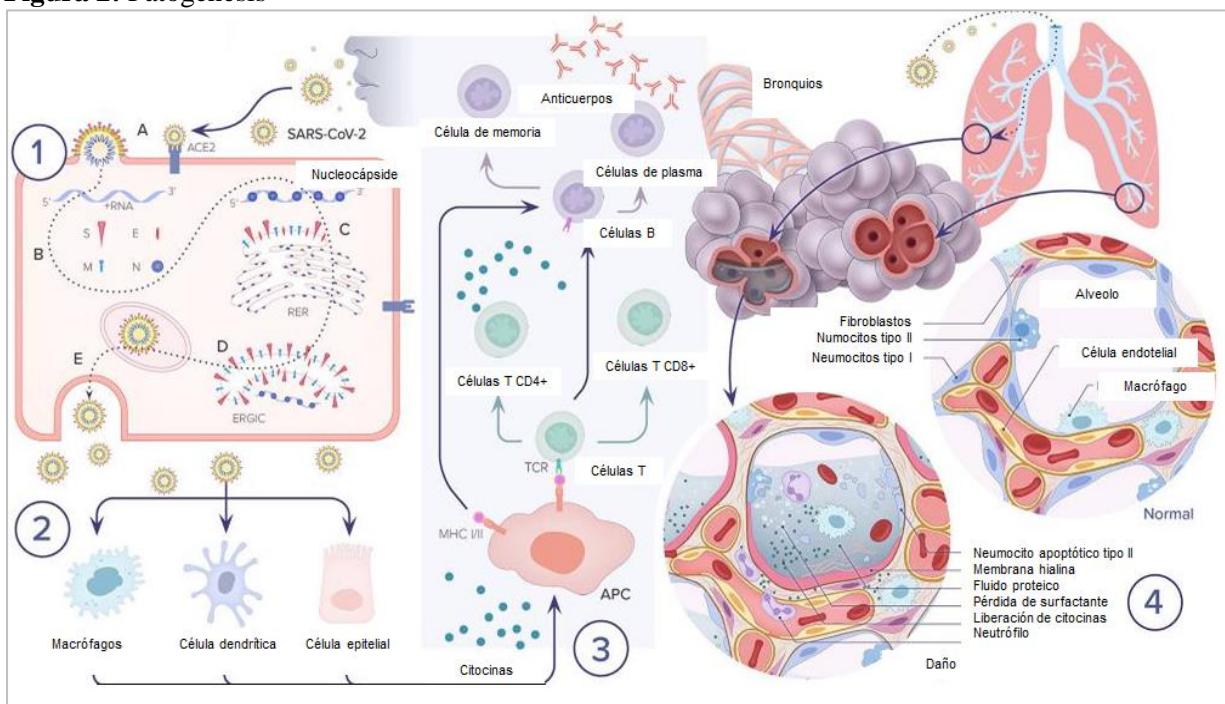
Figura 1. Estructura del SARS-CoV-2.



Componentes proteicos y RNA viral (Chams N, et al. 2020).

COVID-19 muestra un amplio espectro de manifestaciones clínicas que van desde la infección asintomática hasta el síndrome de dificultad respiratoria aguda con afectación multiorgánica. En consecuencia, algunos pacientes desarrollan diversas complicaciones y experimentan un curso prolongado de la enfermedad; sin embargo, se sabe poco sobre los reingresos hospitalarios relacionados con COVID-19, lo cual puede resultar vital para comprender y facilitar el curso de recuperación de los pacientes (Figura 2).

Figura 2: Patogénesis



Chams N, et al. 2020

Patogénesis. El SARS-CoV-2 ingresa a la célula epitelial a través de endocitosis o por fusión de membrana al unirse al receptor ACE2 para liberar su RNA. La infección por SARS-CoV-2 induce factores inflamatorios que conducen a la activación de macrófagos y células dendríticas; estimula inmunidad humoral y celular, lo que induce la producción de citocinas y anticuerpos. En casos graves de COVID-19, el virus llega al tracto respiratorio inferior e infecta a los neumocitos tipo II, provocando apoptosis y pérdida de surfactante, lo que altera el intercambio de gases (Chams N, et al. 2020).

El escenario clínico es heterogéneo; el espectro de la enfermedad va desde formas leves como fiebre, tos seca y disnea, hasta formas moderadas con SDRA; o bien graves y críticas con requerimiento de intubación, sepsis, falla multiorgánica. Lo que provoca que hasta el día de hoy seguimos sin poder saber el rumbo de la pandemia [30].

Las infecciones asintomáticas están bien documentadas. Se estima que antes de la introducción de la vacuna COVID-19, el 33% de las personas con infección por SARS-CoV-2 nunca desarrollaron síntomas. Los pacientes con infección asintomática pueden tener anomalías clínicas objetivas, se ha evidenciado que pacientes asintomáticos que se sometieron a una tomografía computarizada de tórax, el 50% presentaba opacidades típicas en vidrio esmerilado o sombras irregulares y otro 20% presentaba anomalías atípicas en las imágenes, lo que indica que algunas personas que son asintomáticas en el momento del diagnóstico continúan desarrollando síntomas que se pueden pasar por alto [31].

En cambio, el espectro de la infección sintomática varía de leve a crítica; la mayoría de las infecciones no son graves, siendo de estas el 80% leve, grave el 14% y crítica el 5%, con una tasa de letalidad global del 2.5% aproximadamente, siendo mayor en Tasas de pacientes hospitalizados con valores entre el 7 al 17%, siendo mayor en entornos con recursos limitados o hospitales sobrecargados [32].

