

REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA
UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO AUTONOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES
POSTGRADO DE NEUMONOLOGÍA

**VARIABLES CLÍNICAS Y PARACLÍNICAS Y SU RELACIÓN A LA
MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA EN PACIENTES COVID 19**

www.bdigital.ula.ve

Autor: Dra. Ediliana del C. Reina S.

Tutor: Dra. Maryalejandra Mendoza de S.

Mérida, 2021

C.C.Reconocimiento

VARIABLES CLÍNICAS Y PARACLÍNICAS Y SU RELACIÓN A LA MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA EN PACIENTES COVID 19.

www.bdigital.ula.ve

TRABAJO ESPECIAL DE GRADO PRESENTADO POR LA MEDICO EDILIANA DEL CARMEN REINA SIVA C.I. V- 19.759.319, ANTE EL CONSEJO DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE LOS ANDES, COMO CREDENCIAL DE MÉRITO PARA LA OBTENCIÓN DEL GRADO DE ESPECIALISTA EN NEUMONOLOGÍA

Autor:

Dra. Ediliana del Carmen Reina Siva. Residente de tercer año del Postgrado de Neumonología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, Mérida, Venezuela.

Tutor:

Dra. Maryalejandra Mendoza de Sifontes. Especialista de Neumonología. Profesor de la Facultad de Medicina de la Universidad de los Andes. Adjunto al Servicio de Neumonología y Cirugía de Tórax del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, Mérida, Venezuela.

www.bdigital.ula.ve

C.C.Reconocimiento

ÍNDICE DE CONTENIDO

I. Introducción	7
I.1. Formulacion y delimitacion del problema.....	7
I.2. Justificacion	8
I.3. Importancia.....	9
I.4. Factibilidad	9
I.5. Marco teorico	10
I.6. Antecedentes	19
I.7. Objetivos generales	22
I.8. Objetivos especificos	22
II. Materiales y metodos	23
II.1. Tipo de estudio.....	23
II.2. Población y muestra.....	23
II.3. Criterios de inclusión.....	23
II.4. Sistema de variables.....	23
II.5. Procedimiento.....	24
II.6. Materiales y recursos humanos.....	25
II.7. Análisis estadístico.....	25
III.Resultados	27
IV.Discusion	49
V.Conclusiones	57
VI. Recomendaciones	59
VII.Limitaciones del estudio	60
VIII. Referencias bibliograficas	61
IX. Anexos	66

Índice de tablas

Tabla 1. Variables de laboratorio al ingreso de los pacientes COVID-19	31
Tabla 2. Asociación entre las variables clínicas y paraclínicas con la severidad de ingreso de los pacientes COVID-19	33
Tabla 3. Asociación entre las variables clínicas y paraclínicas con la mortalidad de los pacientes COVID-19	42
Tabla 4. Regresión Logística Binaria: Probabilidad de muerte intrahospitalaria en pacientes COVID-19	47

www.bdigital.ula.ve

Índice de gráficos

Gráfico 1. Frecuencia de Comorbilidades de los pacientes COVID-19	27
Gráfico 2. Severidad al ingreso de los pacientes COVID-19	28
Gráfico 3. Síntomas reportados en la historia clínica por los pacientes COVID19	29
Gráfico 4. Variables de oxigenación al ingreso de los pacientes COVID-19	30
Gráfico 5. Síntomas reportados al ingreso con significancia estadística para la Severidad de la enfermedad por COVID-19	34
Gráfico 6. Promedio de Edad según las modalidades de la severidad en pacientes COVID-19	35
Gráfico 7. Promedio de Variables oxigenatorias según las modalidades de la severidad en pacientes COVID-19	36
Gráfico 8. Promedio de Variables Hematológicas según las modalidades de la severidad en pacientes COVID-19	37
Gráfico 9. Promedio de Variables paraclínicas según las modalidades de la severidad en pacientes COVID-19 (n: 300). A: Creatinina. B: LDH. C: TGO.	39
Gráfico 10. Curva de Supervivencia de los pacientes fallecidos por COVID-19	40
Gráfico 11. Promedio de edad de los pacientes COVID-19 según su desenlace	43
Gráfico 12. Promedio de Variables oxigenatorias según desenlace en pacientes COVID-19	44
Gráfico 13. Disnea MMRC en pacientes COVID-19 según desenlace.	45
Gráfico 14. Promedio de Variables Hematológicas según el desenlace en pacientes COVID-19 (n: 300). A: Leucocitos. B: Neutrófilos. C: Linfocitos. D: RNL	46
Gráfico 15. Promedio de Variables paraclínicas según desenlace en pacientes COVID-19 (n: 300). A: Creatinina. B: LDH. C: TGO. D: Dímero D. E: Procalcitonina	47

AGRADECIMIENTOS

Le agradezco a Dios por haberme permitido vivir hasta este día, haberme guiado a lo largo de mi vida, por ser mi apoyo, mi luz y mi camino. Por haberme dado la fuerza para seguir adelante en aquellos momentos de debilidad.

Le doy gracias a mis padres, bases fundamentales de mi existencia, por todo el amor y apoyo brindado a lo largo de mi vida, por ser mi inspiración y ejemplo de vida.

A mis hermanos, por compartir y disfrutar cada éxito obtenido como si fuese propio, por ser ejemplos de lucha y perseverancia.

A mis adorados sobrinos, por llenar mi vida de grandes y hermosos momentos.

A mis Amigos de Postgrado, Karelys y Alejandro, Dios nos unió para esto y aquí estamos logrando nuestro objetivo, por compartir este no tan fácil transitar y que a pesar de las adversidades permanecemos juntos.

A mis R1 y R2, gracias por todo, por su apoyo y colaboración para trabajar en equipo a pesar de las adversidades.

A mi tutora Dra. Maryalejandra Mendoza, por su dedicación profesionalismo, responsabilidad, apoyo, paciencia y enseñanzas.

A los demás Adjuntos, mis maestros del Servicio de Neumonología y Cirugía de Tórax, de todos los hoy presentes y los que ya no están; me llevo las mejores experiencias y aprendizajes.

A los pacientes por ser la esencia de esta carrera.

¡Gracias!

VARIABLES CLÍNICAS Y PARACLÍNICAS Y SU RELACIÓN A LA MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA EN PACIENTES COVID 19.

RESUMEN

Introducción: La COVID-19 es la enfermedad pandémica de nuestra era, tiene un curso clínico variable que conduce a la muerte en un grupo significativo de pacientes. Estudios han probado que la vejez y las enfermedades crónicas se asocian con mala evolución en pacientes COVID-19. La gravedad de la enfermedad también se asocia con anomalías de laboratorio que son marcadores de inflamación y daño orgánico. **Objetivo:** Identificar las variables clínicas y paraclínicas relacionadas con la mortalidad intrahospitalaria en pacientes COVID-19. **Metodología:** Revisión de historias clínicas de pacientes COVID-19 hospitalizados entre octubre 2020 - febrero 2021 en el IAHULA, analizándose datos demográficos, manifestaciones clínicas, comorbilidades y pruebas de laboratorio, evaluando el grado de severidad de la enfermedad al ingreso y su mortalidad intrahospitalaria. **Resultados:** En 300 historias revisadas, la edad promedio fue de 57,7 años y el 65,7% eran hombres. La mortalidad intrahospitalaria se registró en un 31,3 % y esta se asoció con la edad y la saturación de oxígeno inicial, severidad al ingreso, así mismo, con el aumento de las variables de laboratorio como el recuento de leucocitos y neutrófilos, proporción NLR, TGO, triglicéridos, creatinina, dímero D y procalcitonina. Similares marcadores inflamatorios se vincularon a la severidad de ingreso al área de emergencias COVID-19. **Conclusiones:** Los pacientes con COVID-19 que sobrevivieron y los que no sobrevivieron tuvieron características clínicas y paraclínicas diferentes. Los cambios longitudinales de los hallazgos de laboratorio pueden ser útiles en la predicción de la progresión de la enfermedad y el resultado clínico de pacientes graves.

Palabras clave: COVID-19, mortalidad, severidad, marcadores de laboratorio.

CLINICAL AND PARACLINICAL VARIABLES AND THEIR RELATIONSHIP TO INTRAHOSPITAL MORTALITY IN COVID-19 PATIENTS.

ABSTRACT

Introduction: COVID-19 is the pandemic disease of our era, it has a variable clinical course that leads to death in a significant group of patients. Studies have proven that old age and chronic diseases are associated with poor outcomes in COVID-19 patients. The severity of the disease is also associated with laboratory abnormalities that are markers of inflammation and organ damage. **Objective:** Identify the clinical and paraclinical variables related to in-hospital mortality in COVID-19 patients. **Methodology:** Review of clinical records of COVID-19 patients hospitalized in the IAHULA between October 2020 - February 2021, analyzing demographic data, clinical manifestations, comorbidities and laboratory tests, evaluating the degree of severity of the disease on admission and its in-hospital mortality. **Results:** In 300 histories reviewed, the average age was 57.7 years and 65.7% were men. In-hospital mortality was recorded in 31.3% and this was associated with age and initial oxygen saturation, severity at admission, as well as an increase in laboratory variables such as leukocyte and neutrophil count, NLR proportion, TGO, triglycerides, creatinine, D-dimer and procalcitonin. Similar inflammatory markers were linked to the severity of admission to the COVID-19 emergency area. **Conclusions:** The COVID-19 patients who survived and those who did not survive had different clinical and paraclinical characteristics. Longitudinal changes in laboratory findings can be helpful in predicting disease progression and clinical outcome in critically ill patients.

Keywords: COVID-19, mortality, severity, laboratory markers.

I.- INTRODUCCIÓN

I.1 FORMULACIÓN Y DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA

La COVID-19 causada por el nuevo coronavirus, SARS-CoV-2, se ha extendido rápidamente para convertirse en una pandemia que resultó en una enorme tensión en los sistemas de salud globalmente.¹

El número acumulado de casos confirmados a nivel mundial al momento de culminar esta investigación supera los 247 millones y el número acumulado de muertes los 5 millones según reportes de la OMS. Se señala una disminución de contagios en el mundo de un 10 por ciento, así como de fallecidos durante la última semana, especialmente en el oriente Medio, el Pacífico y la región de las Américas.² En Venezuela, según el reporte oficial de casos del Ministerio del Poder Popular para la Salud del día 30 de octubre de 2021 se anuncian más de 400.000 casos positivos confirmados por PCR-RT con casi 5000 pacientes fallecidos, refieren una mayor cantidad de fallecidos en el sexo masculino (71.9 % a 69.5 %) con una edad promedio entre los fallecidos de 64.7 años. La mortalidad y la letalidad sube, la primera decena de decesos tomo 124 días y las siguientes decenas de muertes se vienen presentando cada vez en menos días, hasta llegar a 600 muertes en tan solo 11 días.³⁻⁴

El curso clínico de COVID-19 es variable, pero se caracteriza por una fase inicial con fiebre o síntomas leves de las vías respiratorias superiores (aunque muchos son asintomáticos). Entre los pacientes hospitalizados, existe un porcentaje de mal pronóstico para desarrollar una enfermedad neumónica viral grave que requiere soporte ventilatorio e ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI), y en estos casos, a pesar de cuidados de apoyo, una alta proporción de pacientes con COVID-19 sufre un rápido deterioro con insuficiencia respiratoria y muerte.⁵

Identificar qué pacientes tienen riesgo de muerte, puede ser útil en la toma de decisiones, para determinar si se requiere hospitalización y derivación a la UCI o para permitir la intervención temprana.⁵ Esto es de particular importancia dado que el rápido ritmo de la pandemia ha llevado al racionamiento de recursos escasos, sobre todo de ventiladores mecánicos.⁶

Varios estudios han probado que la vejez y las enfermedades crónicas se asocian con malos resultados en pacientes con COVID-19.⁷ Además, en una reciente revisión sistemática publicada, la gravedad de la enfermedad se asoció con anomalías de laboratorio más prominentes incluyendo marcadores de inflamación y daño orgánico (ejemplo, troponinas elevadas). Un estudio publicado mostró en el análisis multivariado que mayor edad, mayor evaluación secuencial de insuficiencia orgánica (SOFA) y el dímero D elevado al ingreso estuvieron asociados de forma independiente con la muerte intrahospitalaria.⁸

Conocer tempranamente cuáles variables pueden ser concebidas como biomarcadores predictivos de enfermedad severa y muerte es un objetivo muy deseable en cualquier patología; frente a un estado de pandemia, que ha mermado de forma considerable los recursos locales de salud, poder conocer a priori qué pacientes COVID-19 son tributarios de una atención más esforzada por su riesgo de mortalidad se convierte en una necesidad institucional.

I.2 JUSTIFICACIÓN

Las consecuencias del SARS CoV2 en la vida de las personas ha sido devastadora, la enfermedad que produce no distingue edad, raza, sexo, y mucho menos posición económica, político o social, por lo que continúa, pese a innumerables esfuerzos, expandiéndose por el mundo cobrando la vida de un sin número de personas.

La epidemia de COVID-19 se propaga rápidamente por transmisión de persona a persona. La evolución clínica de la enfermedad COVID-19 es variada y en muchos casos errática y desconcertante, por lo que la identificación de los factores asociados con la severidad y mortalidad se encuentra en investigación activa. El desarrollo y pronóstico de la enfermedad según muchos estudios se ve relacionado con edad avanzada, enfermedades de curso crónico, implicaciones de órganos afectados y valores paraclínicos alterados como predictores del compromiso inflamatorio sistémico asociado a la enfermedad; entre ellos han sido especialmente estudiados el recuento de leucocitos/linfocitos en sangre, niveles de procalcitonina, y dímero D.

La evolución estacionaria y las complicaciones graves pueden aumentar el riesgo de malos resultados clínicos. Es por ello que en cada centro de manejo de pacientes COVID-19 surge la

necesidad de buscar la información oportuna, veraz, fácil y confiable, en éste caso relacionada a las variables clínicas y paraclínicas, que puedan permitir evaluar un posible desenlace, es decir, su asociación con la mortalidad intrahospitalaria, lo que permitiría realizar intervenciones terapéuticas oportunas.

I-3 IMPORTANCIA

La relevancia de esta investigación radica en la necesidad de identificar las variables clínicas y paraclínicas y su relación a la mortalidad intrahospitalaria en los pacientes COVID-19, lo cual favorecerá a futuro el desarrollo de estrategias más asertivas en el manejo de esta patología, diseñando acciones y planes de tratamientos más cónsonos a la severidad de cada paciente. Del mismo modo y no menos importante, el esquema metodológico que se empleará en esta investigación servirá de antecedentes para futuras investigaciones en el campo de la Neumonología en el entorno local, nacional e internacional.

www.bdigital.ula.ve

I.4 FACTIBILIDAD

El desarrollo de esta investigación fue posible por ser el Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes (IAHULA) un hospital centinela, lugar de referencia para una extensa zona geográfica, representando así un centro de evaluación de un número considerable de pacientes con COVID-19. El instituto cuenta además con departamento de estadística, quien lleva a cabo el registro de dichas historias médicas, donde de forma rutinaria se recoge información de los parámetros clínicos, así como de evaluaciones paraclínicas.

I.5 MARCO TEÓRICO

La primera defunción reportada por COVID-19, en China, correspondió a un paciente masculino de 61 años con antecedente de tumor abdominal y cirrosis, quien ingresó al hospital por presentar dificultad respiratoria y neumonía, integrándose los diagnósticos de neumonía severa, síndrome de dificultad respiratoria aguda, choque séptico y falla orgánica múltiple. Desde la aparición del COVID-19/SARS-CoV-2, ha sido inminente la propagación del virus.⁹

La COVID-19 puede progresar de una forma leve o moderada a grave e inclusive a enfermedad crítica, caracterizada por la aparición de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y falla orgánica multisistémica (FOM), que en algunas ocasiones tiene desenlaces fatales.⁹

COVID-19 en grupos de riesgo

- Hipertensión arterial/ Cardiopatía: La reducción de los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) y los altos niveles de Angiotensina II se relacionan con la Insuficiencia Respiratoria y el Distrés Respiratorio Agudo. Informes de varias series de casos publicados durante esta pandemia COVID-19 en China, han hecho mención al número elevado de casos asociados a hipertensión arterial, especialmente en aquellos casos graves, o que ingresaron a la UCI, o que fallecieron por COVID-19; es particularmente grave en pacientes con enfermedades cardiovasculares subyacentes, y en muchos de estos pacientes, se desarrollan lesiones miocárdicas y cardiomiopatía durante el curso de la enfermedad, aumentando así los fallecimientos en este grupo.
- Diabetes: El motivo por el cual la Diabetes supone un factor de riesgo para desarrollar enfermedad grave por COVID-19 no está bien establecido, pero también se sugiere que la sobreexpresión de ECA2 en pacientes diabéticos puede estar implicada en el proceso. Cuando las personas con diabetes presentan un proceso viral, puede ser más difícil de tratar debido a las fluctuaciones de los niveles de glucosa en sangre y posiblemente a la presencia de complicaciones, lo que produce compromiso del sistema inmunológico y dificulta la lucha contra el virus, provocando un período de recuperación más largo y al hecho de que el virus crece de forma más agresiva en un entorno de hiperglicemia. Esto se ve agravado en personas que tienen un control metabólico deficiente, pues tienen un riesgo significativamente mayor de neumonía severa, liberación de enzimas relacionadas con lesiones tisulares, respuestas

inflamatorias incontroladas excesivas y estado hipercoagulable asociado con el metabolismo de glucosa disregulado. Los estudios en China mostraron que los pacientes con COVID-19 y Diabetes tienen el doble de riesgo de requerir ingreso a UCI y uso de ventilación mecánica, y 3 veces más riesgo de morir.

- Adultos mayores: De los casos de coronavirus, los adultos mayores, en un gran porcentaje, son los que han desarrollado formas graves de la enfermedad, que precisamente forman parte del grupo poblacional con más riesgo de complicaciones y de muerte. Esto confirma el comportamiento que ha tenido el COVID-19 a escala mundial, en que la tasa de letalidad es mayor en personas con más de 60 años.
- Enfermedad respiratoria crónica: A partir de la evaluación de múltiples estudios se demostró la existencia de un riesgo del 65% de padecer la COVID-19 con presentación grave y así mismo evidenciándose una mayor mortalidad en el grupo de pacientes con patologías pulmonares crónicas como EPOC y fibrosis pulmonar. Particularmente, los pacientes con hábito de fumar severo tienen un riesgo incrementado de padecer la COVID-19 con presentación grave y de mayor riesgo de mortalidad.
- La obesidad: Es un factor de riesgo demostrado en innumerables series para la enfermedad más grave por COVID-19. Esto puede estar relacionado con sus efectos sobre la función pulmonar, como la reducción de los volúmenes pulmonares y la compliance, y un aumento de la resistencia de las vías respiratorias, así como una asociación con la Diabetes. Además, el aumento de la adiposidad se ha relacionado con alteraciones en múltiples citocinas, quimiocinas y adipocinas, que pueden exacerbar la respuesta inflamatoria vista en esta enfermedad aumentando el riesgo de mortalidad.¹⁰

Cuadros Clínicos asociados a la COVID-19

El cuadro clínico de la COVID-19 es variable, con un espectro que se extiende desde la presentación asintomática hasta la neumonía grave complicada con SDRA, choque séptico y muerte.

- Manifestaciones Respiratorias: El pulmón es el órgano más frecuentemente afectado, porque es donde hay mayor concentración de receptores de ECA2, se presenta generalmente una neumonía con diferentes grados de severidad, el compromiso pulmonar se asocia a dolor

torácico, tos seca predominantemente y también presentan disnea en grados variables. El receptor ECA2 se expresa en la vía aérea, principalmente en neumocitos tipo 2 alveolares, también en el resto de tracto respiratorio. Sin embargo, los pulmones parecen ser particularmente vulnerables al SARS-CoV-2 debido a su gran superficie y porque los neumocitos tipo 2 actuarían como un reservorio para la replicación del virus.