Una enfermedad grave puede ocurrir en individuos por lo demás sanos de cualquier edad, pero es predominantemente ocurre en adultos de edad avanzada o ciertas comorbilidades médicas subyacentes. Las características demográficas específicas y las anomalías de laboratorio también se han asociado con la enfermedad grave.

Múltiples comorbilidades y condiciones subyacentes se han asociado con enfermedades graves, ya debidamente identificados en el transcurso de la pandemia, entre los cuales los más importantes son la edad avanzada y presencia de comorbilidades. Aunque la enfermedad grave puede ocurrir en cualquier

individuo, la mayoría de las personas con enfermedad grave tienen al menos un factor de riesgo (Tabla 1). Los hombres han representado un número desproporcionadamente alto de casos críticos y muertes en múltiples cohortes en todo el mundo. También características particulares de laboratorio se han asociado con peores resultados (Tabla 2).

Tabla 1: Comorbilidades asociadas como factor de riesgo para enfermedad grave por COVID-19

Comorbilidades asociadas a covid-19
Cáncer
Enfermedad cerebrovascular
Niños con ciertas condiciones subyacentes
Enfermedad renal crónica
Enfermedad pulmonar crónica (EPOC, embolia pulmonar, hipertensión pulmonar, displasia broncopulmonar, fibrosis quística, otros)
Enfermedad hepática crónica (cirrosis, hígado graso no alcohólico, enfermedad hepática alcohólica o hepatitis autoinmune)
Diabetes mellitus tipo 1 y 2
Síndrome de Down
Afecciones cardíacas (insuficiencia cardíaca, enfermedad de arterias coronarias o miocardiopatías)
VIH
Salud mental (depresión, esquizofrenia, otros)
Demencia
Embarazo
Tabaquismo
Trasplante de órganos sólidos o células madre sanguíneas
Trastorno por uso de sustancias
Tuberculosis
Uso de corticoesteroides u otros medicamentos inmunosupresores

Tabla 2: Alteraciones analíticas descritas en COVID-19

VARIABLES ELEVADAS	UNIDADES
Dímero D	> 1,000 ng / mL (normal: < 500 ng / mL)
CRP	> 100 mg / L (normal: < 8 mg / L)
LDH	> 245 U / L (normal: < 100 U / L)
Troponina	> 2 x el límite normal (mujeres: 0-9 ng / L; hombres: 0-14 ng / L)
Ferritina	> 500 µg / L (mujeres: 10-200 µg / L; hombres: 30-300 µg / L)
CPK	> 2 x el límite normal (normal: 40-150 U / L)

VARIABLES DISMINUIDAS	UNIDADES
Recuento absoluto de linfocitos	< 800 / µL (normal en ≥ 21 años: 1,800-7,700 / µL)

El período de incubación de COVID-19 es generalmente dentro de los 14 días siguientes a la exposición, la mayoría de los casos se producen aproximadamente cuatro a cinco días después de la exposición. Entre los pacientes con COVID-19 sintomático, los síntomas más comúnmente informados son tos, mialgias y dolor de cabeza. Otras características, que incluyen diarrea, dolor de garganta y anomalías en el olfato o el gusto, también están bien descritas. La neumonía es la manifestación grave más frecuente de infección, caracterizada principalmente por fiebre, tos, disnea e infiltrados bilaterales en las imágenes de tórax [33].

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño: Estudio observacional, retrospectivo, transversal y analítico.

Universo o población de estudio

- Grupo 1: Pacientes mayores de 15 años con criterios de hospitalización por datos de severidad por neumonía secundaria a COVID-19 que fueron egresados a su domicilio y que no fueron rehospitalizados.
- Grupo 2: Pacientes mayores de 15 años con criterios de hospitalización por datos de severidad por neumonía secundaria a COVID-19 que fueron egresados a su domicilio y que fueron rehospitalizados en un periodo de 6 meses.

Muestreo

Se calculó un tamaño de muestra para estimar diferencias de proporciones independientes mediante la fórmula de Marragat y cols utilizando la proporción de pacientes que fallecen en COVID severo y crítico que requiere hospitalización y utilizando los datos obtenidos. (García y cols 2013, Olivas y cols 2021). Aceptando un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta inferior al 0.2 (poder del 80%) en un contraste bilateral, con relación de 1 paciente fallecido por cada 3 sin fallecer, se necesitan 42 pacientes rehospitalizados posterior a COVID-19 y 126 pacientes egresados sin rehospitalización para detectar como estadísticamente significativo la diferencia entre dos proporciones que para el grupo 1 se espera sea de 0.3 y el grupo 2 de 0.1. Se ha estimado una tasa de pérdidas de seguimiento del 5%. [41,42].

$$n_c = n_e = \frac{\left[Z_\alpha * \sqrt{2 * P * Q} + Z_\beta * \sqrt{P_c * Q_c + P_e * Q_e} \right]^2}{(P_e - P_c)^2}$$

donde :

P es la proporción media de la proporción de eventos de interés del grupo 1 (c) y en el grupo 2 (e)

$Q_c = 1 - P_c$, P_e , es la proporción de eventos de interés en el grupo 1

$Q_c = 1 - P$, P_c es la proporción de eventos de interés en el grupo 2

$Q_e = 1 - P_e$, y $(P_e - P_c)$ es la diferencia de las proporciones entre el grupo 2 y la proporción del grupo del grupo 1.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 15 años con diagnóstico de COVID-19 que fueron egresados de unidad COVID
- Rehospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Antiguo Hospital Civil Fray Antonio Alcalde.
- Tiempo de internamiento mayor de 48 hrs en el servicio de Medicina Interna.

Criterios de no inclusión

- Pacientes menores de 15 años.
- Registros hospitalarios con > 90% de los datos faltantes en su expediente médico.

- Pacientes rehospitalizados fuera del Servicio de Medicina Interna del Antiguo Hospital Civil de Guadalajara.

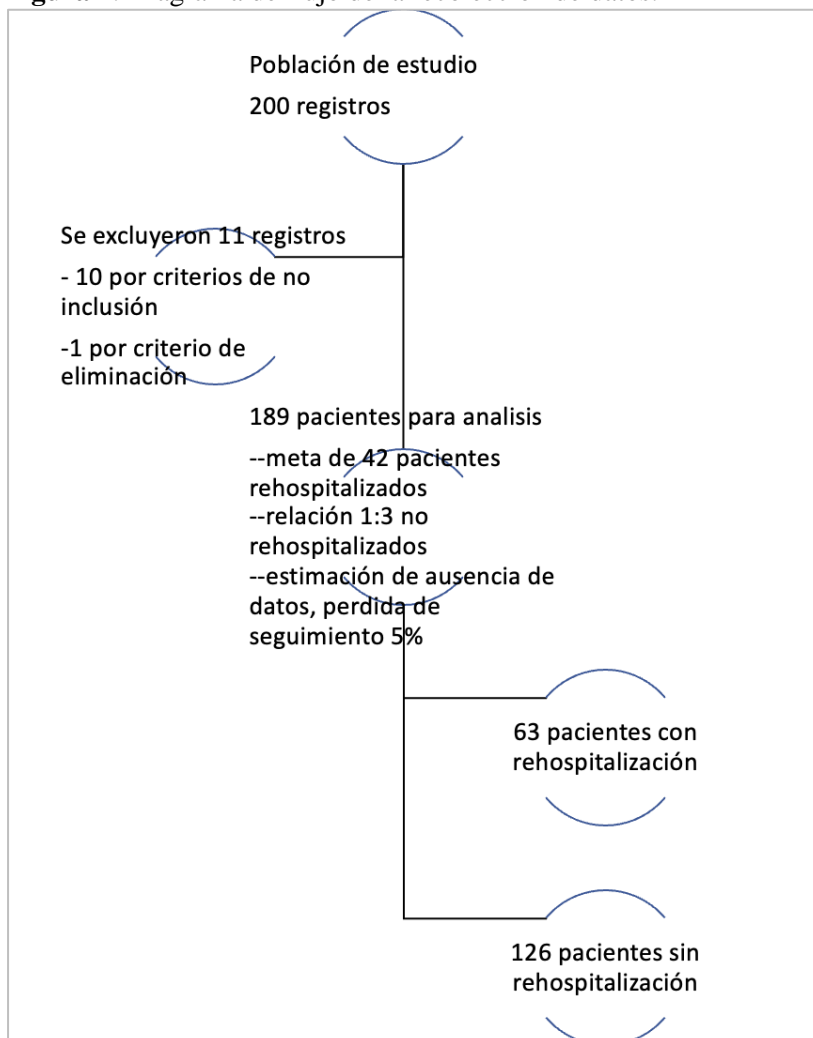
Criterios de eliminación

- Pacientes clasificados con COVID-19 a su ingreso, pero con diagnósticos finales alternos al recabar pruebas de diagnóstico como RT-PCR/Antígeno.

RESULTADOS

De los registros hospitalarios se recolectaron 200 observaciones, de los cuales se incluyeron 189 de estas utilizando los criterios de selección, representado en la **Figura 1**.

Figura 1: Diagrama de flujo de la recolección de datos.



De los 189 sujetos incluidos, 63 fueron rehospitalizaciones y 126 pacientes egresados de unidad COVID sin rehospitalización, la mediana de edad fue de 45 años de edad (RIQ 33-56) años. El 49.5% de los casos observados fueron del sexo masculino (n = 93). Como antecedentes de relevancia el 31,7 % se

conocía con hipertensión arterial sistémica (n = 60), en 25.4% de la población se documentó antecedente de diabetes mellitus (n = 48), 6.9% se se encontró con obesidad (n = 13), 3.2% con antecedente de insuficiencia cardiaca (n = 6), 3.2% con enfermedad coronaria (n = 6), 5.3% con enfermedad renal crónica (n = 10), 6.3% con neumopatía obstructiva (n = 12). Los datos sociodemográficos, características de base y antecedentes se describen en la **Tabla 1**.