La injuria directa en el tejido pulmonar, por la respuesta inflamatoria local mediada por la infección viral, es uno de los mecanismos propuestos detrás de las manifestaciones pulmonares de COVID-19. Cuando la multiplicación viral se acelera, se compromete la integridad de la barrera alvéolo-capilar y se afecta las células de los capilares pulmonares, acentuando la respuesta inflamatoria con mayor atracción y acumulación de neutrófilos, monocitos y exacerbación de la endotelitis. Esto se correlaciona con los hallazgos de autopsias que revelan engrosamiento difuso de la pared alveolar por células mononucleares y macrófagos, infiltrando los espacios aéreos que se suma a la inflamación endotelial y edema intersticial. La disrupción de la barrera alveolo-capilar, la alteración de la transferencia alveolar de O₂ y el deterioro de la capacidad de difusión son los trastornos característicos de la neumonía COVID-19. Cuando al edema se agrega formación de membrana hialina llenando el espacio alveolar, el paciente se encuentra frente a la etapa temprana del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). La inflamación alveolar y endotelial pueden generar microtrombos con complicaciones trombóticas a distancia.

Una presentación bastante común de la COVID-19 es la llamada hipoxia feliz, en la que hay saturaciones por debajo de lo normal, pero que no presentan signos de dificultad respiratoria, la cual se ha visualizado con mayor frecuencia en residentes de alturas considerables y pacientes neumopatas expuestos a hipoxemia prolongada.¹²

- Manifestaciones extrapulmonares: Esto puede reflejar la diseminación y la replicación extrapulmonar del SARS-CoV-2, como se ha observado para otros coronavirus zoonóticos. Para proporcionar una perspectiva sobre estas manifestaciones extrapulmonares, se discute el impacto clínico de COVID-19 en varios sistemas de órganos.

1. Manifestaciones neurológicas: Ocurren en el 36% de los pacientes. Una serie de síntomas neurológicos leves inespecíficos son notables en pacientes hospitalizados con COVID-19, incluyendo cefalea (8–42%), mareos (12%), mialgia y/o fatiga (11–44%), anorexia (40%), anosmia (5%) y ageusia (5%). Las presentaciones más graves de COVID-19 que condicionan un alto riesgo de mortalidad se manifiestan con accidente cerebrovascular agudo y confusión o alteración de la conciencia (8–9%).
2. Manifestaciones cardiovasculares: El SARS-CoV-2 puede causar secuelas cardiovasculares directas e indirectas, incluyendo lesiones miocárdicas, síndromes coronarios agudos, cardiomiopatía, Cor pulmonale agudo, arritmias y shock cardiogénico, así como las complicaciones trombóticas. La lesión miocárdica generalmente se produce en el 20-30% de los pacientes hospitalizados con COVID-19, con tasas más altas (55%) entre aquellos con enfermedad cardiovascular preexistente. Una mayor magnitud de las elevaciones de troponina en pacientes hospitalizados se asocia con una enfermedad más grave y mayor mortalidad. Se ha informado de miocardiopatía biventricular en 7 a 33% de los pacientes críticos con COVID-19. También se ha informado insuficiencia ventricular derecha aislada con y sin embolia pulmonar confirmada. Las arritmias cardíacas, incluidas la fibrilación auricular de inicio reciente, el bloqueo cardíaco y las arritmias ventriculares, también son frecuentes¹³.
3. Manifestaciones renales: Una proporción sustancial de pacientes con COVID-19 grave puede mostrar signos de daño renal. La lesión renal aguda (IRA) es una complicación frecuente de COVID-19 y está asociada con la mortalidad. En un estudio de 5.500 pacientes de Nueva York, la IRA ocurrió en el 37%, y el 14% de los pacientes requirió diálisis. La IRA se produjo a tasas mucho más altas en pacientes críticos (78- 90%). Además, se ha informado hematuria en casi la mitad de los pacientes con COVID-19, y se ha informado de proteinuria en hasta el 87% de los pacientes críticos con COVID-19.¹³
4. Manifestaciones gastrointestinales: Oscilan entre 12% y 61%. Los síntomas pueden estar asociados con una mayor duración de la enfermedad, pero no se han asociado con una mayor mortalidad. En un Metanálisis reciente se informó la prevalencia combinada de síntomas individuales, incluida la anorexia (21%), náuseas y / o vómitos (7%), diarrea (9%) y dolor abdominal (3%).¹⁴

En pacientes críticos con COVID-19, se observa un patrón de lesión hepatocelular en 14-53% de los pacientes hospitalizados. Las aminotransferasas están típicamente elevadas, pero permanecen menos de cinco veces el límite superior de lo normal. Una revisión sistemática reciente informó una prevalencia combinada de anormalidades de la función hepática del 19% con una asociación con la gravedad de la enfermedad. La bilirrubina elevada al ingreso hospitalario también se ha relacionado con la gravedad y la progresión a enfermedad crítica en algunos estudios.¹⁵

5. Manifestaciones endocrinológicas: El 24% de los pacientes hospitalizados y el 32% de los pacientes ingresados en la UCI tienen diabetes subyacente. Estudios de China e Italia demostraron una asociación de diabetes subyacente con enfermedad grave y muerte¹⁵. Además, los pacientes hospitalizados con COVID-19 han exhibido una variedad de anormalidades en el metabolismo de glucosa, incluyendo hiperglucemia empeorada, cetosis euglucémica y cetoacidosis diabética clásica.
6. Manifestaciones hematológicas: La linfopenia, un marcador de inmunidad celular alterada, es un hallazgo cardinal de laboratorio reportado en 67 a 90% de los pacientes con COVID-19, con asociación pronóstica en la gran mayoría de los estudios publicados. Se han revelado disminuciones tanto en las células T CD4 + como en las células T CD8 + asociadas en pacientes con COVID-19 grave. Además, la leucocitosis (especialmente la neutrofilia), que se observa con menos frecuencia, también es un marcador pronóstico negativo. La trombocitopenia, aunque a menudo es leve (en 5 a 36% de los ingresos), se asocia con peores resultados del paciente. La coagulopatía asociada a COVID-19 está marcada por niveles elevados de dímero D y fibrinógeno, con anormalidades menores en el tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada y recuentos de plaquetas en la etapa inicial de la infección. Los niveles elevados de dímero D al ingreso y un aumento longitudinal durante la hospitalización se han relacionado con una peor mortalidad en COVID-19. También se informaron altas tasas de eventos tromboembólicos en pacientes críticos con COVID-19 a pesar de haber recibido anticoagulación profiláctica.¹⁷
7. Manifestaciones dermatológicas: Aproximadamente el 44% de los pacientes tienen hallazgos cutáneos al inicio de la enfermedad, mientras que los pacientes restantes los

desarrollaron durante el curso de su enfermedad. No se ha observado correlación con la gravedad de la enfermedad.¹⁷

Clasificación de Severidad de la COVID-19

- Enfermedad Asintomática: se curan de manera espontánea, el mismo organismo se encarga de eliminar el virus, también puede contagiar.
- Enfermedad Leve: tiene tos, fiebre, síntomas generales, sin disnea, ni descompensación de patología de base, crepitantes finos, ni hipoxemia, representan más del 80% de los casos. Se recuperan en 7 a 10 días.
- Enfermedad Moderada: con hallazgos clínicos, semiológicos y radiológicos sugestivos de neumonía, compromiso ventilatorio con saturación de oxígeno menor de 94%.
- Enfermedad Severa: disnea o descompensación de la patología de base, hipoxemia que requiere apoyo oxigenatorio, aumento del infiltrado en TAC mayor a 50 %. Representan el 15 %
- Enfermedad Crítica: evolucionan con sepsis, shock, disfunción multiorgánica generalmente en UCI, representan el 5%.¹⁸

Marcadores de Severidad en la COVID-19

Los marcadores paraclínicos o biomarcadores evaluados en la COVID-19 son parámetros determinantes de disfunción multiorgánica:

- **Leucopenia**: la linfopenia cuando es progresiva es un marcador de mal pronóstico, indica que el paciente probablemente este evolucionando a la linfohistiocitosis hemofagocítica (SHLH), situación en la que los macrófagos comienzan a fagocitar a los eritrocitos, leucocitos y las plaquetas evidenciándose macrófagos cargados de ferritina o con resto de otras células en una biopsia de tejido linfoide o de hígado generando así leucopenia; la linfopenia también puede deberse a que el paciente está teniendo una respuesta inmunológica exacerbada y los linfocitos de la circulación sanguínea se van al pulmón.

- **Relación Neutrófilos/Linfocitos (RNL):** el índice entre el recuento total de linfocitos y neutrófilos es significativamente mayor a medida que en los pacientes COVID19 evolucionan con cuadros severos. Se han observado diferencias significativas en los recuentos tanto de leucocitos ($9,8 \times 10^9 /L$ vs $5,2 \times 10^9 /L$) como de linfocitos ($0,6 \times 10^9 /L$ vs $1,1 \times 10^9 /L$) en no sobrevivientes versus sobrevivientes respectivamente. Según un estudio chino (JingyuanLiu y colaboradores) una $RNL < 3,13$ es indicador de bajo riesgo y $\geq 3,13$ es un indicador de alto riesgo. La aplicación temprana de RNL combinada con la edad (> 50 años) es aparentemente beneficiosa para el manejo y clasificación temprana de los pacientes con COVID-19.²⁰
- **Plaquetas:** unos estudios reportan que no observaron diferencias significativas entre los cuadros de severidad de la enfermedad por SARS-CoV2, mientras que otros reportaron trombocitopenia en pacientes con mayor severidad de la infección y aquellos que requirieron ingreso a la UCI.²⁰
- **Transaminasas:** el aumento de las transaminasa glutámico oxaloacética (TGO) y transaminasa glutámico pirúvica (TGP) indican daño hepático que pudiese ser secundario a un daño inmunológico mediado por la respuesta inflamatoria sistémica o por daño directo del virus en el hígado.
- **Creatinina:** diversos estudios demuestran que los pacientes críticos que fallecieron por COVID19 generalmente evolucionaron con enfermedad renal grave concomitante a la disfunción respiratoria, presentando de forma inexorable elevación de la creatinina.¹⁹
- **Triglicéridos:** su aumento importante puede ser indicador del SHLH, un síndrome hiperinflamatorio poco conocido que se caracteriza por una elevadísima y mortal concentración de citoquinas plasmáticas. La elevada concentración de triglicéridos permite reconocer tempranamente una sepsis de origen viral.
- **Fibrinógeno:** es un marcador de la cascada de la coagulación, su descenso indica un estado procoagulante, que se ha asociado con la severidad de la enfermedad por COVID-19.
- **Ferritina:** se ha observado que un subgrupo de pacientes con COVID-19 grave podría desarrollar “síndrome de tormenta de citoquinas”. Estudios recientes encontraron valores de ferritina con una media de 1.297,6 ng/ml en no sobrevivientes frente a 614,0 ng/ml en sobrevivientes.²⁰
- **Dímero D:** es un marcador de generación de trombina y fibrinólisis. En la activación de la coagulación, se genera trombina que resulta en la conversión de fibrinógeno a fibrina con la

consecuente generación de productos de degradación conocidos como PDF y dímero D. Este proceso ya conocido en los pacientes con sepsis también puede ocurrir en algunos pacientes infectados con SARS-CoV-2 y se ha identificado al valor del dímero D como un índice pronóstico de severidad y mortalidad. Valores superiores a 1000 µg/L se asocian con un riesgo 18 veces mayor de mortalidad. Valores 4 veces superiores al valor de referencia son usados para inicio de terapia anticoagulante.

- **Troponina I:** Estudios de cohorte estimaron que entre el 7-17% de los pacientes hospitalizados presentaron injuria miocárdica aguda, 22,2% en pacientes ingresados a unidades críticas y 59% en aquellos que murieron. La lesión miocárdica es una afección común entre los pacientes hospitalizados por COVID-19 y se asocia con un mayor riesgo de mortalidad intrahospitalaria. Se han reportado valores para troponina I medida al cuarto día desde el inicio de los síntomas con media de 8,8 pg/ml en no sobrevivientes versus 2,5 pg/ml en sobrevivientes.²⁰
- **LDH:** la deshidrogenasa láctica es marcador de daño tisular pulmonar. Se debe tener en cuenta la baja especificidad de la enzima ya que puede estar aumentada por otras causas como la hemólisis. Fei Zhou y colaboradores²² hallaron sobre un total de 191 pacientes valores promedios de 521 UI/L para no sobrevivientes versus 253,5 UL/L para sobrevivientes.
- **Marcadores inflamatorios PCR y VSG:** el incremento de la Proteína C reactiva y la Velocidad de sedimentación globular sugieren una respuesta inflamatoria, pero en cualquiera de los casos son inespecíficos, es decir, debe tenerse en cuenta que pueden estar alterados ante cualquier proceso inflamatorio. Se han hallado medias de PCR 57,9 mg/L en pacientes COVID-19 severos versus 33,2 mg/L en no severos (p<0,001). También su aumento desproporcionado ha sido usado como indicador de tormenta de citosinas.
- **Interleuquinas:** la citosina la IL-6 se encuentra aumentada en el proceso de tormenta de citosinas, el cual se ha asociado de forma importante con la mortalidad por COVID-19, en pacientes fallecidos se encontraron valores de 25,2 vs 13,3 pg/ml en sobrevivientes(p<0,001).
- **Procalcitonina:** se usa ampliamente para evaluar el riesgo de infección bacteriana y progresión a sepsis severa y shock séptico junto con otros hallazgos de laboratorio y evaluación clínica. Además, la progresión de los niveles de procalcitonina (PCT) en el tiempo se utiliza para determinar el riesgo de mortalidad. En pacientes con sospecha o

confirmación de infecciones del tracto respiratorio inferior, es una ayuda en la toma de decisiones sobre la terapia con antibióticos. Un análisis de 1099 conjuntos de datos de pacientes de COVID-19 de centros médicos en China muestra que la PCT fue baja en el 96% de los casos con baja gravedad de la enfermedad. La mayoría de los pacientes con COVID-19 incluso tenían valores de PCT por debajo de $0.25 \mu\text{g} / \text{L}$.²⁻³ De acuerdo con un metanálisis reciente de datos de pacientes publicados de COVID-19 la $\text{PCT} > 0.5 \mu\text{g} / \text{L}$ se corresponde con un riesgo casi 5 veces mayor de infección grave (OR, 4.76).²⁰

www.bdigital.ula.ve

I.6 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACION

1.-Juan Pablo Escalera Antezana. (2020).“Factores de riesgo de mortalidad en pacientes con Enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19) en Bolivia: un análisis de los primeros 107 casos confirmados”. Evaluaron los factores de riesgo de mortalidad en los primeros 107 casos confirmados por RT-PCR de infecciones por SARS-CoV-2 en Bolivia. Estudio observacional, retrospectivo y transversal, se recolectaron los registros de datos epidemiológicos de los Hospitales y del Ministerio de Salud de Bolivia. Se calculó el odds ratio con el respectivo intervalo de confianza del 95% para la mortalidad como variable dependiente, encontrando que la edad (\pm 60 años), la hipertensión arterial, la insuficiencia cardíaca crónica, la diabetes y la obesidad, así como el requerimiento de UCI, fueron variables de exposición significativamente asociadas con la muerte.²¹

2.- Fei Zhou et al. Lancet. 2020. “Evolución clínica y factores de riesgo de mortalidad de pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 en Wuhan, China: un estudio de cohorte retrospectivo.” Estudiaron la evolución clínica y los factores de riesgo de mortalidad en a todos los pacientes adultos hospitalizados (\geq 18 años) con COVID-19, que habían sido dados de alta o habían fallecido antes del 31 de enero 2020. Estudio: de cohorte retrospectivo y multicéntrico. Se incluyeron 191 pacientes de los cuales 137 fueron dados de alta y 54 murieron en el hospital. La regresión multivariable mostró un aumento de las probabilidades de muerte intrahospitalaria asociadas con la edad avanzada, mayor evaluación de falla orgánica secuencial (SOFA) y el aumento del dímero D mayor a 1 μ g / mL en la admisión.

3.- Geehan Suleyman y Cols. 2020. “Características clínicas y morbilidad asociadas con la enfermedad por coronavirus 2019 en una serie de pacientes en el área metropolitana de Detroit.” Describieron las características clínicas y los desenlaces de los pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) y realizaron un análisis comparativo de las poblaciones de pacientes hospitalizados y ambulatorios. Serie de casos de 463 pacientes consecutivos con COVID-19 en la que se recopilaron datos demográficos, comorbilidades subyacentes, presentación clínica, complicaciones, tratamiento y supervivencia. Los pacientes con COVID-19 de esta cohorte fueron en su mayoría mujeres (55,9%) y afroamericanos (72,1%). El 94,0% tenían al menos 1 comorbilidad, que incluía hipertensión 63,7%, enfermedad renal crónica 39,3%

y diabetes 38,4%. El 39,7% requirieron manejo en UCI y el 80,8% de esos pacientes requirieron ventilación mecánica invasiva. La obesidad y enfermedad renal crónica se asociaron de forma independiente con el ingreso a la unidad de cuidados intensivos.²³

4.- Kunchok Dorjee y Cols. 2020. “Prevalencia y predictores de muerte y enfermedad grave en pacientes hospitalizados debido a COVID-19: una revisión sistemática integral y un metanálisis de 77 estudios y 38.000 pacientes.” Evaluaron la prevalencia de factores de riesgo y resultados adversos y determinaron sus asociaciones en pacientes con COVID-19 que fueron hospitalizados. Se realizaron búsquedas en Medline, Embase y Web of Science para series de casos y estudios observacionales de pacientes hospitalizados con COVID-19 hasta el 31 de agosto de 2020. Setenta y siete estudios con 38.906 pacientes hospitalizados cumplieron los criterios de inclusión; 21.468 de EE.UU.-Europa y 9.740 de China. La prevalencia general de muerte fue del 20%. De los que murieron, el 85% tenían ≥ 60 años, el 66% eran hombres y el 66%, tenían hipertensión, 44%, antecedentes de tabaquismo, 39% diabetes, 37% enfermedad cardíaca y 27% enfermedad renal crónica. El riesgo de letalidad fue 52% para enfermedad cardíaca, 51% para EPOC, 48% para enfermedad renal crónica (ERC), 39 % para enfermedad hepática crónica, 28% para hipertensión y 24% para diabetes.²⁴

5.- Brandon Michael Henry y Cols. 2020. “Anomalías de biomarcadores hematológicos, bioquímicos e inmunes asociadas con enfermedad grave y mortalidad en la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19): un Metanálisis.” Evaluaron la capacidad discriminativa de biomarcadores hematológicos, bioquímicos e inmunológicos en pacientes con y sin las formas graves o fatales de COVID-19. Realizaron una búsqueda electrónica en Medline, Scopus, Web of Science y China National Knowledge Infrastructure para identificar estudios que informan sobre anomalías de laboratorio en pacientes con COVID-19. Resultados: se incluyó un total de 21 estudios, con un total de 3.377 pacientes y 33 parámetros de laboratorio. Los pacientes con enfermedad grave y mortal tenían un recuento de glóbulos blancos mayor y un recuento reducido de linfocitos y plaquetas en comparación con los supervivientes y la enfermedad no grave. Los biomarcadores de inflamación, daño cardíaco y muscular, función hepática y renal y medidas de coagulación también se elevaron significativamente en pacientes con COVID-19 tanto grave

como mortal. Las interleucinas 6 (IL-6) y 10 (IL-10) y la ferritina sérica fueron fuertes discriminadores de la enfermedad grave.²⁵

6.- Jose Joaquin Alfaro y Cols. ``Generación y validación de la puntuación de predicción de la mortalidad hospitalaria en pacientes COVID-19: puntuación de Alba``. Estudio retrospectivo de 1470 pacientes. Utilizaron un modelo de regresión logística multivariante para seleccionar variables asociadas con mortalidad en la cohorte generadora. Una puntuación numérica y posteriormente categórica según la mortalidad. Resultados: la edad mayor de 71 años, diabetes mellitus, confusión, enfermedad onco-hematológica, SaFiO₂, frecuencia cardíaca mayor de 100 y LDH superior a 390 UI / L, se relacionaron de forma independiente con la mortalidad.²⁶

7.- Víctor Manuel Becerra Muñoz y Cols. ``Perfil clínico y predictores de mortalidad hospitalaria entre los pacientes mayores ingresados por COVID-19``. Análisis post-hoc, se incluyeron 1.520 pacientes. Realizaron un estudio comparativo entre dos subgrupos de edad, 65-74 años y ≥ 75 años. El criterio de valoración principal fue todas las causas de mortalidad hospitalaria. Resultados: El análisis demostró edad ≥ 75 , enfermedad renal crónica, demencia, saturación periférica de oxígeno al ingreso $< 92\%$, linfopenia grave ($< 500 / \text{mm}^3$) y qSOFA > 1 , son predictores independientes de mortalidad.²⁷

8.- Wenjie Tian y Cols. ``Predictores de mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19: Revisión sistemática y metanálisis``. Se incluyeron un total de 14 estudios que documentaron los resultados de 4.659 pacientes. Resultados: La presencia de comorbilidades como hipertensión, enfermedad coronaria y diabetes fueron asociados con un riesgo de muerte significativamente mayor entre los pacientes con COVID-19. Aquellos que murieron, en comparación con los que sobrevivieron, difirieron en múltiples niveles de biomarcadores en ingreso, incluidos niveles elevados de troponina cardíaca, PCR, interleucina 6, Dímero D, creatinina y alanina transaminasa, así como niveles disminuidos de albúmina.²⁸

I.7 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

OBJETIVO GENERAL:

Identificar las variables clínicas y paraclínicas relacionadas a la mortalidad intrahospitalaria en pacientes COVID-19 ingresados en el Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela, entre el periodo octubre 2020- febrero 2021.