Tabla 1: Características sociodemográficas y de base de la población de estudio

Características	Total	Hombres	Mujeres	P
N (%)*	189 (100)	93 (49.2)	96 (50.8)	0.71
Edad, mediana en años (RIQ)**	45 (33.5-56)	44(33-55.5)	45(34.5-56.7)	0.29
Estado Civil - N (%)*				
Soltero	66(34.9)	34(36.6)	32(33.3)	0.92
Casado	86(45.5)	41(44)	45(46.8)	0.89
Unión libre	25(13.2)	13(6.9)	12(12.5)	0.06
Divorciado	6(3.1)	2(1)	4(4.1)	0.2
Viudo	6(3.1)	3(1.5)	3(3.1)	0.31
Escolaridad - N (%)*				
Ninguna	34 (17.9)	16(17.2)	18(18.7)	0.94
Primaria	56(29.6)	27(29)	29(30.2)	0.88
Secundaria	45(23.8)	22(23.6)	23(23.9)	1
Preparatoria	30(15.87)	18(19.3)	12(12.5)	0.76
Licenciatura	24(12.6)	10(10.7)	14(14.5)	0.6

Comorbilidades - N (%)*				
Hipertensión arterial	60 (31.7)	28 (46.7)	32 (53.3)	0.63
Diabetes mellitus	48(25.4)	29(60.4)	19(39.6)	0.07
Obesidad	13(6.9)	9(69.2)	4(30.8)	0.15
Insuficiencia cardiaca	6(3.2)	2(33.3)	4(66.7)	0.68
Enfermedad coronaria	6(3.2)	2(33.3)	4(66.7)	0.68
Enfermedad renal crónica	10(5.3)	5(50)	5(50)	1
Neumopatía obstructiva	12(6.3)	7(58.3)	5(41.7)	0.56
Hipotiroidismo	6(3.2)	0(0)	6(100)	0.02
Cáncer	6(3.2)	3(50)	3(50)	1
Evento vascular cerebral	3(1.6)	2(66.7)	1(33.3)	0.61
Enfermedad hepática	3(1.6)	0(0)	3(100)	0.24
Alteraciones psiquiátricas	3(1.6)	2 (66.7)	1(33.3)	0.61
Inmunodeficiencias	4(2.1)	1(25)	3(75)	0.62
Enfermedad autoinmune	3(1.6)	0(0)	3(100)	0.24
Tabaquismo	38(20,1)	30 (78.9)	8(21.1)	<0.01
Rehospitalización - N (%)*	63 (58.7)	37(58.7)	26(41.3)	0.06

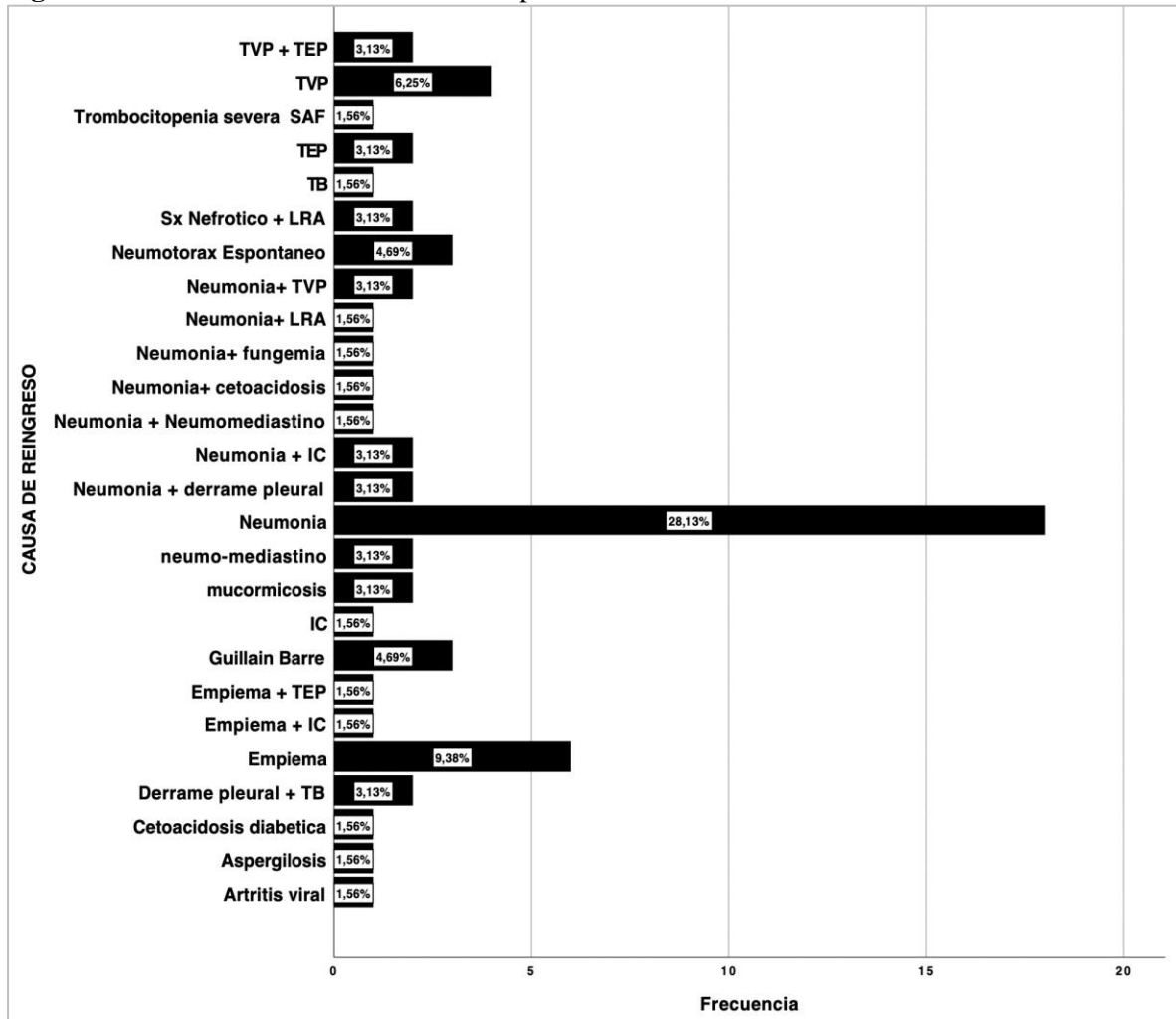
* Determinado mediante prueba X2 de Pearson o prueba exacta de Fisher según corresponda

** Determinado mediante prueba T student o U de Mann-Whitney de acuerdo a su distribución.

Se documentaron 63 casos que requirieron rehospitalización, el 58.7% correspondió al sexo masculino (n= 37) y el 41.3% al sexo femenino (p=0.06), la mediana de tiempo desde el egreso a la rehospitalización fue de 45.2 días (RIQ 31.2-59.1), la mediana de días de hospitalización fue de 10 días (RIQ 7-15) de los pacientes rehospitalizados, 10.3% de los casos murieron durante su hospitalización (n = 6).

Las principal causa de rehospitalización fueron las complicaciones pulmonares en 82.5% (n=52), dentro de estas la neumonía representó el 69.2% de las complicaciones pulmonares, adicionalmente se registró un 17.5% (n=11) de complicaciones tromboticas/tromboembolicas. Las causas de hospitalización y sus frecuencias se describen en la **Figura 2**.

Figura 2: Frecuencia de las causas de rehospitalización



Para determinar factores asociados a rehospitalización, se realizaron análisis univariados en donde se incluyeron variables sociodemográficas, clínicas y bioquímicas recolectadas. En relación a antecedentes y comorbilidades la presencia de hipertensión, diabetes mellitus, obesidad, enfermedad renal crónica, neumopatía obstructiva, tabaquismo y ventilación mecánica en la hospitalización inicial, presentaron asociación positiva con rehospitalización ($p < 0.01$).

Tabla 2: Comparación de las características clínicas, para clínicas y bioquímicas entre los pacientes que fueron rehospitalizados y no rehospitalizados.

Variable	Rehospitalizados N=63	No rehospitalizados N=126	OR	IC 95	P
Sexo (M) n (%)	37 (58.7)	26 (41.3)	1.77	(0.96-3.28)	0.06
Edad, años Mediana (RIQ)**	48 (34-61)	44 (33-55)			0.06
Comorbilidades - N (%)*					
Hipertensión	29 (48.3)	34 (26.1)	2.61	(1.37-4.95)	<0.01
Obesidad	9 (14.3)	4 (3.2)	5.08	(1.50-17.22)	<0.01
Insuficiencia Cardíaca	2 (3.2)	4 (3.2)	0.42	(0.08-2.03)	0.27
Enfermedad coronaria	2 (3.2)	7 (5.6)	0.55	(0.11-2.76)	0.46
Enfermedad renal crónica	9 (14.3)	1 (0.8)	20.83	(2.57-168.51)	<0.01
Neumopatía obstructiva	10(15.9)	2(1.6)	11.69	(2.47-55.21)	<0.01
Diabetes Mellitus	25(39.7)	23(18.3)	2.94	(1.496-5.80)	<0.01
Hipotiroidismo	2(3.32)	9(7.1)	0.42	(0.08-2.03)	0.27
Neoplasias	2(3.2)	7(5.6)	0.55	(0.11-2.76)	0.46
Evento vascular cerebral	1(1.6)	4(3.2)	0.49	(0.05-4.49)	0.52
Enfermedad Hepática	1(1.6)	4(3.2)	0.49	(0.05-4.49)	0.52
Desórdenes psiquiátricos	1(1.6)	5(4.0)	0.39	(0.04-3.41)	0.37
Inmunodeficiencias	2(3.2)	2(1.6)	2.03	(0.28-14.77)	0.47
Tuberculosis	1(1.6)	5(4.0)	0.39	(0.04-3.41)	0.37
Autoinmune	1(1.6)	4(3.2)	0.49	(0.05-4.49)	0.52
Tabaquismo	24(38.1)	14(11.1)	4.92	(2.31-10.45)	<0.01
Intervención - N (%)*					
Tocilizumab	7(11.1)	19(15.1)	0.7	(0.27-1.77)	0.45
Dexametasona	57(90.5)	119(94.4)	0.55	(0.18-1.73)	0.31
O2 suplementario en punta nasal/mascarilla	31(50.8)	62 (50.8)	1	0.54-1.81	1

O2 suplementario en punta nasal con alto flujo	30(49.2)	60(49.2)	1	0.54-1.81	1
Ventilación mecánica	7(11.1)	3(2.4)	5.12	(1.27-20.55)	0.01
Antibiótico	47(74.6)	94(74.6)	0.83	(0.41-1.70)	0.72
Anticoagulación	60(95.2)	125(99.2)	0.16	(0.01-1.57)	0.9
Laboratorio **					
Hemoglobina gr/dl media (DE)	12.61 (3.47)	13.84 (1.98)			0.03
Nivel de plaquetas media (DE)	452.0(146.0)	259.6 (146)			<0.01
Nivel de leucocitos, media (DE)	11.59 (5.83)	11.69 (5.77)			0.58
Nivel de linfocitos, media (DE)	0.98(0.55)	1.38 (0.53)			<0.01
Nivel de neutrófilos, media (DE)	9.62(5.77)	9.7(5.73)			0.75
Proteína C reactiva, mg/dl,media (DE)	147.4(86.3)	147.9(86.2)			0.94
Nivel de procalcitonina, media (DE)	2.62(7.29)	0.37(0.42)			<0.01
Nivel de glucosa, mg/dl, media (DE)	188.2(124.1)	188.4(124.1)			0.86
Nivel de urea,mg/dl media (DE)	77.3(74.64)	75.1(71.7)			1
Nivel de creatinina, mg/dl media (DE)	4.23(7.25)	0.87(0.26)			<0.01
Nivel de LDH, media (DE)	465.3(473.4)	301.5(107.2)			<0.01
Nivel de ferritina	817.9(955)	813.6(955.7)			0.84
Nivel de dímero-D	1664.4(1758.78)	516.2(216.1)			<0.01

* Determinado mediante prueba X2 de Pearson o prueba exacta de Fisher según corresponda.