I.8 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Conocer la condición clínica de ingreso de los pacientes con COVID-19: severidad al ingreso, días de evolución de los síntomas, síntomas más frecuentes referidos y signos vitales.
2. Evaluar el perfil paraclínico de ingreso de los pacientes con COVID-19 admitidos.
3. Asociar las variables clínicas y paraclínicas de ingreso con la severidad de la enfermedad por COVID-19.
4. Estudiar el comportamiento de la mortalidad en los pacientes ingresados por COVID-19.

II.- MATERIALES Y MÉTODOS

II.1 TIPO DE ESTUDIO

Investigación observacional de tipo prospectivo concurrente con la finalidad de identificar las variables clínicas y paraclínicas relacionadas a la mortalidad intrahospitalaria en pacientes COVID-19 en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes desde octubre 2020 - febrero 2021.

II.2 POBLACIÓN Y MUESTRA

En el periodo evaluado 621 pacientes fueron hospitalizados en el área de aislamiento COVID-19 del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes y la muestra fue de 300 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

II.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes de ambos sexos, mayores de 16 años hospitalizados en el área COVID-19 del IAHULA en el periodo señalado.
- Diagnóstico definitivo de enfermedad COVID-19 por prueba PCR-RT, prueba antigénica o serología IgM positiva.
- Ingreso con signos vitales.
- Contar con estudios de laboratorio en las primeras 48 horas del ingreso.

II.4 SISTEMA DE VARIABLES

- Variables dependientes:
 - Mortalidad por COVID-19
 - Severidad del cuadro clínico por COVID-19.

- Variables independientes:

-Clínicas:

Niveles de saturación de oxígeno obtenidos por pulsioximetría, FiO₂, SAFiO₂.

Signos vitales: frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca.

Historia de síntomas: tos, confusión, disnea, fiebre, mialgias, artralgias, diarrea.

Tiempo de evolución de los síntomas.

-Paroclínicas:

Niveles de: Leucocitos, linfocitos, neutrófilos, hemoglobina, plaquetas, RNL, glicemia, TGO, TGP, bilirrubina total y fraccionada, creatinina, triglicéridos, dímero D, fibrinógeno, ferritina, VSG, PCR, procalcitonina, LDH, interleuquina 6, tronina I.

-Demográficas:

Edad y sexo.

Comorbilidades: tipo y nivel de control.

II.5 PROCEDIMIENTO

1.- Se obtuvo información a partir de historias clínicas en la unidad de Archivos de Historias Médicas del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, de pacientes que fueron atendidos en dicho centro de salud bajo el servicio de Neumonología y/o Medicina Interna que cursaron con diagnóstico de COVID-19 que cumplan con los criterios de inclusión desde octubre 2020 a febrero 2021.

2.- En un Formato de Recolección de datos diseñado a los fines de la investigación, el cual fue avalado por especialistas Neumólogos del IAHULA, se registró información para cada uno de los pacientes relacionada a valores clínicos y paraclínicos:

- a) Datos de Identificación: nombres, apellidos, edad y sexo.
- b) Antecedentes personales de comorbilidades (HTA, diabetes mellitus, asma bronquial, EPOC, Oncológico, obesidad) y control.
- c) Información sobre temporalidad de los síntomas, presencia de disnea la cual se clasificará su intensidad en reposo según escala MMRC, tos, expectoración, fiebre, escalofríos, confusión y auscultación.
- d) Variables fisiológicas: frecuencia cardíaca y respiratoria, niveles de saturación de oxígeno, FiO_2 , $Sat O_2 / FiO_2$.

- e) Resultados de paraclínicos: leucocitos, neutrófilos, linfocitos, hemoglobina, plaquetas, RNL, glicemia, TGO, TGP, bilirrubina total y fraccionada, creatinina, triglicéridos, dímero D, fibrinógeno, ferritina, VSG, PCR, procalcitonina, LDH, interleuquina 6 y troponina I.
- f) Severidad de la enfermedad COVID-19 al momento de admisión hospitalaria: leve, moderada, severa o crítica.
- g) Desenlace: muerte, mejoría.
- h) Día en que ocurrió el deceso.

3.- Los datos se archivaron en el paquete estadístico SPSS versión 22 para Windows para su posterior análisis estadístico.

II.6 MATERIALES Y RECURSOS HUMANOS

Recursos humanos

- Investigador principal
- Historias clínicas de pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19
- Tutor Especialista en Neumonología
- Licenciado en Estadística de la Salud

Recursos institucionales

- Departamento de Archivo de Estadística de Salud del IAHULA
- Pruebas diagnósticas: serología (IgG, IgM SARS CoV2), RT-PCR, SARS CoV2 Ag.

Recursos financieros

- Del Autor

Recursos materiales

- Instrumento de recolección de datos.
- Papelería
- Computadora
- Historias Médicas

II.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El procesamiento se realizó utilizando el paquete estadístico SPSS versión 25 para Windows.

El análisis descriptivo de variables cualitativas se presenta en tablas de frecuencias absolutas y relativas, o haciendo uso de su representación gráficas en diagramas de sectores o gráficos de barras. Para el análisis de las variables cuantitativas se aplican medidas de tendencia central (media, mediana), dispersión y rango mínimo-máximo, las cuales se representan gráficamente a través de histogramas de frecuencias, exhibiendo su línea de normalidad cuando fuese requerido.

Para evaluar la asociación de las variables clínicas y paraclínicas con la severidad del cuadro COVID-19 al ingreso se usan técnicas de estadística inferencial de acuerdo a sus características. Para conocer la distribución de los valores medios de las variables continuas en cada grupo de severidad y la significancia de las diferencias de dichas medias se realiza una prueba de análisis de varianza de un factor (ANOVA), con un análisis post hoc con el método de Tukey, y su representación gráfica se hace a través de un diagrama de cajas y bigotes. Las variables de tipo categóricas que se pretenden asociar con la severidad son analizadas a través de tablas cruzadas 2xn haciendo uso del estadístico chi cuadrado de Pearson, en aquellas casillas con n inferior al esperado se empleó el test exacto de Fisher, y su representación gráfica se realizó con diagramas de barras agrupadas

En el análisis de la asociación de las variables clínicas y paraclínicas con la mortalidad intrahospitalaria por COVID-19 igualmente se usan técnicas de estadística inferencial de acuerdo a sus características de las variables en estudio. El comportamiento de los valores medios de las variables cuantitativas entre pacientes vivos o muertos se discrimina a través de una prueba T de Student para muestras independientes y se representa un diagrama de cajas y bigotes. Las variables de tipo categóricas nuevamente son analizadas a través de tablas cruzadas 2xn haciendo uso del estadístico chi cuadrado de Pearson, obteniéndose también la razón de riesgo y riesgo relativo para cada una de ellas, representándose con un diagrama de barras agrupadas.

Para la estimación del tiempo de supervivencia de los pacientes que fallecieron se construyó una curva de Kaplan-Meier, estableciendo los valores del tiempo promedio del desenlace y sus intervalos de confianza 95%.

Finalmente, cuando se conocen las variables que se asocian con fuerza estadística a la mortalidad por COVID -19 se realiza un análisis de regresión logística binaria, para conocer los Odds Ratio con sus intervalos de confianza 95% y determinar la fuerza de asociación entre dichas variables, en los modelos probabilísticos que exhibieran mejor fuerza estadística.

La significancia estadística se estableció en un nivel de error de 5%: $p < 0,05$.

www.bdigital.ula.ve

III. RESULTADOS

La edad promedio de los 300 pacientes evaluados es de 57,58 años (DE: 15,3), con un rango de 21 a 91 años, y el 65,7% fueron hombres.

El 42,3% de los pacientes presentaron alguna comorbilidad, existiendo una proporción importante de pacientes con más de una enfermedad crónica; el no control de dicha enfermedad preexistente solo fue reportado en 18 casos (14,6% de los que la padecen).

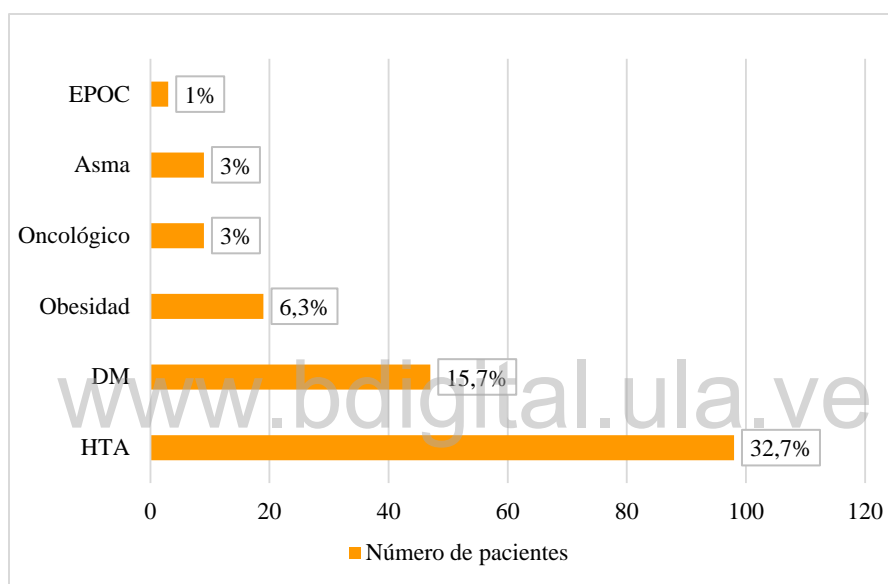


Gráfico 1
Frecuencia de Comorbilidades de los pacientes COVID-19 (n=300)
IAHULA, Mérida, octubre 2020 –febrero 2021

Objetivo Específico 1:

“Conocer la condición clínica de ingreso de los pacientes con COVID-19: severidad al ingreso, días de evolución de los síntomas, síntomas más frecuentes referidos y signos vitales.”

La severidad clínica de la infección aguda por COVID19 fue catalogada en su mayoría como crítica (33,1%) seguida de los casos moderado (30,9%) y severos (30,1 %%).

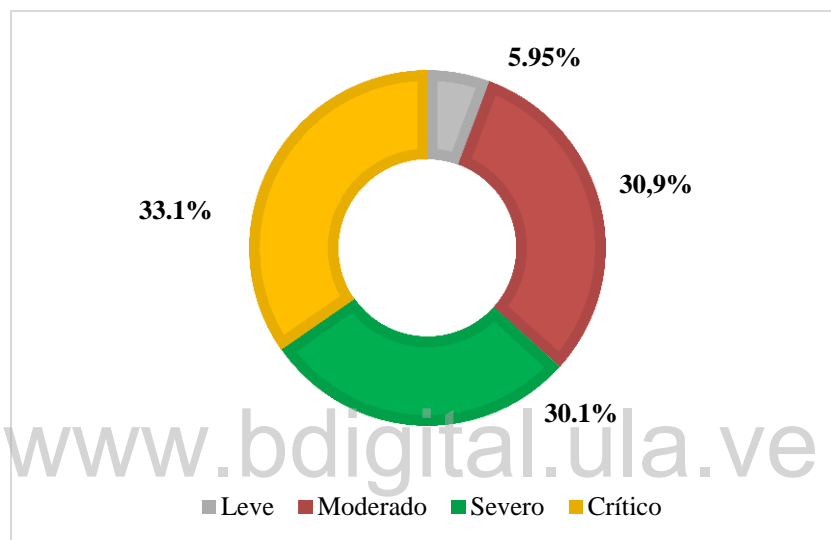


Gráfico 2
Severidad al ingreso de los pacientes COVID-19 (n: 300).
IAHULA, Mérida, octubre 2020 –febrero 2021

- Síntomas COVID-19

El 87,3% de los pacientes (262 casos) reportaron tener más de 7 días de evolución de los síntomas al ser admitidos al área COVID-19.

Se evaluaron síntomas prevalentes de la esfera general, respiratoria, cardiovascular, neurológica, músculo-esquelética y gastrointestinal, reportados en la enfermedad actual de las historias, la frecuencia se representa en el gráfico N° 3.

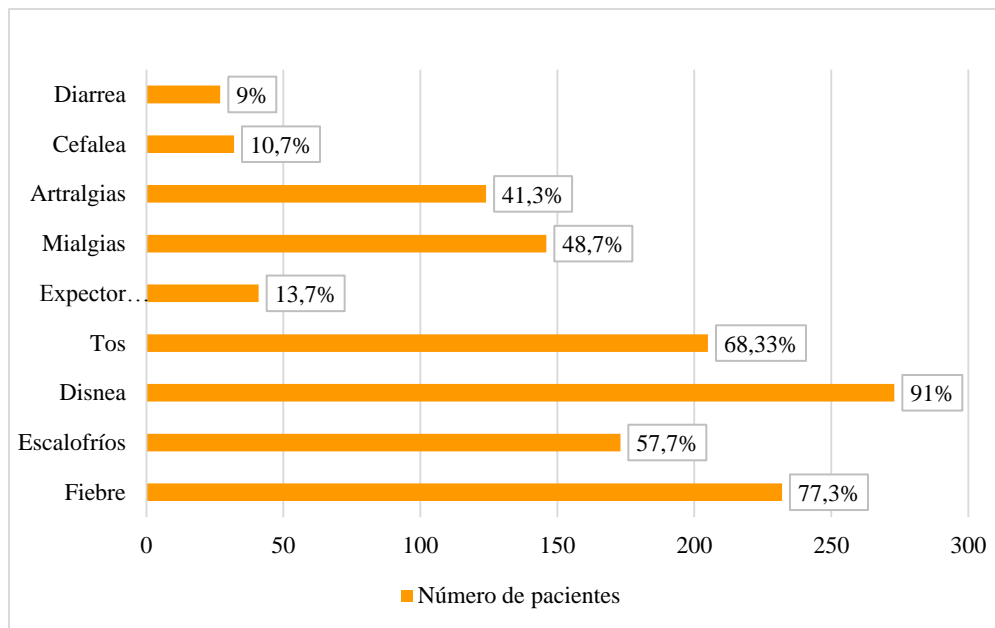


Gráfico 3

**Síntomas reportados en la historia clínica por los pacientes COVID19 (n: 300).
IAHULA, Mérida, octubre 2020 –febrero 2021**

www.bdigital.ula.ve

Se hace evidente que la Disnea fue el síntoma referido más frecuente, éste a su vez se categorizó en la escala MMRC siendo lo más frecuente grado 2, seguida del 3, 4 y 1 (35,3%, 32,7%, 11,7% y 11,3% respectivamente).

En los 41 pacientes que reportaron expectoración el 58,3% fue de características purulentas, 36,1% hialina y 5,6% hemoptoica.

- Examen físico al ingreso

1. Frecuencia cardiaca: se realizó la categorización entre presencia de taquicardia, bradicardia y frecuencia normal, encontrándose que el 91% de los pacientes presentaban taquicardia (frecuencia >100 lat/min), 6,7% catalogables como normal, y 2,5% bradicárdicos (frecuencia inferior a 60 lat/min).

2. Frecuencia respiratoria: siguiendo la categorización el 99,3% de los sujetos estaban taquipnéicos (mayor a 20 res/min) al ingreso, el resto normal, en ninguno de los casos se observó bradipnea.
3. Saturación de oxígeno: El promedio de saturación fue de 78,6% (DE: 13,04), Rango: 40-98%, con asimetría negativa.
4. Sat/FiO₂: la corrección de la saturación de oxígeno en función de la fracción inspirada de oxígeno tuvo un promedio 192,7% (DE: 95,8%).

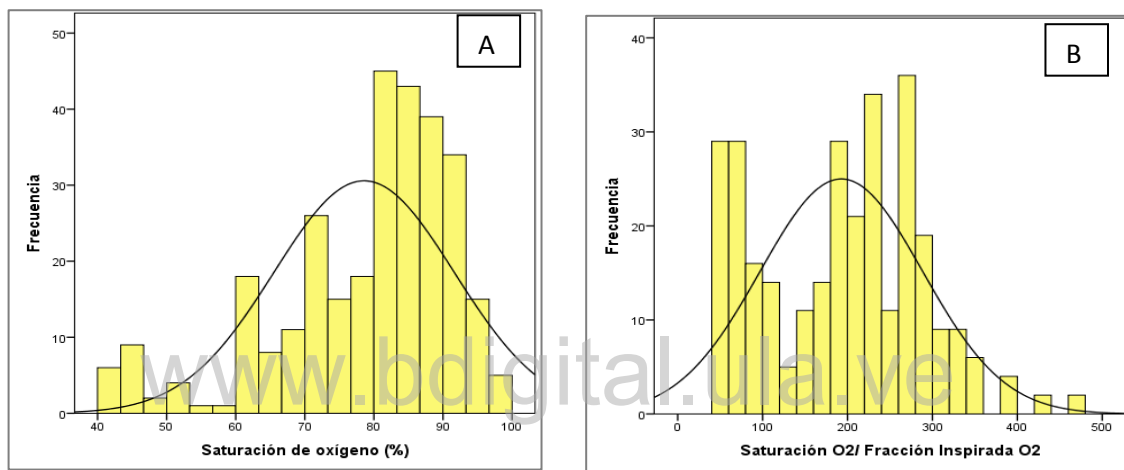


Gráfico 4

Variables de oxigenación al ingreso de los pacientes COVID-19 (n: 300): A: Saturación de oxígeno B. Sat/FiO₂. (n=300) IAHULA, Mérida, octubre 2020 –febrero 2021

5. Fenómenos auscultatorios: La auscultación de ingreso fue patológica en 245 pacientes (81,7%), caracterizada por crepitantes finos/gruesos (en su mayoría los segundos) y bilaterales en el 61,3% de los casos.

Objetivo Específico 2:

“Evaluar el perfil paraclínico de ingreso de los pacientes con COVID-19 admitidos.”

Tabla 1
VARIABLES de laboratorio al ingreso de los pacientes COVID-19.
IAHULA, Mérida, octubre 2020 –febrero 2021

Variable	n	Valor Promedio	Desviación Estándar	Rango Min-Max
Leucocitos (cel/mm³)	289	12226,6	7318,1	2400-87000
Neutrófilos (%)	289	82,7	10,3	45-98,6
Linfocitos (%)	289	13,8	10,2	0,4-62
NLR	289	15,2	22,3	0,2-161
Plaquetas (cel/mm³)	285	264489,5	117596,2	12000-760000
Hemoglobina (mg/dl)	280	13,8	1,9	7,3-22,1
Glicemia (mg/dl)	219	155,1	78,8	43-415
Creatinina (mg/dl)	244	1,1	1,1	0,2-8,4
Urea (mg/dl)	25	33,1	13,3	14-68,3
LDH (mg/dl)	194	458,5	315,9	33-2235
Ferritina (mcg/L)	154	514,1	549,9	20-2875
PCR (mg/L)	121	40,2	42,7	0-192
VSG (mm/h)	35	25,1	16,6	1-85
TGO (U/L)	123	71,9	77,9	10-560
TGP (U/L)	121	76,8	72,9	4-330
Triglicéridos (mg/dl)	10	151,7	84,8	91-380
Dímero D (mg/L)	175	1134,5	1437,3	10-7580
Fibrinógeno (mg/L)	89	498,5	506,1	92-3500
Troponina (ng/ml)	10	4,2	3,8	0,3-10,2
Procalcitonina (ng/ml)	155	1,4	2,1	0,03-15

De la tabla anterior se desprende que:

1. No a todos los pacientes se les realizan los exámenes complementarios al ingreso hospitalario.
2. Prácticamente la totalidad de los promedios de los exámenes paraclínicos realizados en los pacientes COVID-19 al ingreso se encuentran fuera de sus rangos de referencia, a excepción de la hemoglobina, las plaquetas, la urea y la creatinina.