** Determinado mediante prueba T student o U de Mann-Whitney de acuerdo a su distribución.

En relación al laboratorio, se encontraron diferencias entre los pacientes hospitalizados comparados con aquellos no rehospitalizados, particularmente en el nivel de hemoglobina, plaquetas, linfocitos, procalcitonina, creatinina, deshidrogenasa láctica y dímero D ($p < 0.03$). Las comparaciones entre ambos grupos se describen en la **Tabla 2**.

Para identificar la contribución independiente de factores asociados a rehospitalización, se construyeron diversos modelos multivariados considerando variables candidatas aquellas que presentaran asociación positiva inicial con valor de $P < 0.2$ y aquellas biológicamente plausibles, se utilizó regresión logística con método el método forward conditional identificando el mejor modelo presentado en la **tabla 3**.

Tabla 3: Análisis multivariado de factores asociados a rehospitalización

Variable	OR Ajustado	IC 95%	P*
Edad	1.04	1.01-1.07	<0.01
Enfermedad Renal crónica	44.2	4.96-393.3	<0.01
Obesidad	13.34	3.38-52.68	<0.01
Neumopatía obstructiva	14.33	2.63-77.85	<0.01
Tabaquismo	6.62	2.74-15.99	<0.01
Ventilación mecánica invasiva	5.88	1.02-33.83	0.04

*Determinado mediante regresión logística, forward conditional.

Prueba de Hosmer y Lemeshow para bondad de ajuste de 6.4 con 8 grados de libertad, sig 0.03

En el análisis multivariado la edad, presencia de enfermedad renal crónica, obesidad, neumopatía obstructiva, tabaquismo, ventilación mecánica invasiva en la hospitalización inicial presentaron asociación positiva a rehospitalización ($p < 0.04$).

DISCUSIÓN

En este estudio evaluamos los factores de riesgo asociados a rehospitalización en pacientes COVID-19, con el objetivo de controlar la pandemia, atender oportunamente a los pacientes y optimizar los recursos nosocomiales, a través de medidas de prevención al identificar las variables epidemiológicas, clínicas o bioquímicas de riesgo.

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), continúa provocando que muchos hospitales sobrepasen su capacidad, generando una crisis a nivel mundial [36]; el agente causante de esta infección es el coronavirus denominado SARS-CoV-2; los síntomas que caracterizan principalmente a COVID-19 son: tos seca (~50%), fiebre (~43%), mialgias (~36%), cefalea (~34%) y disnea (~29%). Algunos pacientes han manifestado diarrea (~19%) y en menor porcentaje (~10%) presentan anosmia [37]. La tasa de mortalidad de COVID-19 varía de 4.5% al 7% [38]. El tiempo de incubación, es de ~14 días

después de la exposición al virus y la mayoría de los casos ocurren de 4 a 5 días posteriores al contacto con el virus [39].

Pacientes que fueron hospitalizados por COVID-19, tras haber sido dados de alta son re hospitalizados por recurrencia de SARS-Cov-2 y/o comorbilidades [40]; con base a lo anterior, realizamos un estudio de casos y controles en pacientes que fueron reingresados a nuestro hospital en un periodo de 1-6 meses (ingreso inicial por COVID-19); los resultados obtenidos fueron estadísticamente significativos para las variables reportadas en la Tabla 5.

Nuestros resultados, sugieren la importancia de dar continuidad y seguimiento más estrecho a aquellos pacientes con edad elevada, enfermedad renal crónica, obesidad, neumopatía, tabaquismo y quienes hayan requerido ventilación mecánica invasiva.

Nuestros resultados, guardan relación similar a los principales factores de rehospitalización reportados en el extranjero, principalmente en Europa (enfermedad renal crónica, obesidad, neumopatía, ventilación mecánica invasiva) así como las causas de la rehospitalización en nuestra población, siendo lo más prevalente las infecciosas. En cuanto a mortalidad los reingresos, se guardó relación a lo reportado con la literatura hasta el momento descrita.

Como se observo en nuestra población estudiada (reingresos), existió un grupo muy heterogéneo de complicaciones que requirieron de hospitalizaciones, que fueron desde complicaciones inmunológicas, cardiovasculares, infecciosas, que sin duda provocan mayor incapacidad a ésta población de por si ya deteriorada por COVID-19, y sin duda cabe destacar que un gran número de dichas complicaciones son patologías críticas que pueden llegar a aumentar el porcentaje de mortalidad.

CONCLUSIÓN

En nuestro estudio y población estudiada (latinoamericano), los factores de riesgo independientes asociados a rehospitalización e identificados en nuestro grupo de estudio, se reportan a continuación en número de veces en comparación al grupo control: enfermedad renal crónica (73.12, $P < 0.01$), obesidad (13.34, $P < 0.01$), neumopatía (14.33, $P < 0.01$), tabaquismo (6.62, $P < 0.01$), ventilación mecánica invasiva (5.88, $P < 0.01$) (Tabla 5).