Se observó que la totalidad de las variables paraclínicas estudiadas exhiben una distribución normal por lo que fueron susceptibles de ser evaluadas con técnicas paramétricas en los objetivos subsiguientes. (ANEXO 2)

www.bdigital.ula.ve

Objetivo Específico 3:

“Asociar las variables clínicas y paraclínicas de ingreso con la severidad de la enfermedad por COVID-19”.

Tabla 2

Asociación entre las variables clínicas y paraclínicas con la severidad de ingreso de los pacientes COVID-19. IAHULA, Mérida, octubre 2020 –febrero 2021.

Variable	n	Estadístico F	Estadístico Ji	Valor de p
Edad (años)	300	103,9	-	0,00**
Género	300	-	4,2	0,23
Comorbilidad	132	-	2,66	0,45
Saturación O2 (%)	300	171,8	-	0,00**
SatO2/FIO2	300	7,7	-	0,00**
Taquicardia	273	-	1,4	0,72
Taquipnea	294	-	2,85	0,41
Disnea	300	-	15,7	0,00*
Tos	205	-	9,3	0,03*
Expectoración	41	-	7,42	0,60
Fiebre	232	-	8,1	0,04*
Cefalea	32	-	0,7	0,83
Mialgias/artralgias	146	-	1,9	0,59
Diarrea	27	-	0,9	0,80
Disnea (MMRC)	300	2,-9	-	0,04
Leucocitos (cel/mm3)	289	2,-5	-	0,59
Neutrófilos (%)	289	8,9	-	0,00**
Linfocitos (%)	289	7,7	-	0,00**
NLR	289	7,3	-	0,00**
Plaquetas (cel/mm3)	285	1,7	-	0,15
Hemoglobina (mg/dL)	280	0,9	-	0,47
Glicemia (mg/dL)	219	3,4	-	0,02
Creatinina (mg/dL)	244	2,8	-	0,03**
Urea (mg/dL)	25	0,7	-	0,51
LDH (mg/dl)	194	8,2	-	0,00**
Ferritina (mcg/L)	154	0,8	-	0,51
PCR (mg/L)	121	1,2	-	0,26
VSG (mm/h)	35	0,4	-	0,75
TGO (U/L)	123	6,9	-	0,00**
TGP (U/L)	121	1,4	-	0,26
Triglicéridos (mg/dl)	10	48,1	-	0,00**
Dimero D (mg/L)	175	2,3	-	0,08
Fibrinogeno (mg/L)	89	0,8	-	0,47
Troponina (ng/ml)	10	1,3	-	0,35
Procalcitonina (ng/ml)	155	1,1	-	0,36

^aPrueba ANOVA de un Factor

^bPrueba Chi cuadrado de Pearson

*Significancia estadística p < 0,05.

Se presenta la agrupación visual de la prueba chi cuadrado de Pearson, de las variables categóricas que resultaron tener una asociación significativa con la severidad del cuadro clínico de ingreso.

- La disnea está presente de forma consistente en los enfermos moderados, severos y críticos.
- La Tos está reportada mayormente en los pacientes con enfermedad moderada, severa y crítico, pero su ausencia no es despreciable en los pacientes críticos.
- La fiebre está referida con mayor frecuencia en los pacientes críticos que en los otros grupos de severidad.

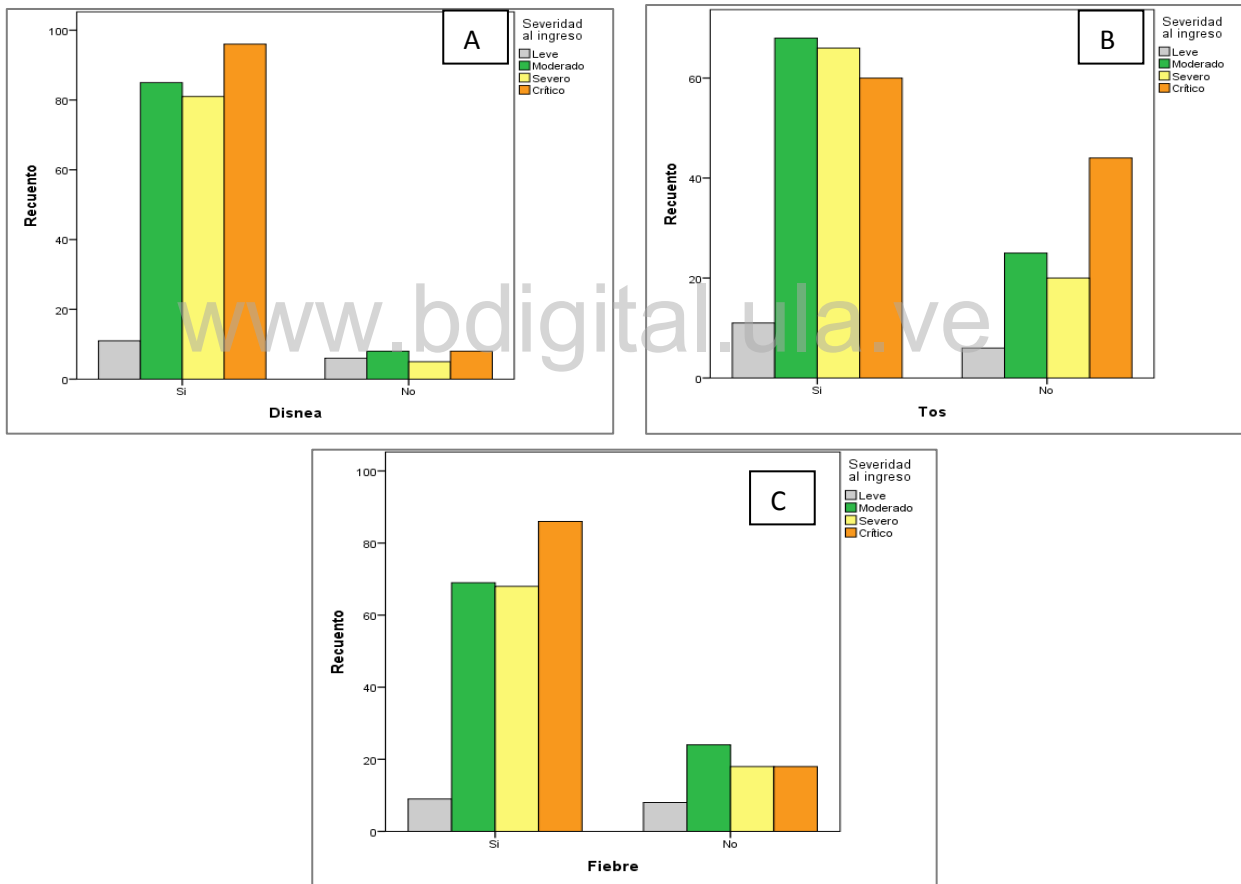


Gráfico 5

Síntomas reportados al ingreso con significancia estadística para la Severidad de la enfermedad por COVID-19 (n: 300). A: Disnea. B: Tos. C: Fiebre. IAHULA, Mérida, octubre 2020 –febrero 2021.

Se presenta la agrupación visual de la prueba ANOVA de un factor, de las variables continuas que resultaron tener una asociación significativa con la severidad del cuadro clínico de ingreso, discutiendo en cada una de ellas el análisis post hoc de estas asociaciones.

- Edad: El valor promedio de la edad de los casos críticos difirió con el resto de los grupos a un valor de $p=0,00$ para cada uno y un intervalo de confianza 95% aceptable, la diferencia de promedios entre el resto de los grupos entre sí no demostró tener significancia.

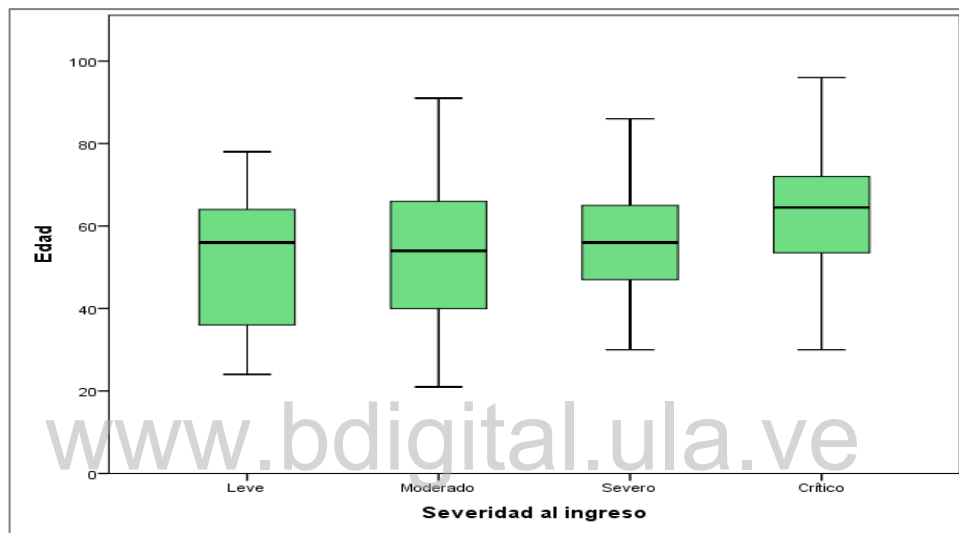


Gráfico 6
Promedio de Edad según las modalidades de la severidad en pacientes COVID-19(n: 300).
IAHULA, Mérida, octubre 2020 –febrero 2021

- Variables Oxigenatorias:
Saturación de Oxígeno: El valor promedio de la saturación de oxígeno en y entre todos los grupos de severidad difirió con $p=0,00$ en todos los casos y un intervalo de confianza 95% aceptable.
SatO₂/FIO₂: Al igual que el anterior, el valor promedio de la relación de saturación de oxígeno y la Fio₂ en y entre todos los grupos de severidad difirió con $p=0,00$ en todos los casos y un intervalo de confianza 95% aceptable

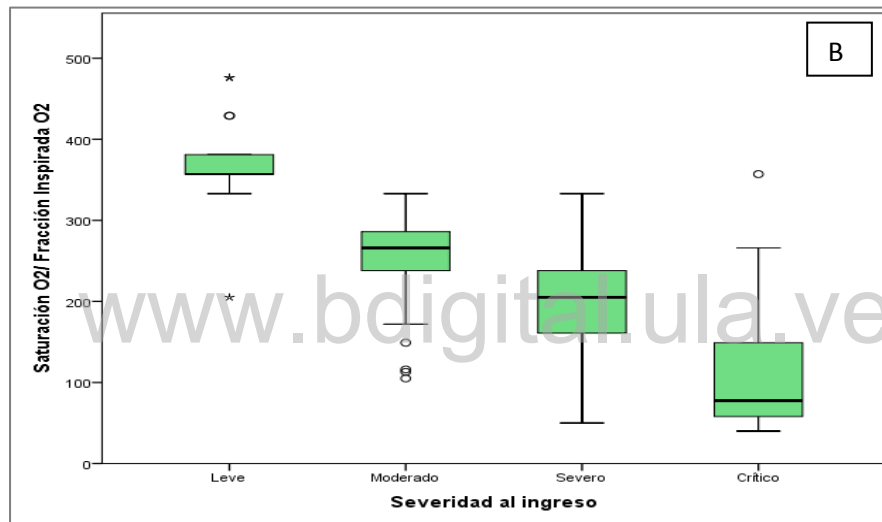
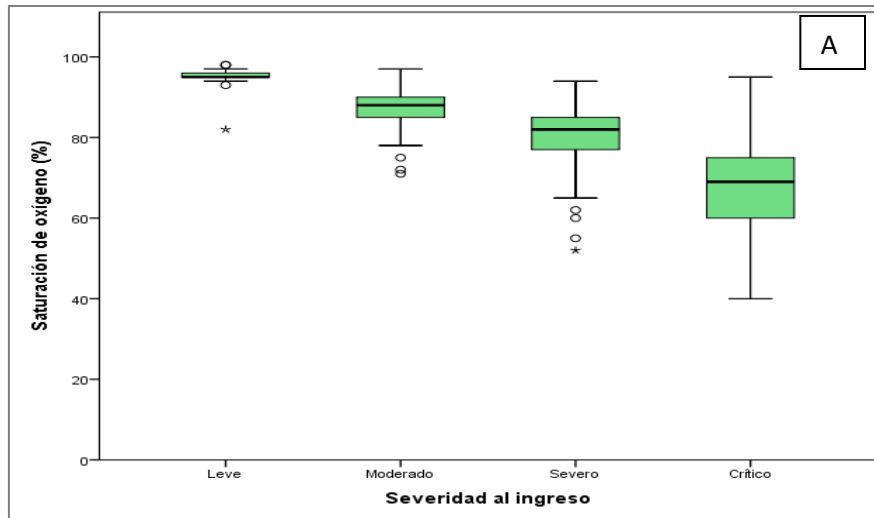


Gráfico 7
Promedio de Variables oxigenatorias según las modalidades de la severidad en pacientes COVID-19 (n: 300). A: Saturación de oxígeno. B: SatO₂/FIO₂.
IAHULA, Mérida, octubre 2020 –febrero 2021

- Variables Hematológicas:

Neutrófilos: El valor promedio de los neutrófilos de los casos críticos difirió con el resto de los grupos a un valor de $p < 0,05$ y un intervalo de confianza 95% aceptable, la diferencia de promedios entre los casos leves y moderados, y los casos moderados y severos no es estadísticamente significativa.

Linfocitos: El valor promedio de los linfocitos de los casos críticos difirió con el resto de los grupos a un valor de $p=0,00$ para cada uno y un intervalo de confianza 95% aceptable, la diferencia de promedios entre los casos leves y moderados, y los casos moderados y severos no es estadísticamente significativa.

RNL: El valor promedio de la relación neutrófilos/linfocitos de los casos críticos difirió con el resto de los grupos a un valor de $p=0,00$ para cada uno y un intervalo de confianza 95% aceptable, la diferencia de promedios entre los casos leves y moderados, y los casos moderados y severos no es estadísticamente significativa.

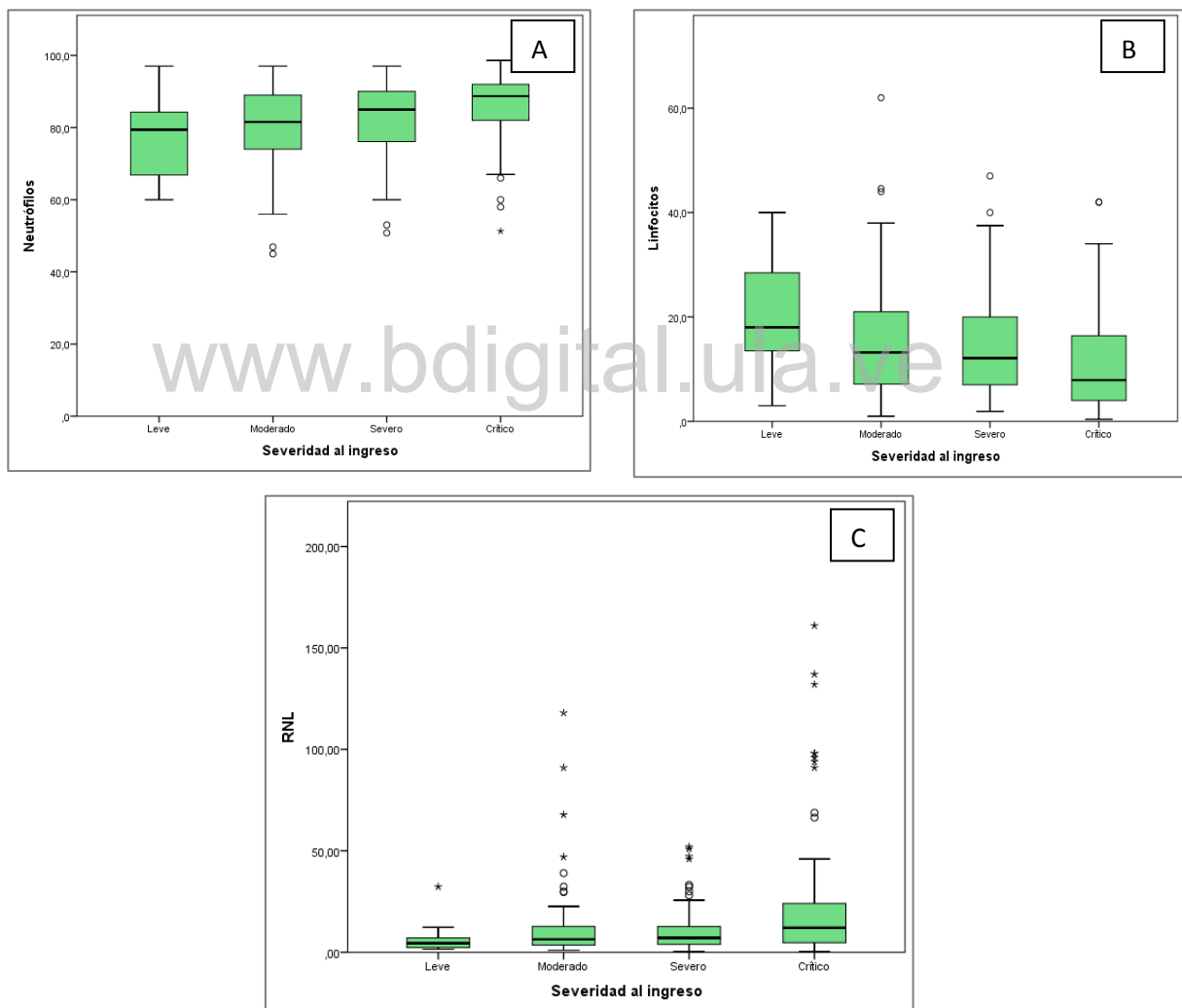


Gráfico 8

Promedio de Variables Hematológicas según las modalidades de la severidad en pacientes COVID-19 (n: 300). A: Neutrófilos. B: Linfocitos. C: RNL. IAHULA, Mérida, octubre 2020 –febrero 2021

- Otras variables paraclínicas:

Creatinina: El análisis post hoc muestra que la diferencia del promedio en el valor de creatinina solo tiene valor con fuerza estadística entre el grupo de enfermos críticos con los moderados ($p=0,005$, C95%: 0,13-0,72).

LDH: El valor promedio de la LDH de los casos críticos difirió con el resto de los grupos a un valor de $p=0,00$ para cada uno y un intervalo de confianza 95% aceptable, de la misma forma hubo significancia entre los grupos leve y moderados ($p=0.04$, IC95%: -389- -2,94), la diferencia de promedios entre los casos los casos moderados y severos no es estadísticamente significativa.

TGO: El valor promedio de la TGO de los casos críticos difirió con el resto de los grupos a un valor de $p<0,05$ y un intervalo de confianza 95% aceptable, la diferencia de promedios entre los grupos leve, moderado y severo no es estadísticamente significativa.

Triglicéridos: No es posible obtener un estudio post hoc porque no existe sino 1 paciente con este examen en el grupo crítico y no es viable calcular medias de contraste, solo es posible observar la tendencia.

www.bdigital.ula.ve

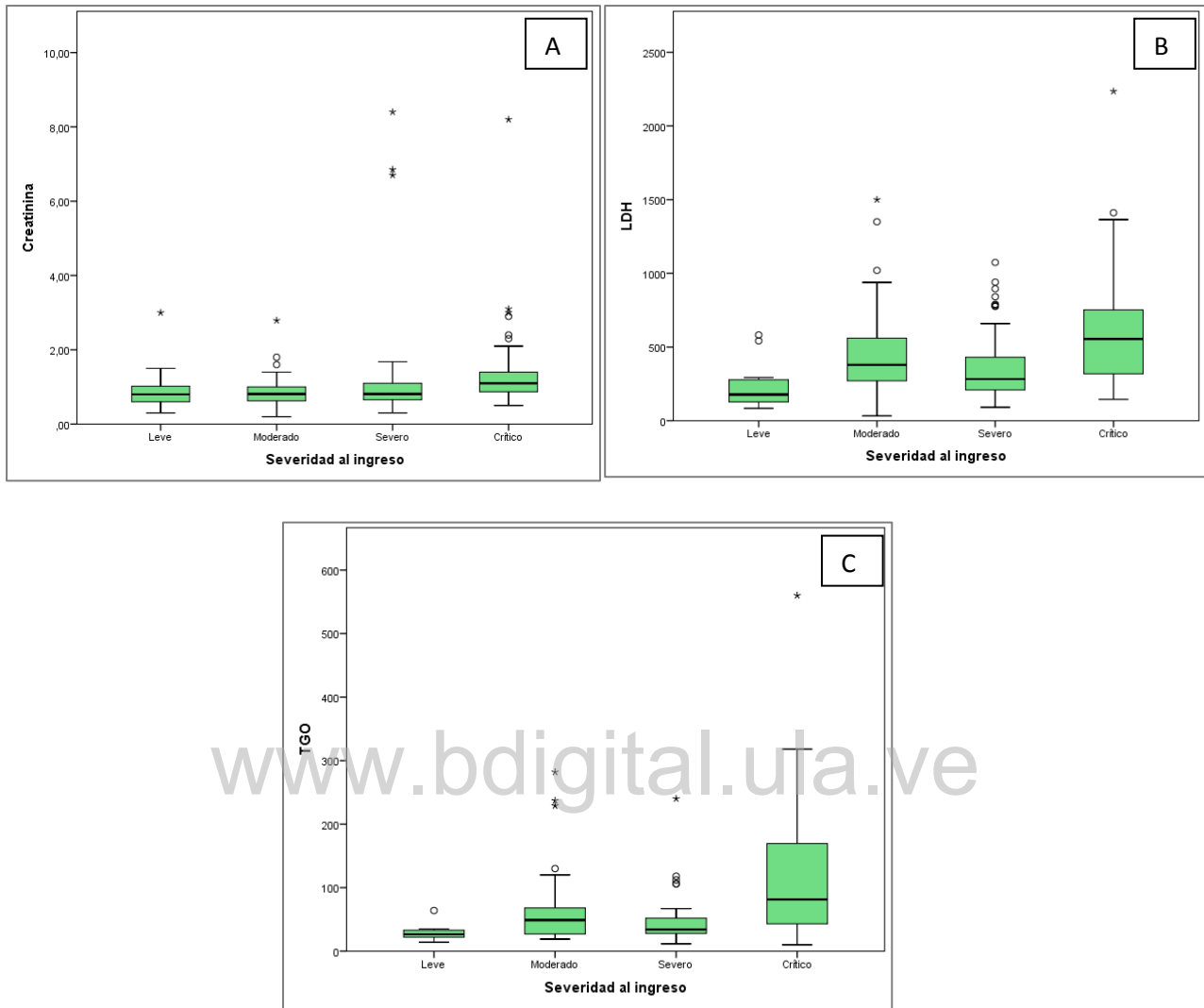


Gráfico 9
Promedio de Variables paraclínicas según las modalidades de la severidad en pacientes COVID-19 (n: 300). A: Creatinina. B: LDH. C: TGO. IAHULA, Mérida, octubre 2020 – febrero 2021

Objetivo Específico 4:

“Estudiar el comportamiento de la mortalidad en los pacientes ingresados por COVID-19.”.

La muerte como desenlace de la enfermedad COVID-19 ocurrió en 94 pacientes, lo que representa el 31,3% de los pacientes ingresados en este estudio.

La causa principal de muerte reportada en las historias clínica fue la insuficiencia respiratoria relacionada a la neumonía COVID-19 en el 93,7% de los casos, en menor proporción la causa de la muerte fue insuficiencia renal crónica, tromboembolismo pulmonar, fibrilación auricular y hemorragia digestiva.

El tiempo promedio desde el ingreso hasta el fallecimiento es de 6,24 días (DE: 6,22), rango de 1 a 22 días, se estima la función de supervivencia a través de un análisis de Kaplan-Meier (IC 95% para el valor medio 5,02-7,46) que evidencia que la mortalidad es más acelerada en los siete primeros días, que en la segunda y tercera semana de hospitalización.

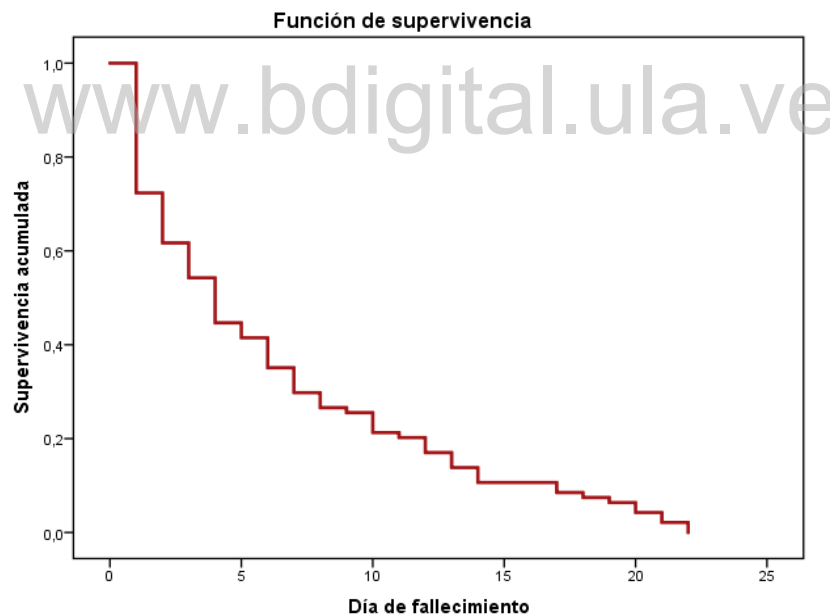


Gráfico 10
Curva de Supervivencia de los pacientes fallecidos por COVID-19. (n=300)
IAHULA, Mérida, octubre 2020 –febrero 2021

Cuando se evaluó la proporción de pacientes fallecidos según el grado de severidad al ingreso se pudo constatar que:

- Ninguno de los pacientes leves falleció.

- El 7,4% de los pacientes moderados falleció.
- El 14,9% de los pacientes severos falleció.
- El 77,7% de los pacientes críticos falleció.

Se realiza un análisis de chi cuadrado para asociar la severidad inicial con el riesgo de muerte, el cual tiene un valor de 114,3 con tres grados de libertad y una $p=0,000$. Se calcula el riesgo relativo para morir en el grupo de pacientes críticos, el cual es de 0,32, IC95%: 10,5-36,8, lo que demuestra que los pacientes que ingresan en estado crítico tienen 68% más riesgo de morir.

Objetivo General:

“Identificar las variables clínicas y paraclínicas relacionadas a la mortalidad intrahospitalaria en pacientes COVID-19.”

www.bdigital.ula.ve

Tabla 3

Asociación entre las variables clínicas y paraclínicas con la mortalidad de los pacientes COVID-19. IAHULA, Mérida, octubre 2020 –febrero 2021.

Variable	n	Prueba t ^a	Estadístico Ji ^o	Valor de p
Edad (años)	300	-4,5	-	0,00*
Género	300	-	0,3	0,60
Comorbilidad	132	-	2,8	0,96
Saturación O2 (%)	300	9,4	-	0,00*
SatO2/FIO2	300	9,1	-	0,00*
Taquicardia	273	-	0,1	0,86
Taquipnea	294	-	0,9	0,33
Disnea	273	-	0,1	0,84
Tos	205	-	9,0	0,00*
Expectoración	41	-	0,4	0,50
Fiebre	232	-	0,1	0,91
Cefalea	32	-	4,1	0,50
Mialgias/artralgias	146	-	0,1	0,90
Diarrea	27	-	0,5	0,51
Disnea (MMRC)	273	-3,9	-	0,00*
Leucocitos (cel/mm3)	289	-2,8	-	0,00*
Neutrófilos (%)	289	-4,7	-	0,00*
Linfocitos (%)	289	4,4	-	0,00*
NLR	289	-4,55	-	0,00*
Plaquetas (cel/mm3)	285	2,2	-	0,03*
Hemoglobina (mg/dL)	280	1,8	-	0,06
Glicemia (mg/dL)	219	-1,5	-	0,61
Creatinina (mg/dL)	244	-4,54	-	0,00*
Urea (mg/dL)	25	-0,7	-	0,47
LDH (mg/dl)	194	-6,41	-	0,00*
Ferritina (mcg/L)	154	-0,6	-	0,61
PCR (mg/L)	121	-1,4	-	0,17
VSG (mm/h)	35	-0,4	-	0,69
TGO (U/L)	123	-4,1	-	0,00*
TGP (U/L)	121	-1,3	-	0,21
Triglicéridos (mg/dl)	10	-	-	-
Dímero D (mg/L)	175	2,4	-	0,02*
Fibrinógeno (mg/L)	89	0,8	-	0,43
Troponina (ng/ml)	10	0,8	-	0,93
Procalcitonina (ng/ml)	155	-2,3	-	0,02*

^aPrueba t de muestras independientes ^oPrueba Chi cuadrado de Pearson *Significancia estadística a nivel p < 0,05.

Se realiza la representación visual de las diferencias de los promedios entre pacientes según su desenlace.

- Edad: La edad promedio de los pacientes que murieron difiere de los que mejoraron 54,9 años vs 63,3 años.

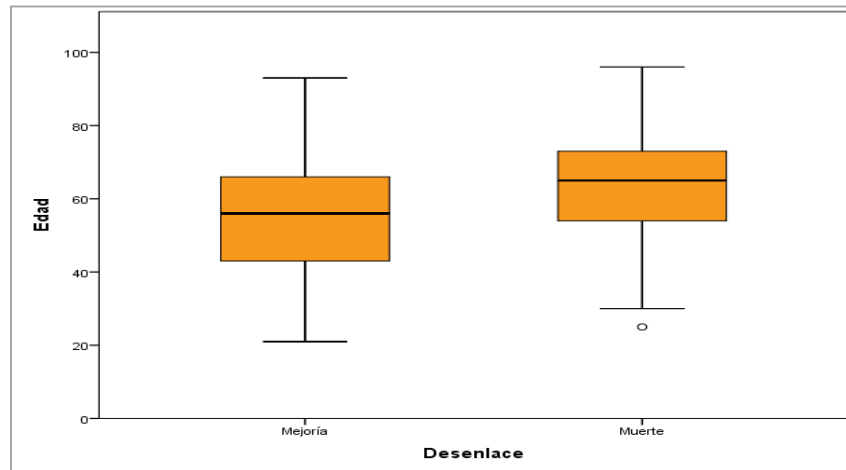


Gráfico 11
Promedio de edad de los pacientes COVID-19 según su desenlace (n: 300).
IAHULA, Mérida, octubre 2020 – febrero 2021

- Variables Oxigenatorias:
Saturación oxígeno: La SatO₂ de los pacientes que mueren es de 69,4% vs 82,78% los que viven.
Sat/FiO₂: esta relación tiene un promedio de 126,9 para los casos que fallecen vs 222,7 para los que viven.

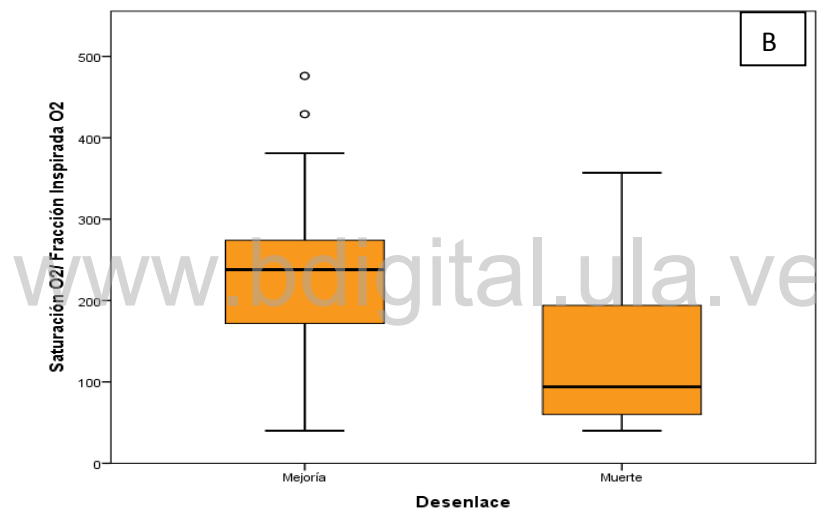
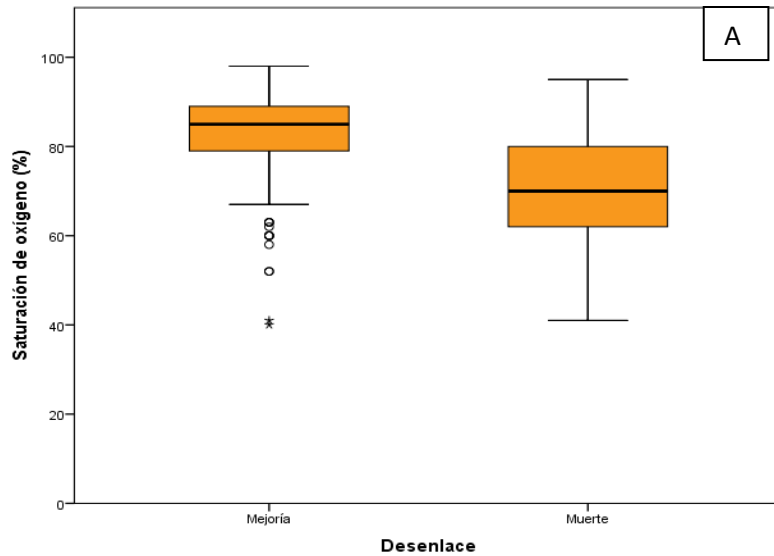


Gráfico 12
Promedio de Variables oxigenatorias según desenlace en pacientes COVID-19(n: 300).
A: Saturación de oxígeno. B: SatO₂/FIO₂. IAHULA, Mérida, octubre 2020 –febrero 2021

Disnea MMRC: El valor de la mediana y la media de la escala MMCR está en torno a 2 en los pacientes que mejoran y en torno a 3 en los que mueren.

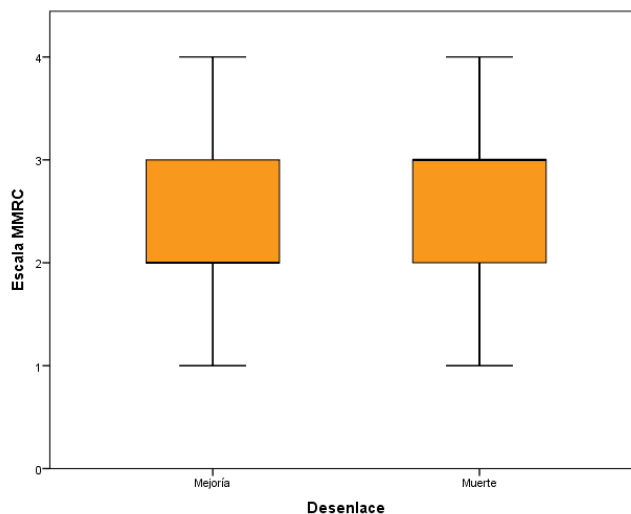


Gráfico 13

Disnea MMRC en pacientes COVID-19 según desenlace (n: 300).IAHULA, Mérida, octubre 2020 –febrero 2021

- Variables Hematológicas:

Leucocitos: el promedio de leucocitos en los pacientes que mueren es de 14.070,16 cel/mm³ vs 11.419,42 cel/mm³ en los que mejoran.

Neutrófilos: el promedio del porcentaje de neutrófilos en los pacientes que fallecen es de 86,86% vs 80,09% para los que sobreviven

Linfocitos: el promedio del porcentaje de linfocitos en los pacientes que fallecen es de 9,91% vs 15,41% para los que sobreviven

NLR: la relación neutrófilos/linfocitos se duplica en los pacientes que mueren (promedio de 23,96) respecto a los que viven (promedio 11,38).

Plaquetas: el conteo de plaquetas tiene un promedio de 274.813,8 en los sobrevivientes, con respecto a un valor medio de 221.742,8 en los que pacientes que fallecieron.

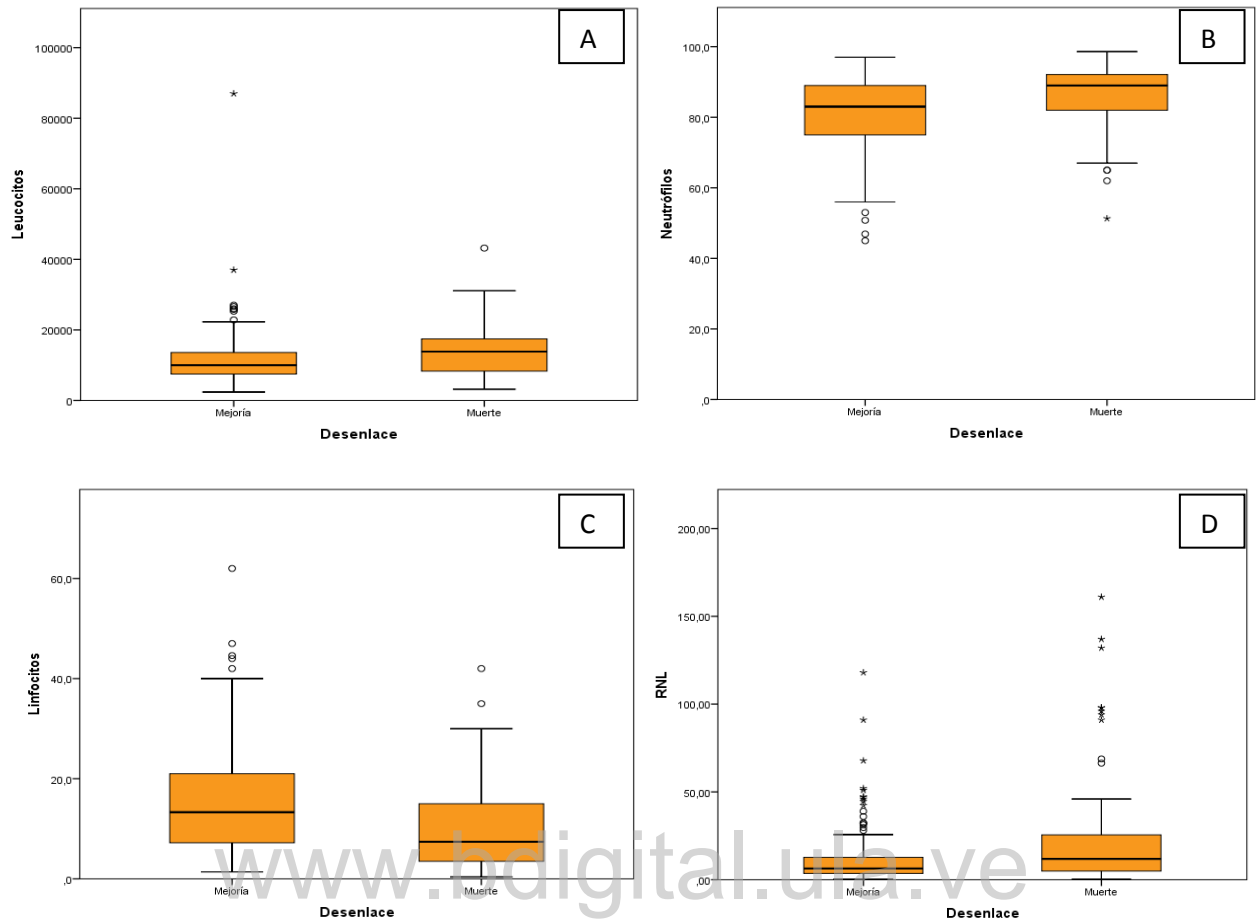


Gráfico 14

Promedio de Variables Hematológicas según el desenlace en pacientes COVID-19 (n: 300).

A: Leucocitos. B: Neutrófilos. C: Linfocitos. D: RNL.

IAHULA, Mérida, octubre 2020 –febrero 2021

- Otras variables:

Creatinina: los pacientes que mueren tienen un promedio de creatinina de 1,51 mg/dl vs 0,90 mg/dl los que mejoran.

LDH: los pacientes que mueren tienen un promedio de LDH de 404,18 mg/dl vs 226,61 mg/dl los que mejoran.

TGO: los pacientes que mueren tienen un promedio de TGO de 122,24 U/l vs 57 U/L los que mejoran.