Esto nos ayuda a identificar un “perfil de riesgo” en nuestra población de estudio, siendo pacientes potencialmente de alto riesgo a presentar rehospitalizaciones y complicaciones asociadas a la infección

por COVID-19; quienes se pueden beneficiar de vigilancia más estrecha y seguimiento oportuno para ofrecer menor morbimortalidad al ser identificados con “red flags”, así como evitar rehospitalizaciones que pueden deteriorar más al sistema de salud ya deteriorado por la pandemia.

Sin duda, a pesar de conocer mucho sobre el diagnóstico y tratamiento sobre esta nueva enfermedad endémica a nivel internacional, nos hemos dado cuenta que las complicaciones que se presentan por dicha enfermedad no pueden ser conocidas del todo, ya que por su naturaleza cambiante y dependiendo del tipo de población afectada, las complicaciones pueden llegar a ser muy heterogéneas, tanto que pueden ir desde complicaciones por sobreinfecciones que parecen ser las más comunes, hasta afectaciones sistémicas comprometiendo desde el sistema inmunológico con afectación neurológica, renal, activación de lupus, artritis, entre otras, hasta complicaciones trombofílicas con padecimientos tan temidos como tromboembolia pulmonar, eventos vasculares cerebrales y complicaciones endócrinas como cetoacidosis diabética, hasta arritmias cardíacas e inclusive disfunción endotelial siendo factores de riesgo para infarto o cardiopatías.

Sin duda, el hablar de COVID-19 es uno de los grandes retos en nuestra actualidad y hacia el futuro, por la gran heterogeneidad que presenta desde su presentación clínica, pero es aún un mayor reto hablar sobre las complicaciones que se pueden presentar posterior a una infección por COVID-19. El papel de este manuscrito es tratar de abordar desde nuestra experiencia de acuerdo a complicaciones identificadas en rehospitalizaciones por COVID-19, tratando de identificar los factores o perfil de los pacientes para así tratar de evitar complicaciones o muertes posteriores a dicha infección.

Sin duda no podemos dejar de ver que muchas de las hospitalizaciones o padecimientos que estamos viendo actualmente en las salas de hospitalización son o pueden llegar a ser parte de complicación de los sistemas orgánicos comprometidos por el COVID-19.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

Z, McGoogan JM. 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 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>

- Khan S, Siddique R, Adnan-Shereen M, Ali A, Liu J, Bai Q, et al. The emergence of a novel coronavirus (SARS-CoV-2), their biology and therapeutic options. *J Clin Microbiol* 2020. [Epub ahead of print] 11 de marzo de 2020. <https://doi.org/10.1128/JCM.00187-20>
- Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil Med Res* 2020;7:11. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>.
- Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic haracterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020;395:565-574. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
- Huang G, Pan Q, Zhao S, Gao Y, Gao X. Prediction of COVID-19 Outbreak in China and Optimal Return Date for University Students Based on Propagation Dynamics. *J Shanghai Jiaotong Univ Sci.* 2020;25(2):140-146. Doi: 10.1007/s12204-020-2167-2.
- Adhanom-Ghebreyesus T. WHO DirectorGeneral’s opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 11 March 2020. Ginebra, Suiza: World Health Organization; 2020. Acceso 4 de abril de 2020. Disponible en <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-mediabriefing-on-covid-19---11-march-2020>
- Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 2020;5:536-544. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>.
- Pal M, Berhanu G, Desalegn C, Kv R. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2): An update. *Cureus* 2020;12:e7423. <https://doi.org/10.7759/cureus.7423>.
- Chan JF-W, Kok K-H, Zhu Z, Chu H, To KKW, Yuan S, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect* 2020;9:221-236. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1719902>
- American Veterinary Medical Association (AVMA). Coronavirus: Detailed taxonomy. Schaumburg, IL: AVMA; 2020. Acceso 4 de abril de 2020. Disponible en

<https://www.avma.org/sites/default/files/2020-02/AVMA-Detailed-Coronavirus-Taxonomy-2020-02-03.pdf>

Carol-Artal FJ. Neurological complications of coronavirus and COVID-19. *Rev Neurol*. 2020 May 1;70(9):311-322. Doi: 10.33588/rn.7009.2020179.

Robson F, Khan KS, Le TK, Paris C, Demirbag S, Barfuss P, Rocchi P, Ng WL. Coronavirus RNA Proofreading: Molecular Basis and Therapeutic Targeting. *Mol Cell*. 2020 Sep 3;79(5):710-727. Doi: 10.1016/j.molcel.2020.07.027

Kadam S, Sukhramani G, Bishnoi P, Pable A, Barvkar V. SARS-CoV-2, the pandemic coronavirus: Molecular and structural insights. *J Basic Microbiol*. 2021 Mar;61(3):180-202. doi: 10.1002/jobm.202000537.

Chams N, Chams N, Badran R, et al. COVID-19: A Multidisciplinary Review. *Front Public Health*. 2020 Jul 29; 8:383. doi: 10.3389/fpubh.2020.00383.

Johns Hopkins University & Medicine. Coronavirus COVID-19 Global Cases by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). Baltimore, Maryland: Coronavirus Resource Center. Acceso 30 de marzo de 2020. Disponible en <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.