Dímero D: los pacientes que mueren tienen un promedio de dímero D de 1491,25 pg/ml vs 943,65 pg/ml los que mejoran.

Procalcitonina: los pacientes que mueren tienen un promedio de procalcitonina de 1,92 pg/ml vs 1,10 pg/ml los que mejoran.

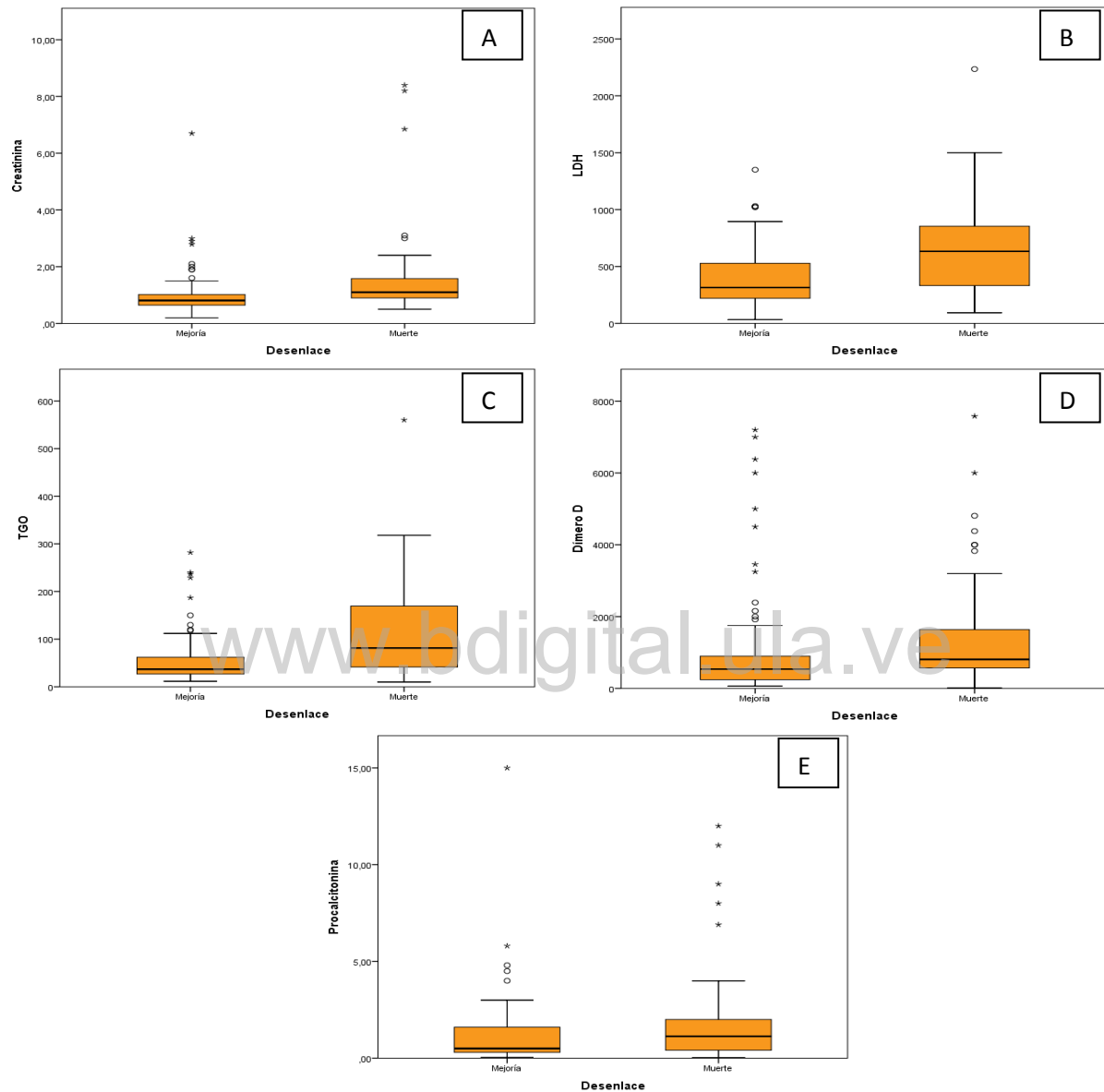


Gráfico 15

Promedio de Variables paraclínicas según desenlace en pacientes COVID-19 (n: 300). A: Creatinina. B: LDH. C: TGO. D: Dímero D. E: Procalcitonina. IAHULA, Mérida, octubre 2020 –febrero 2021

Se realiza el análisis de regresión logística binaria, introduciendo las variables que resultaron significativas en el análisis bivariante anterior, sin embargo, como no todos los estudios de laboratorio fueron realizados en la totalidad de los pacientes, se sacan del modelo aquellos en los que dicha variable no fue completada en al menos 2/3 de la población, para que el programa genere el menor número de pacientes excluidos, y le proporcione robustez al diseño; quedando variables epidemiológicas (edad), clínicas (saturación de oxígeno), hematológicas (NLR como función que engloba el recuento diferencial de neutrófilos y linfocitos), inflamatorias (LDH) y disfunción orgánica renal (creatinina).

Tabla 4

Regresión Logística Binaria: Probabilidad de muerte intrahospitalaria en pacientes COVID-19. IAHULA. Mérida, octubre 2020 – febrero 2021

Variablen	Odds ratio	IC 95%	Valor de p
Edad (años)	1,021	0,98 – 1,05	0,24
Saturación de oxígeno (%)	0,923	0.88-0.96	0,00
NLR	1,022	0,99-1,05	0,06
Plaquetas	1,00	1-1	0,45
Creatina	1,588	0.99-2,53	0,05
LDH	1,003	1,01-1,04	0,001
		N:	167
		Pseudo R ²	0,50
		Prob> Chi cuadrado	0,000

Este modelo tiene significancia estadística y es capaz de predecir la mortalidad en un 83,8%. Observando que la saturación de oxígeno tiene un coeficiente B negativo con una OR de 0,923, se asume que cada unidad en la que desciende la saturación de oxígeno incrementa 8% la probabilidad de morir.

El resto de las variables analizadas tienen coeficientes B positivos por lo que se asume una tendencia al aumento de la probabilidad de desenlace fatal según la Odds por cada punto de aumento del valor paraclínico reportado, lo cual es significativo para LDH y muy cercano al valor de significancia establecido para NLR y creatinina, por lo que no puede desestimarse su capacidad predictiva.

IV. DISCUSION

La enfermedad causada por el SARS-CoV2 puede ocurrir en cualquier edad, reconociéndose que la severidad tiene una vinculación, si bien no directa, con este factor; los 300 casos de pacientes hospitalizados por COVID-19 en el IAHULA en el periodo señalado previamente, se corresponden a un rango etario de 21 a 91 años, pudiendo observar tal como está descrito que las edades más jóvenes no exoneran la posibilidad de hospitalización. La edad promedio de esta muestra se ubica en 57,58 años, la cual es relativamente menor a la de la mayoría de series de pacientes hospitalarios que supera los 60 años casi de forma invariable, sin embargo, el valor promedio de la edad de los casos críticos fue mayor, y se constató un aumento de la mortalidad relacionada con la edad, existiendo una diferencia de casi 9 años entre el promedio de los pacientes fallecidos versus los que sobreviven. Diversos estudios han informado un aumento de la severidad del cuadro COVID-19 a mayor edad, reportando también un incremento marcado de la mortalidad a partir de los 60 años³⁰, se sabe que la edad avanzada está asociada con una función inmune desmejorada y más comorbilidades subyacentes, que puede conducir a un mal pronóstico de estos pacientes.³¹

Aunque la posibilidad de infección por SARS-Cov-2 y la expresión de su enfermedad COVID-19 no distingue género, se ha informado en múltiples estudios que los hombres son más proclives al desarrollo de enfermedad severa y por ende hospitalización; se ha descrito que el sexo masculino es un factor de riesgo de COVID-19 severo y esto puede estar relacionado con las diferencias sexuales en la respuesta inmune que podría afectar la respuesta inflamatoria.³⁷. Tal como la mayoría de las series de caso, en este estudio la mayoría de los pacientes admitidos al área de hospitalización fueron del sexo masculino, sin embargo, la mortalidad no tuvo relación con esta importante variable epidemiológica.

Se evidenció en esta revisión un número importante de pacientes con una o más enfermedades preexistentes, siendo la más frecuente la hipertensión arterial, y en segundo lugar la diabetes. Tal como otros estudios la hipertensión arterial es la afección subyacente más común entre los pacientes COVID-19 hospitalizados, seguidos de la diabetes. Si bien la lista de comorbilidades es consistente en varios estudios, en este caso no se pudo encontrar una asociación de riesgo entre estas enfermedades crónicas y la severidad del cuadro clínico y/o el desenlace, situación que sí ha

sido observada en los pacientes con enfermedades cardio-metabólicas e inmunosupresoras en otras cohortes.

Como era de esperarse en un hospital centinela o de referencia regional para pacientes COVID-19, la mayoría de pacientes ingresados estaban en una fase crítica y severa de enfermedad, lo cual es cónsono con las políticas de estado y posiblemente se encuentren un poco distantes de los criterios estandarizados mundialmente para el ingreso hospitalario por COVID-19 en los cuales los requerimientos de oxígeno desde una fase moderada, o la evaluación temprana de factores de riesgo significativos deberían ser determinantes de la hospitalización; sin embargo, ante la abrumadora ola de enfermedad y el consumo voraz de los recursos, es bastante común encontrar en la mayoría de las series evaluadas que la admisión es sumamente frecuente en pacientes severos, que luego progresan a una enfermedad con características críticas. Como era de esperarse se evidenció una asociación significativa entre la severidad al ingreso y el desenlace, con un aumento de la mortalidad en pacientes críticos, en los cuales 2 de cada 3 pacientes fallecieron (77,7%). Situación que ha sido ampliamente reconocida: Los pacientes críticamente enfermos tienen un riesgo significativamente mayor de alteraciones en marcadores inflamatorios y un mayor riesgo de mortalidad intrahospitalaria.³⁶

La mortalidad en esta serie de casos evaluada es de una proporción cercana a 1:3 pacientes hospitalizados, el 31,3 % aquí constatado, es similar a los promedios de mortalidad de otras series como la de Zhou en China (28,3%), la A. Albarran S⁴¹ en un estudio de 242 pacientes analizados, en el que 34% de los pacientes falleció, la de J.M. Sirvent,⁴² en un estudio de 168 pacientes donde reportan que el 28% falleció y difiere de lo reportado por Salinas Aguirre⁴³ en un análisis de supervivientes y no supervivientes por COVID-19 , donde incluyeron 17.479 pacientes y se informó una tasa de mortalidad del 6,3%; y también Geehan Suleyman²³ en un estudio de 268 pacientes COVID-19 hospitalizados, reporta una mortalidad del 20%. Todo ello permite suponer que la mortalidad intrahospitalaria depende de factores propios del paciente, factores relacionados con el sistema de salud, con la atención médica que puede ser brindada en los diferentes centros y la posibilidad de manejo en unidades de cuidado intensivo de forma proporcional a la severidad.

De las variables Clínicas

La causa más frecuente alrededor del mundo de hospitalización por COVID-19 es el compromiso pulmonar, producido por la neumonía viral, que desarrolla insuficiencia respiratoria de forma aguda; de aquí que la sintomatología y las signología al ingreso sean predominantemente de la esfera respiratoria. La Disnea fue el síntoma más frecuente, presente en el 91% de los pacientes, siendo catalogada como moderada/severa en la mayoría (escala MMRC II y III), a su vez la mediana de la escala de disnea al ingreso fue un punto mayor en los pacientes que fallecen, lo que pone en evidencia que su apreciación en la práctica clínica es absolutamente necesaria.

Por su parte, la tos, casi siempre seca y de carácter compulsivo estuvo presente en el 68,33% de los pacientes, siendo un síntoma más frecuente observado entre los pacientes críticos y por ende los que fallecen, por lo que resultó tener asociación con la mortalidad; curiosamente la tos puede ser un reflejo de la inflamación de la vía aérea, de la afectación parenquimatosa, del compromiso intersticial, y hasta vascular, que puede estar sucediendo en el pulmón por efecto citopático directo del virus, o por la posibilidad de sobreinfección, de allí, que aunque es un síntoma común, no se debería banalizar y debe dársele un justo valor en asociación con otras variables. La fiebre también fue un síntoma reportado con bastante frecuencia en el 77,3%, con una relación importante a la severidad de los pacientes al ingreso, siendo observada con mayor frecuencia en pacientes críticos; al respecto se conoce que la persistencia o la reincidencia de la fiebre en la segunda semana de infección por SARS-Cov2 es una clara señal del proceso inflamatorio sistémico y resulta ser un indicador clínico de compromiso pulmonar, tanto como de un estado proinflamatorio severo como lo es la tormenta de citosinas. Estos tres datos de síntomas coinciden con los datos publicados por WenjieTian,²⁸ quien reporto una asociación clara entre la gravedad y el peor pronóstico de los pacientes COVID-19 con la presencia de disnea, tos y fiebre.

Tal como se corresponde con la condición de severidad de ingreso, el promedio de saturación de oxígeno fue marcadamente bajo de 78,6%, con valores tan bajos como 40% en un número significativo de pacientes. Este marcador clínico resulta ser muy importante en esta serie de casos para determinar o predecir la mortalidad, pues la diferencia de sus valores promedios fue mayor al 10% entre el desenlace fatal y la supervivencia (69,4% vs 82,78% respectivamente). El correspondiente ratio entre la saturación de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno, obviamente exhibió el mismo comportamiento con una diferencia de medias que supera los 80

puntos según el desenlace (192,7 para los que viven y 126,9 para los que mueren); lo cual es comparado a lo reportado por Jiang Xie,³⁸ indicando que saturaciones de oxígeno de 70 % o menos, y Sat/fiO₂ menor de 120 proporciona un mayor factor de riesgo robusto para mayor severidad y desenlaces fatales; de hecho, esta variable es el predictor más poderoso de las múltiples medidas que se analizaron, incluidas las demográficas e inflamatorias. Este predictor tiene la ventaja adicional de que está disponible de inmediato en el momento de la presentación en el hospital. También, Kate Dillo,⁴³ en un estudio de 143 pacientes reportó que una saturación de oxígeno prehospitalaria más baja registrada fue un predictor independiente de mayor severidad y mortalidad. Una reducción del 1% en la saturación de oxígeno prehospitalaria aumentó las probabilidades de muerte en un 13%.

De las variables Paraclínicas

Diferentes parámetros paraclínicos han sido utilizados para el reconocimiento de la severidad de la enfermedad por COVID-19, el monitoreo de la progresión, y se han asociado con la mortalidad, proporcionando información muy valiosa para un mejor tratamiento y cuidado del paciente que es susceptible de complicarse. Estos biomarcadores representan una función o una respuesta biológica, y pueden ser de determinantes hematológicos, de la coagulación, inflamatorios, inmunológicos e infecciosos.

Los indicadores hematológicos estudiados en esta cohorte fueron: leucocitos, linfocitos, neutrófilos, la relación neutrófilos/linfocitos, plaquetas y hemoglobina. Se observó que al momento del ingreso los pacientes no tenían leucopenia, condición hematológica típica de los procesos virales inicialmente, por el contrario, la leucocitosis fue la norma, evidenciando que al momento de la admisión la inflamación es evidente, a su vez, el promedio de los leucocitos es significativamente mayor en los pacientes que mueren.

El recuento diferencial también demostró asociarse con la mortalidad en este grupo de pacientes, la franca leucocitosis, asociada indefectible a una linfopenia absoluta, pone de manifiesto la importante disfunción hematológica asociada a la inflamación sistémica y condicionada por la severidad de la enfermedad. Es así que se observa que la linfopenia es muy importantes (promedio inferior al 10%) en los pacientes que mueren y se asocia con una neutrofilia severa (mayor al 90%), este “secuestro” de linfocitos está típicamente relacionado con la severidad del

COVID-19, demostrando una respuesta inmune exagerada y asociándose al síndrome linfohemofagocítico y la tormenta de citosinas. Varios metanálisis señalan OR superiores a 2 en el riesgo de mortalidad asociados a la leucocitosis, neutrofilia y linfopenia, lo que sugiere que la evaluación inicial de estos parámetros es importante para la estratificación del riesgo de los pacientes con COVID-19, pues son marcadores de disfunción de inflamación y tienen un mayor riesgo de un mal pronóstico.²⁸

La relación entre neutrófilos y linfocitos se ha convertido en un marcador muy importante de diferentes condiciones clínicas, que cubren desde el aspecto infeccioso hasta el tumoral, alegándose en todos los casos un rol predominante como marcador de inflamación sistémica. En un estudio⁴⁴ reciente se sugirió que NLR más altos eran factores de riesgo independientes de mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19, lo cual fue constatado en esta investigación, ya que esta variable empeora con la severidad de ingreso, y en el caso de los pacientes fallecidos duplicaron el nivel NLR de los pacientes que sobrevivieron.

Otro hallazgo hematológico común es el bajo recuento de plaquetas que puede tener diferentes causas, Panyang Xu⁴⁴, indicó una asociación entre la trombocitopenia y un riesgo tres veces superior de un resultado compuesto de admisión en la UCI, progresión al síndrome de dificultad respiratoria aguda y mortalidad. Se han notificado casos de manifestaciones hemorrágicas y trombocitopenia grave que responden a las inmunoglobulinas con bastante rapidez y con una respuesta sostenida durante semanas, se especula que el SARS-CoV-2 inhibe de manera similar la hematopoyesis en la médula ósea a través de ciertos receptores para causar una disminución de la formación primaria de plaquetas y provocar trombocitopenia

Diversos estudios han mostrado una asociación entre valores elevados de LDH y peores resultados en pacientes con COVID-19, con aumento en las probabilidades de enfermedad severa y un aumento de hasta 16 veces en las probabilidades de mortalidad en pacientes con LDH elevado. Además, se encuentran niveles elevados de LDH en el 95% de los no sobrevivientes en comparación con 60% de los supervivientes³⁷. Dado que la LDH está presente en el tejido pulmonar (isoenzima 3), se puede esperar que los pacientes con infecciones graves por COVID-19 liberen mayores cantidades de LDH en la circulación, como una forma grave de neumonía intersticial. En este estudio se pudo observar que la LDH tiene un promedio de 404 mg/dl en los pacientes que fallecen, lo que es prácticamente el doble de la media de los que sobreviven, y que

aumenta a medida que acrecienta la severidad, identificándose como un importante factor de riesgo para mortalidad intrahospitalaria en pacientes COVID-19.

El promedio de la creatinina fue de 1,1, presentando un aumento a medida que aumenta la severidad, así mismo se pudo observar que la creatinina en los pacientes que mueren es mayor que en los que mejoran, lo cual es consistente con lo planteado por Brandon²⁵. El mecanismo involucrado en el aumento de la creatinina después de la infección por SARS CoV2 no se ha dilucidado por completo. Dado que la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) es el principal receptor celular del SARS CoV2 y está altamente expresado en las células epiteliales renales, es posible que la infección viral pueda conducir directamente a una interacción del SARS CoV2 con su receptor en el riñón, la elevación de la creatinina no solo es indicador de disfunción renal, sino que también puede reflejar el estado inflamatorio, el catabolismo y la hipoperfusión renal por hipovolemia, sepsis o gasto cardiaco reducido, muchos de los cuales se ha informado que están estrechamente relacionados con los resultados adversos en pacientes COVID-19.

Diversos estudios reportan asociación de ferritina a severidad y mortalidad lo cual podría estar relacionado con la tormenta de citoquinas ya conocida en pacientes severos a críticos al igual que la PCR, cuyos niveles circulantes deben estar en el rango normal, como se esperaba para una infección viral, los cuales han tenido un papel potencial para el pronóstico apenas ha sido analizado hasta ahora³⁹, en este estudio la ferritina y la PCR no estuvieron asociadas a la severidad y mortalidad, lo cual pueda estar dado por un sesgo de selección o debido a que los resultados varían entre los diversos laboratorios, y al hecho que no todos los pacientes contaron con su determinación.