Worldometers. info. COVID-19 coronavirus pandemic. Delaware, USA: Dadax Limited; 2020. Acceso 30 de marzo de 2020. Disponible en <https://www.worldometers.info/coronavirus/>

NICE guideline [NG188]Published: 18 December 2020 Last updated: 11 November 2021. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188->

Josh Banerjee, MD, MPH, MS; Catherine P. Canamar, PhD; Mortality and Readmission Rates Among Patients With COVID-19 After Discharge From Acute Care Setting With Supplemental Oxygen, *JAMA Network Open*. 2021;4(4): e213990. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.3990

Parra LM, Cantero M, Morras I, et al. Hospital readmissions of discharged patients with COVID-19. medRxiv. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.05.31.20118455>. [Epub ahead of print].

- Kuehn BM. Hospital Readmission Is Common Among COVID-19 Survivors. *JAMA*. 2020; 324(24):2477. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.23910> PMID: 33351054.
- Gunster C, Busse R, Spoden M, Rombey T, Schillinger G, Hoffmann W, et al. (2021) 6- month mortality and readmissions of hospitalized COVID-19 patients: A nationwide cohort study of 8,679 patients in Germany. *PLoS ONE* 16(8): e0255427. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255427>
- Readmissions among patients with COVID-19, Eleftheria Atalla,Markos Kalligeros, *Infectious Diseases*, September 2020 //doi.org/10.1111/ijcp.13700
- Durmus E, Guneyasu F. Evaluation of re-hospitalized COVID-19 patients in a hospital. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2020 Dec;66(12):1690-1695. doi: 10.1590/1806-9282.66.12.1690.
- Koppe U, Wilking H, Harder T, Haas W, Rexroth U, Hamouda O. COVID-19 patients in Germany: exposure risks and associated factors for hospitalization and severe disease. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2021 Sep;64(9):1107-1115.
- Lenehan P, Ramudu E, Venkatakrishnan A. Anemia during SARS-CoV-2 infection is associated with rehospitalization after viral clearance. *iScience*. 2021 Jul 23;24(7):102780. doi: 10.1016/j.isci.2021.102780.
- Bartsch S, Ferguson M, McKinnell J, O'Shea K, Wedlock P, Siegmund S, Lee B. The Potential Health Care Costs And Resource Use Associated With COVID-19 In The United States. *Health Aff (Millwood)*. 2020 Jun;39(6):927-935. doi: 10.1377/hlthaff.2020.00426
- Roehrig S, Ait Hssain A, Shallik N. Flow controlled ventilation in Acute Respiratory Distress Syndrome associated with COVID-19: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2020 Sep 11;21(1):781. doi: 10.1186/s13063-020-04708-1.
- Mainous AG, Rooks BJ, Orlando FA. Risk of New Hospitalization Post-COVID-19 Infection for Non-COVID-19 Conditions. *J Am Board Fam Med*. Sep-Oct 2021;34(5):907-913. doi: 10.3122/jabfm.2021.05.210170.
- Kim L, Garg S, O'Halloran A, et al. Risk Factors for Intensive Care Unit Admission and In-hospital Mortality Among Hospitalized Adults Identified through the US Coronavirus Disease 2019

- (COVID-19)-Associated Hospitalization Surveillance Network (COVID-NET). Clin Infect Dis. 2021 May 4;72(9):e206-e214. doi: 10.1093/cid/ciaa1012.
- Centers for Disease Control and Prevention. 2019 Novel coronavirus, Wuhan, China. Information for Healthcare Professionals. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/hcp/index.html>
- Wang Y, Liu Y, Liu L y col. Resultados clínicos en 55 pacientes con síndrome respiratorio agudo severo Coronavirus 2 que estaban asintomáticos en la admisión al hospital en Shenzhen, China. J Infect Dis 2020; 221: 1770.
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M y col. Presentación de características, comorbilidades y resultados entre 5700 pacientes hospitalizados con COVID-19 en el área de la ciudad de Nueva York. JAMA 2020; 323: 2052.
- Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020; 69:759.
- Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020; 323:1061.
- Van den Borst B, Peters JB, Brink M, et al. Comprehensive Health Assessment 3 Months After Recovery From Acute Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Clin Infect Dis 2021; 73:e1089.
- Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. Postgrad Med J. 2021 May;97(1147):312-320. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138577.
- Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, Tie Y, Fullerton KE. (2020). Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. MMWR. Sitio web: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6924e2.htm?s_cid=mm6924e2_w
- Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. J Med Virol. 2020 Oct;92(10):2249. doi: 10.1002/jmv.26234.

- Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, Ren R. (2020). Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020 Mar 26;382(13):1199-1207. doi: 10.1056/NEJMoa2001316
- Dao T, Hoang T, Gautret P. Recurrence of SARS-CoV-2 viral RNA in recovered COVID19 patients: a narrative review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021 Jan;40(1):13-25. doi: 10.1007/s10096-020-04088-z.
- José Antonio García-García, Arturo Reding-Bernal, Juan Carlos López-Alvarenga. Cálculo del tamaño de la muestra en investigación en educación médica. Agosto de 2013. *nv Ed Med* 2013;2(8):217-224, Publicado por Elsevier México.
- Olivas-Martínez A, Cárdenas-Fragoso JL, Jiménez JV, Lozano-Cruz OA, Ortiz-Brizuela E, Tovar-Méndez VH, et al. (2021) In-hospital mortality from severe COVID-19 in a tertiary care center in Mexico City; causes of death, risk factors and the impact of hospital saturation. *PLoS ONE*16(2): e0245772. 2. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245772>