De acuerdo con Boregowda⁴⁰, las enzimas hepáticas alteradas pueden identificar un COVID-19 grave y también podrían predecir mortalidad, aunque el mecanismo exacto de la lesión hepática no está claro, se han propuesto múltiples hipótesis, como la citotoxicidad viral directa a través de la ECA2, la lesión hepática inducida por fármacos, el daño inmunomediado y la congestión pasiva. La causa exacta del aumento de las transaminasas no se conoce en este momento y se necesitan más estudios para explorar los posibles mecanismos, no está claro si la disfunción hepática se correlaciona directamente con los resultados en pacientes COVID-19 debido a la falta de ajustes para posibles factores de confusión como los marcadores inflamatorios, las fuentes extrahepáticas, como lesiones musculares, que también pueden causar elevación de TGO Y TGP.

En este estudio solo una enzima: TGO, se asoció con la mortalidad y severidad. La bilirrubina y otros marcadores hepáticos no se reportaron debido a que muy pocos pacientes tenían dichos resultados en su historia clínica.

La procalcitonina es un marcador usado ampliamente para evaluar el riesgo de infección bacteriana y progresión a sepsis severa y shock séptico. Además, el cambio de PCT con el tiempo se utiliza para determinar el riesgo de mortalidad. Diversos estudios han reportado que la mayoría de los pacientes con COVID-19 tenían valores de PCT por debajo de $0.25 \mu\text{g} / \text{L}$ como evidencia que la sobreinfección bacteriana es infrecuente en el contexto de enfermedad COVID-19 tanto severa como crítica, y que $\text{PCT} > 0.5 \mu\text{g} / \text{L}$ corresponde a un riesgo de casi 5 veces mayor de infección grave.²⁰ Resultó llamativo el promedio alto de PCT tanto en pacientes sobrevivientes como fallecidos, sin embargo los valores fueron significativamente mayores en los pacientes que mueren, como marcador de una posible infección asociada, en muchos casos con parámetros de sepsis.

Las diferencias significativas en los niveles de dímero D, fueron identificadas entre pacientes sobrevivientes y no sobrevivientes, identificándolo como un factor de riesgo independiente de la mortalidad en pacientes COVID-19, no se demostró asociación a severidad. Esto fue consistente con estudios previos realizados por Wenjie Tian y Zhou et al ²²⁻²⁸, que han demostrado que el dímero D elevado se asoció con un mal pronóstico de pacientes hospitalizados con COVID-19. Sus niveles altos tienen una doble connotación a la luz de los hallazgos recientes: en pacientes moderados y severos es indicativo de desarrollar trombosis, mientras que en los críticos pueden ser señal de una coagulopatía. Un estudio reciente sobre pacientes COVID-19 en Wuhan reveló una incidencia extremadamente alta de trombosis (85,4%) con una tasa de muerte del 31,7%. Se presume que el daño endotelial es un importante mecanismo del desarrollo de la trombosis.³⁴

El análisis de regresión logística permitió evaluar la interacción de las variables asociadas a la mortalidad entre sí, lo que instruye sobre aquello que es innegociable de medir y cuantificar en el periodo de ingreso de un paciente COVID-19, por su alto valor en la predicción de mortalidad: saturación de oxígeno, hematología completa, LDH y creatinina. Este modelo es capaz de predecir la mortalidad de los pacientes COVID-19 de acuerdo a sus variables clínicas y paraclínicas de ingreso en un 83,8%.

V. CONCLUSIONES

Los pacientes hospitalizados en el IAHULA por COVID-19 evaluados en el lapso de esta investigación tenían un rango de edad amplio, entre 21 y 98 años de edad, con un promedio que se ubicó en 57,7 años; hubo un predominio del sexo masculino y una historia de enfermedades crónicas en cerca del 50%. De todas estas variables epidemiológicas y clínicas, solo la edad tuvo una asociación con la severidad y la mortalidad.

La severidad constatada por la condición clínica de ingreso, permitió catalogar a la mayoría de los pacientes admitidos con enfermedad crítica y severa, seguida de lejos por casos moderados y leves. La mortalidad intrahospitalaria general se registró en un 31,3%, es decir 1 de cada 3 pacientes ingresados falleció, sin embargo la proporción se duplicó a 2 de cada 3 pacientes (77,7 %) entre los pacientes que fueron hospitalizados en condición crítica, ocurriendo el fallecimiento más frecuente en las primeras 72 horas, pero con una media de supervivencia de 6 días.

Se pudo constatar que el interrogatorio clínico de ingreso es una herramienta útil para determinar no solo la severidad de ingreso, sino puede constituir un factor de riesgo de mortalidad, en especial la disnea, cuantificada de forma objetiva, en este caso a través de la escala MMRC; en su asociación con tos y fiebre pueden ser predictores de criticidad y mortalidad.

La evaluación de los signos vitales de ingreso, es una condición sine qua non en la admisión de una sala de urgencias, sin embargo la alta tasa de taquipnea y taquicardia entre los pacientes con criterios de ingreso no la convierten en discriminantes de severidad; condición que difiere drásticamente de la saturación de oxígeno (y su relación con la fracción inspirada de oxígeno) en la que se observa una variabilidad desde 40% a 98%, pero con promedios que difieren proporcionalmente con la severidad de ingreso y cuyas diferencias de medias en torno a valores de 70 y 80% proporcionan un valor pronóstico indiscutible entre la posibilidad de morir o vivir respectivamente.

Las variables paraclínicas también suponen ser una fuente confiable como predictores de severidad y mortalidad, pero a la luz de este estudio y diferentes metaanálisis no debe hacerse un uso indiscriminado de reactantes de laboratorio, pues no todas resultan tener un valor de pronóstico o de monitoreo demostrable.

Los parámetros hematológicos estudiados evidenciaron que en los pacientes severos y críticos la leucocitosis, neutrofilia y linfopenia, con índices NLR muy elevados son altamente prevalentes y que tienen una asociación importante con la severidad al ingreso y la mortalidad.

De los marcadores inflamatorios estudiados: PCR, VSG y ferritina, aunque se observaron elevados a sus valores de referencia en la gran mayoría de los pacientes, no tuvieron asociación con la severidad y mortalidad, lo cual no es consistente a estudios previos ya descritos.

La LDH como marcador inflamatorio, la TGO como marcador probable de disfunción hepática, y la creatinina como marcador de lesión renal, y con su posible rol como marcador inflamatorio, se encontraron marcadamente elevados en los pacientes críticos y en aquellos que fallecieron, demostrando su rol como factor de riesgo para mortalidad intrahospitalaria en pacientes COVID-19.

La procalcitonina como marcador de infección bacteriana estuvo prevalentemente alta en todos los grupos de severidad, pero el rango de sepsis fue más marcado entre los pacientes que fallecieron, lo que pudiera identificar la sobreinfección bacteriana y septicemia como un factor que aumenta el riesgo de mortalidad en COVID-19.

Por su parte el dímero D se encontró elevado en la gran mayoría de los pacientes, por lo que no estuvo asociado a la severidad, pero las diferencias de sus medias entre fallecidos y supervivientes, y su asociación con disfunción endotelial le confiere el rol de factor de riesgo independiente de la mortalidad en pacientes COVID-19.

Todas las observaciones aquí documentadas permiten concluir que es necesario tomar en cuenta ciertos hallazgos clínicos y de laboratorios al momento del ingreso de los pacientes COVID-19, pues tienen un rol preponderante en la estimación del riesgo de un desenlace fatal y de esta manera poder tomar las medidas pertinentes para mejorar la supervivencia de estos pacientes.

VI. LIMITACIONES DE LA INVESTIGACION

La realización de esta investigación tuvo varias limitaciones: Primero, el sesgo propio de un modelo basado en la revisión de historia y no en el seguimiento en tiempo real de los pacientes. En segundo lugar, durante el ingreso del paciente a la unidad COVID-19 no se estableció un perfil analítico estandarizado, no está normado institucionalmente, por lo tanto, algunos casos tenían documentación incompleta de pruebas de laboratorio y el número de resultados disponibles para cada prueba de laboratorio fue variable; además de ello fue evidente la pobre o casi nula disponibilidad de las pruebas de laboratorio en el IAHULA, por lo que debieron hacerse en diferentes laboratorios, con técnicas de análisis que no pueden ser supervisadas y que pudieron hacer que sus resultados variaran ampliamente. En tercer lugar, el papel de IL-6, los triglicéridos, troponina y la urea, informado anteriormente como predictor de la gravedad de COVID-19, no se evaluó en nuestro estudio, porque se midió en un número reducido de pacientes y en cuarto lugar, la ausencia de gases arteriales como prueba gold estándar para evaluar los niveles de oxigenación, y la falta de normogramas estandarizados de la relación saturación de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno que dificultan obtener cifras completamente confiables cuando los pacientes presentan saturaciones de oxígeno inferiores a 85%.

VII. RECOMENDACIONES

Disponer en la institución equipos para procesar muestras de laboratorios y ampliar las muestras para futuras investigaciones.

Realizar estudios en grupos de personas con características similares y así evitar sesgos a la hora de interpretar los resultados.

Evaluar la disnea en la escala correcta para estudios posteriores.

Se estandarice el uso de las pruebas de laboratorios al ingreso (hematología completa, creatinina, LDH).

www.bdigital.ula.ve

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Enfermedad por coronavirus (COVID-19) brote. Disponible: <https://www.OMS.int>
2. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y *et al* . Características clínicas del coronavirus. enfermedad 2019 en China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708-20. doi: 10.1056 / NEJMoa2002032
3. Yang X. Artículos curso clínico y resultados de pacientes críticamente enfermos. con neumonía por SARS-CoV-2 en Wuhan, China: un estudio observacional retrospectivo. *Lancet* 2020; 8: P475–81.
4. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, *et al* . Afectación cardíaca en un Paciente con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020; 5: 819.
5. Zhou F, Yu T, Du R *et al* . Evolución clínica y factores de riesgo de mortalidad de pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 en Wuhan, China: una retrospectiva estudio de cohorte. *Lancet* 2020; 395: 1054–62. doi: 10.1016 / S0140- 6736 (20) 30566-3
6. Wynants L, Van Calster B, Collins GS, *et al* . Modelos de predicción para diagnóstico y pronóstico de la infección por covid-19: revisión sistemática y valoración crítica. *BMJ* 2020; 369: m1328.
7. Truog RD, Mitchell C, Daley GQ. El triaje más difícil: asignación ventiladores en una pandemia. *N Engl J Med* 2020; 382: 1973–5.
8. Huang C. Características clínicas de los pacientes infectados con la novela de 2019 coronavirus en Wuhan, China, 2020. Disponible: www.lanceta.com.
9. Imperial College London. MRC Centre for Global Infectious Disease Analysis. Disponible en: <https://www.imperial.ac.uk/mrc-global-infectious-disease-analysis/news--wuhan-coronavirus/>.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Laboratory Biosafety Guidelines for Handling and Processing Specimens Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/lab-biosafety-guidelines.html>.
11. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and its inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect.* 2020 Feb 6. doi: 10.1016/j.jhin.2020.01.022.
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32035997>.

12. Organización Panamericana de la Salud. Prevención y control de infecciones asociadas a la atención de la salud. OPS: Washington D. C.; 2017. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=guias-5603&alias=47902-recomendaciones-basicas-para-la-prevencion-y-control-de-infecciones-asociadas-a-la-atencion-de-la-salud-1&Itemid=270&lang=es.
13. Andersen, K.G., Rambaut, A., Lipkin, W.I. et al. The proximal origin of SARS-CoV-2. NatMed. [Internet] 2020 [citado 19 mar 2020] 2 (1). Disponible en: URL <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0820-9#citea>
14. A. Du Toit, Outbreak of a novel coronavirus, Nat. Rev. Microbiol.[Internet] 2020 [citado 19 mar 2020] 18 (123) Disponible en: URL <https://doi.org/10.1038/s41579-020-0332-0>.
15. L.L. Ren, Y.M. Wang, Z.Q. Wu, Z.C. Xiang, L. Guo, T. Xu, et al., Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study, Chinese Med J [Internet] 2020 [citado 10 mar 2020] 30 (5). Disponible en: URL <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000722>.
16. Who.int. World Health Organisation. 2020. [actualizado 12 enero de 2020, citado 19 mar 202]. Disponible en: URL <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/>
17. C. Huang, Y. Wang, X. Li, L. Ren, J. Zhao, Y. Hu, et al., Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China, Lancet [Internet]. 2020 [citado 19 mar 2020] 395 (10223). Disponible en: URL 497–506, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
18. Lu, H. (2020). Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). BioScienceTrends.[Internet] 2020 [citado 18 mar 2020] 14 (1). Disponible en: URL [doi:10.5582/bst.2020.01020](https://doi.org/10.5582/bst.2020.01020)
19. Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES). Recomendaciones de actuación ante la sospecha de infección por virus de alto riesgo DE SEMES-MADRID. Versión 5.2 de Abril de 2018.2.
20. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) technical guidance. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance>.

21. Juan Pablo Escalera-Antezana. (2020). “Factores de riesgo de mortalidad en pacientes con Enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19) en Bolivia: un análisis de los primeros 107 casos confirmados”. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nih.gov/32487789/>.
22. Fei Zhou et al. Lancet . 2020. Evolución clínica y factores de riesgo de mortalidad de pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 en Wuhan, China: un estudio de cohorte retrospectivo. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.gov/32171076/>.
23. Geehan Suleyman y Cols. 2020. Características clínicas y morbilidad asociadas con la enfermedad por coronavirus 2019 en una serie de pacientes en el área metropolitana de Detroit. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32543702/>.
24. Kunchok Dorjee y Cols . 2020. Prevalencia y predictores de muerte y enfermedad grave en pacientes hospitalizados debido a COVID-19: una revisión sistemática integral y un metanálisis de 77 estudios y 38.000 pacientes. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3284825/>.
25. Brandon Michael Henry y Cols. 2020. Anomalías de biomarcadores hematológicos, bioquímicos e inmunes asociadas con enfermedad grave y mortalidad en la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19): un Metanálisis. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32286245/>.
26. Jose Joaquin Alfaro y Cols. 2021. Generación y validación de la puntuación de predicción de la mortalidad hospitalaria en pacientes COVID-19: puntuación de Alba. Disponible en Pubmed.
27. Víctor Manuel Becerra-Muñoz y Cols. Perfil clínico y predictores de mortalidad hospitalaria entre los pacientes mayores ingresados por COVID-19. 2020. Publicado por Oxford University Press en nombre de British.
28. Wenjie Tian, MD y Cols. Predictores de mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19: revisión sistemática y metanálisis. Hospital General de Massachusetts. 2021. Publicado en PubmedJin. Jin Zhang. 2020 en Wuhan China. Características clínicas, radiológicas y de laboratorio y factores de riesgo de gravedad y mortalidad de 289 hospitalizados pacientes. Publicado en Pubmed.
29. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. China medical treatment experto grupo para covid-19. Características clínicas de la enfermedad por coronavirus 2019 en China. N Engl J Med.

- 2020; 382 (18): 1708-1720. Opal SM, Girard TD, Ely EW. El inmunopatogénesis de sepsis en pacientes ancianos. *Clin Infect Dis* 2005; 41 (Supl.7): S504-S512.
30. Wu C, Chen X, Risk CY, et al. Factores asociados con la reactivación aguda síndrome de dificultad respiratoria y muerte en pacientes con coronavirus enfermedad 2019 neumonía en Wuhan, China. *Pasante de JAMA Medicina* 2020; 180 (7): 934. <https://doi.org/10.1001/jama.INTERNED.2020.0994>
31. Xie G, Ding F, Han L, Yin D, Lu H, Zhang M. El papel de la periferia recuentos de eosinófilos en sangre eral en pacientes con COVID-19. *Alergia* 2020. <https://doi.org/10.1111/all.14465>
32. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Vascular pulmonar endotelialitis, trombosis y angiogénesis en Covid-19. *N Engl J Med* 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA2015432>
33. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutierrez-Ocampo E, et al. Clínico, características de laboratorio e imágenes de COVID-19: una revisión sistemática y metaanálisis. *TravelMedInfectDis*. 2020: 101623.
34. XiaboZhao. evaluación del riesgo de mortalidad en pacientes graves y críticos. Wuhan China. *Ene* 2021. Disponible en Pubmed.
35. Zhou F, Yu T, Du R y col. Evolución clínica y factores de riesgo de mortalidad de pacientes adultos pacientes con COVID-19 en Wuhan, China: un estudio de cohorte retrospectivo. *Lanceta*. 2020;395 (10229): 1054–62.
36. Jin JM, Bai P, He W y col. Diferencias de género en pacientes con COVID-19: se centra en la gravedad y la mortalidad. *Frente Público Salud*. 2020; 8: 152.
37. JiangXie y Cols. Asociación entre hipoxemia y Mortalidad en pacientes con COVID-19. Mayo Clinic, Rochester, M(NC, PS, GL, TK, VKS); Pennington Biomedical. 2020.
38. Gian Paolo Fadini y Cols. La diabetes recién diagnosticada y la hiperglucemia al ingreso predicen la gravedad del Covid 19 al agravar el deterioro respiratorio. 15 de agosto de 2020. Publicado en Pubmed.
39. Gil-Rodrigo A, Miró `O, Piñera P, et al. en representación de la red de investigación SIESTA. Analysis of clinical characteristics y resultados en pacientes con COVID-19 basados en una serie de 1.000 pacientes atendidos en los servicios de urgencias españoles. *Emergencias*. 2020;32:233-241

40. UmeshaBoregowda. La actividad sérica de las enzimas hepáticas se asocia con una mayor mortalidad en Covid 19: una revisión sistemática y un metanálisis. Publicado el 22 de Julio de 2020 en Pubmed.
41. Alejandra Albarrán-Sánchez y cols. Association of neutrophil-to-lymphocyte and lymphocyte-to-C-reactive protein ratios with COVID-19-related mortality. *Gac Med Mex.* 2020;156(6):553-558. doi: 10.24875/GMM.M21000481.
42. J.M. Sirvent, A. Baro. Predictive biomarkers of mortality in critically ill patients with COVID-19. *Med Intensiva.* 2020 Nov 10 Spanish. doi: 10.1016/j.medin.2020.09.010.
43. Kate Dillon. La saturación de oxígeno prehospitalaria más baja registrada predice de forma independiente la muerte en pacientes con COVID-19. PMID: 33456398 PMCID: PMC7783956 (disponible en 2021-12-01) DOI: 10.29045 / 14784726.2020.09.5.3.59.
44. Panyang Xu. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Annals of Hematology* volume 99, pages1205–1208 (2020)

www.bdigital.ula.ve

IX. ANEXOS

ANEXO 1

INSTRUMENTO RECOLECCION DE DATOS. VARIABLES CLÍNICAS Y PARACLÍNICAS Y SU RELACIÓN A LA MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA EN PACIENTES COVID 19

Fecha Recolección de datos:

Historia Clínica

Cédula de Identidad

IDENTIFICACIÓN

Apellido(s) _____ Nombre(s) _____

Tel: (hab) _____ (Tel. Celular) _____

VARIABLES DEMOGRÁFICAS

- o Edad: ____
- o Sexo: F ____ M ____

INFORMACION CLÍNICA:

-Disnea. MMRC ____ Tos: Si ____ No ____ -Expectoración: Si ____ No ____
-Fiebre: Si ____ No ____ -Escalofríos: Si ____ No ____ -Mialgias/artroalgias: Si ____ No ____
-Inicio de síntomas: < 7 días: ____ > 7 días: ____

EXAMEN FISICO:

SaO₂:FiO₂: ____ SAFiO₂: ____ Frecuencia respiratoria: < 12 ____ > 18 ____

Frecuencia cardíaca: < 60 ____ > 100 ____

-Auscultación: Crepitantes de velero ____ Crepitantes finos ____ Sibilantes ____ Roncos ____ Bulbosos ____

Ubicación: Derecho Izquierdo Bilateral ____

Localización: Superior ____ Medio ____ Inferior ____ Difuso ____

SEVERIDAD: Leve: ____ Moderado: ____ Severo: ____ Critico: ____

DESENLACE: Muerte: ____ Mejoría: ____

En caso de fallecimiento: Causa probable _____ Días de hospitalización _____

COMORBILIDADES: HTA ____ DM ____ Asma ____ EPOC ____ Oncologico ____

Control: Si ____ No ____

PARACLÍNICOS:

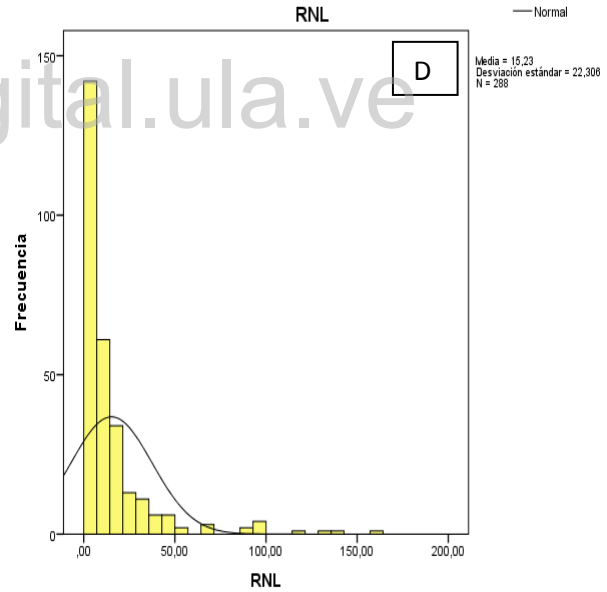
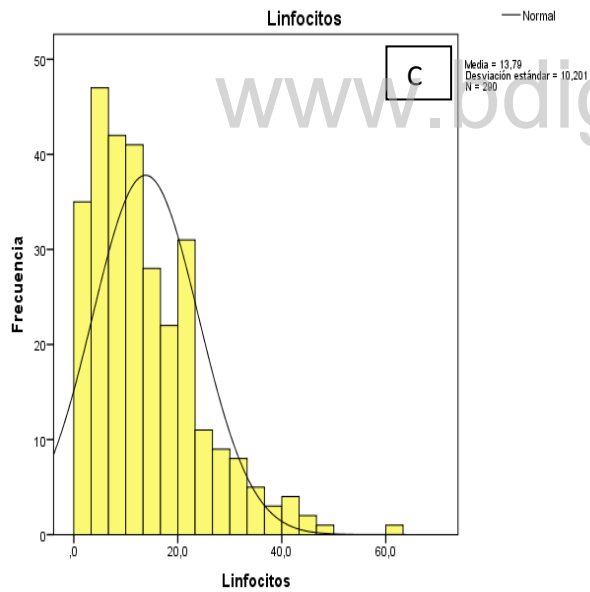
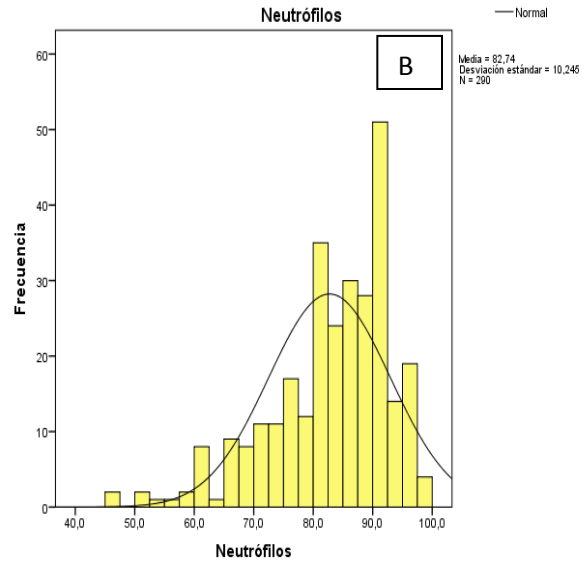
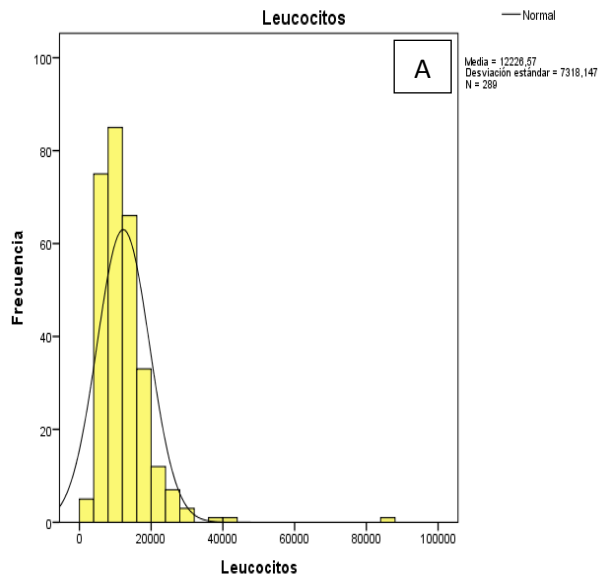
Leucocitos	Bilirrubina total	VSG
Neutrófilos	Bilirrubina directa	PCR
Linfocitos	Bilirrubina indirecta	LDH
RNL	Glicemia	Interleuquina 6
Plaquetas	Triglicéridos	Procalcitonina
Hemoglobina	Creatinina	Troponina I
TGO	Dimero D	TP
TGO	Fibrinógeno	TPT

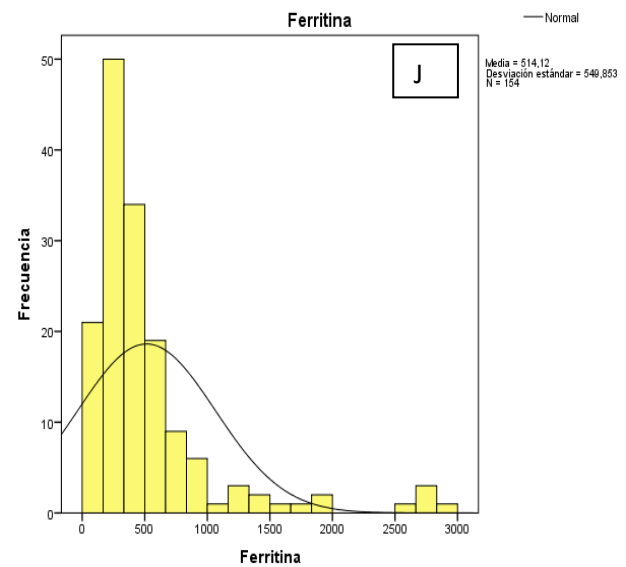
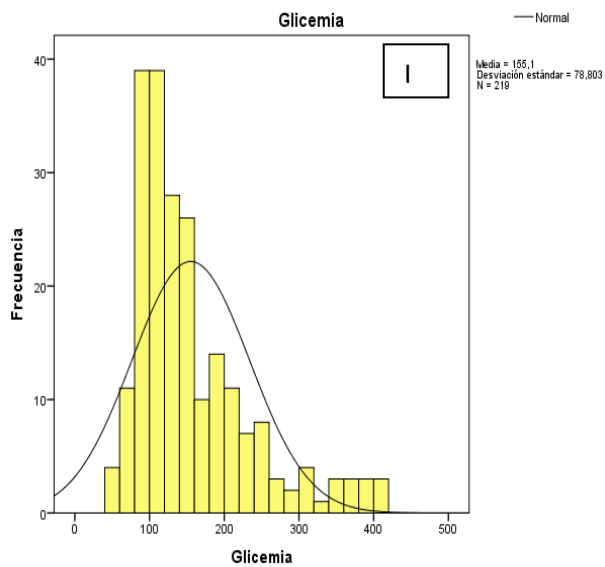
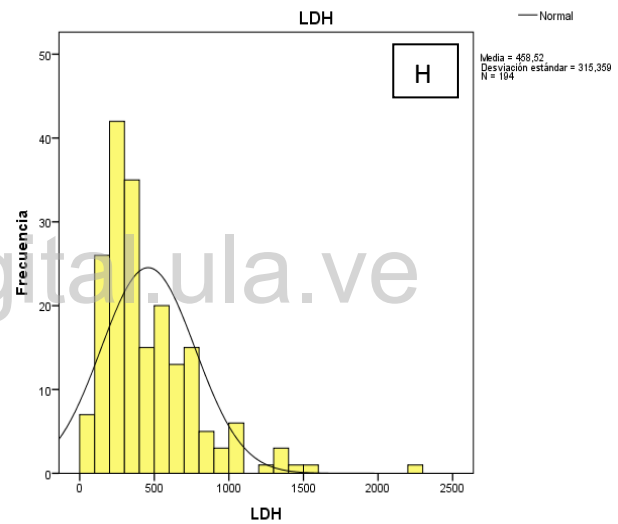
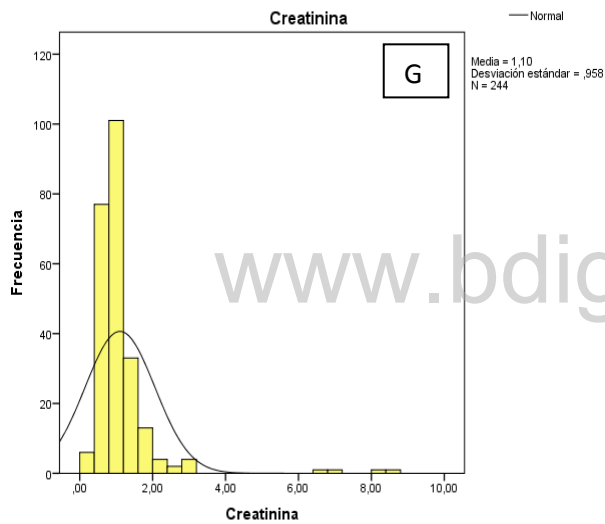
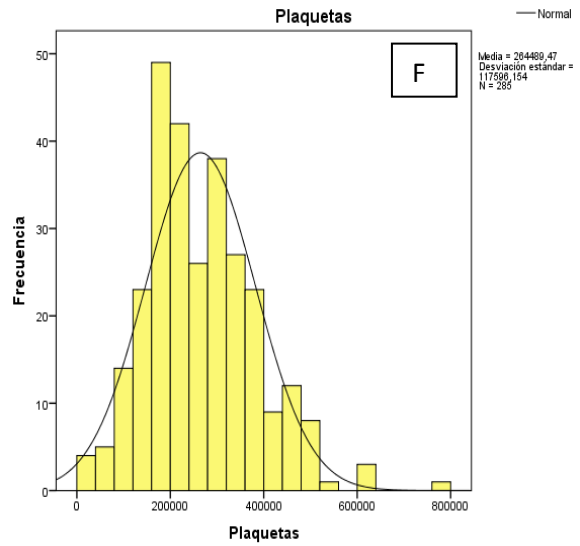
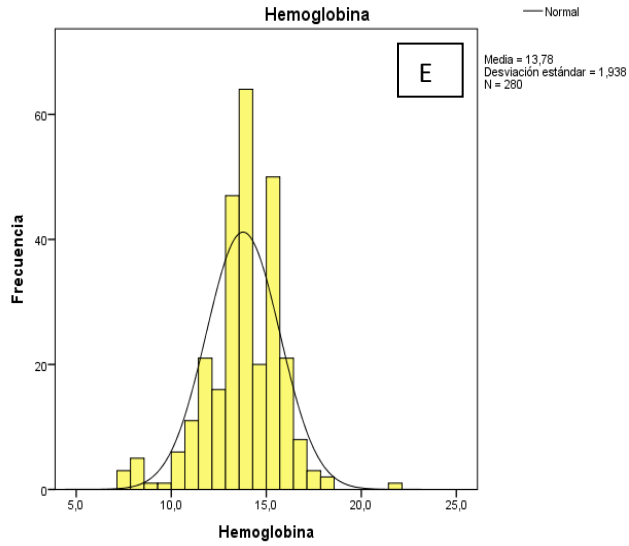
Escala modificada del Medical Research Council (MMRC)

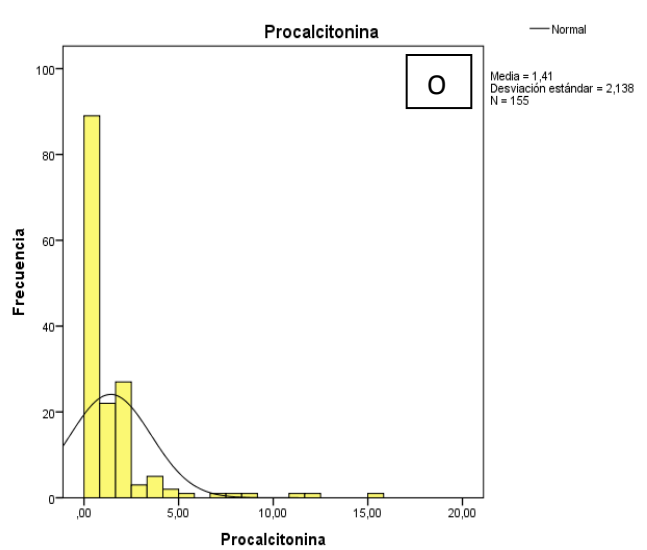
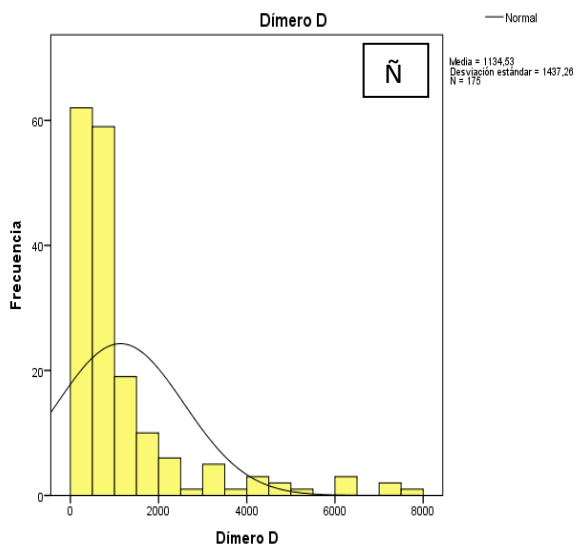
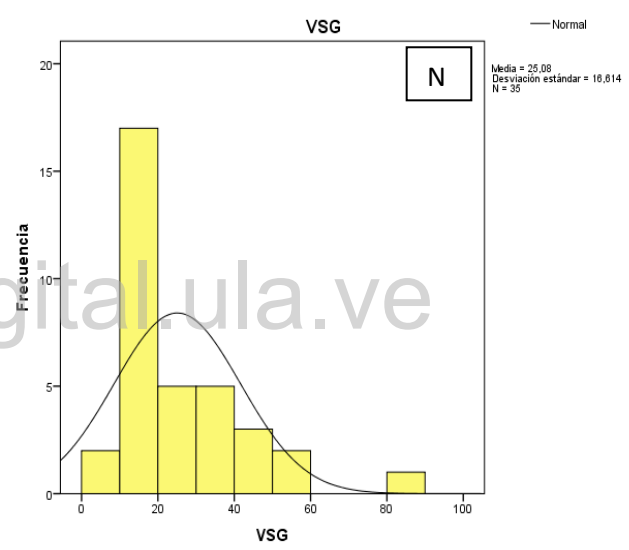
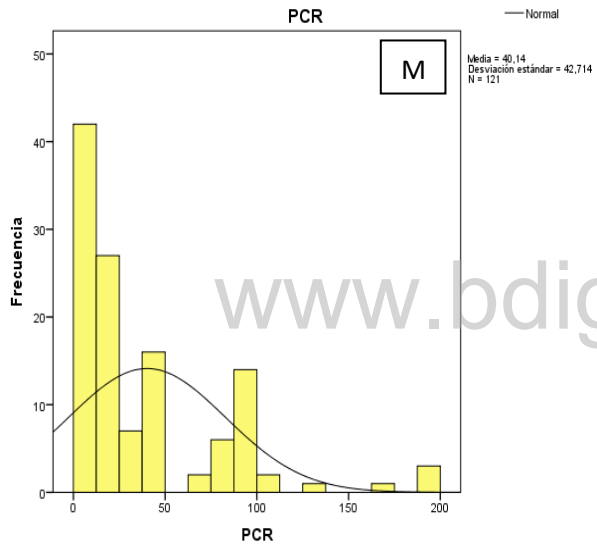
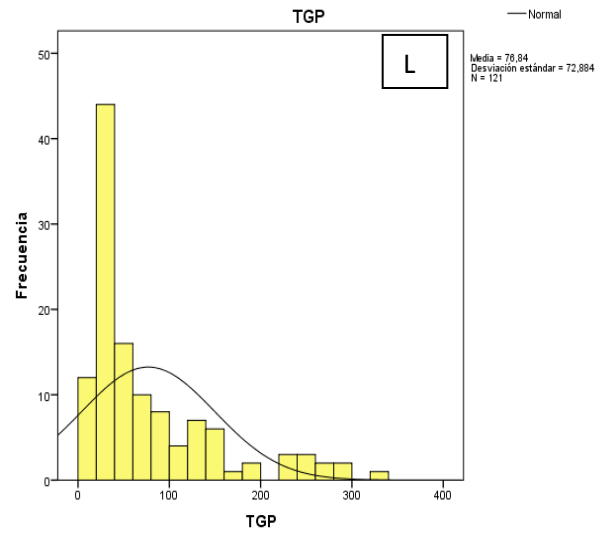
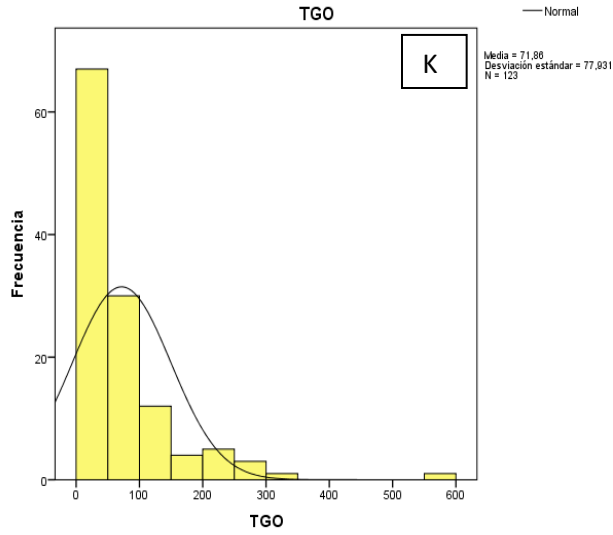
- 0: disnea sólo ante actividad física muy intensa
- 1: disnea al andar muy rápido o al subir un cuesta poco pronunciada
- 2: incapacidad de andar al mismo paso que otras personas de la misma edad
- 3: disnea que obliga a parar antes de los 100 m, a pesar de caminar a su paso y en terreno llano
- 4: disnea al realizar mínimos esfuerzos de la actividad diaria como vestirse o que impiden al paciente salir de su domicilio

ANEXO 2

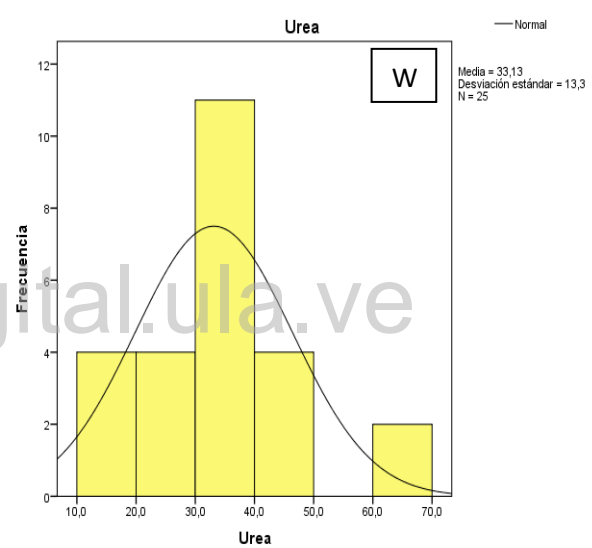
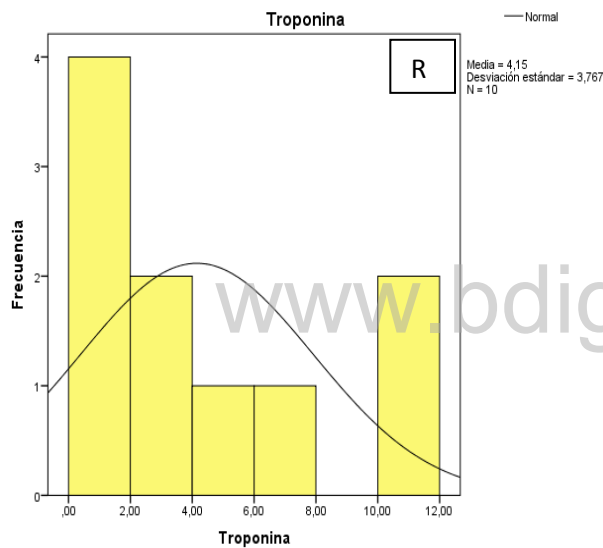
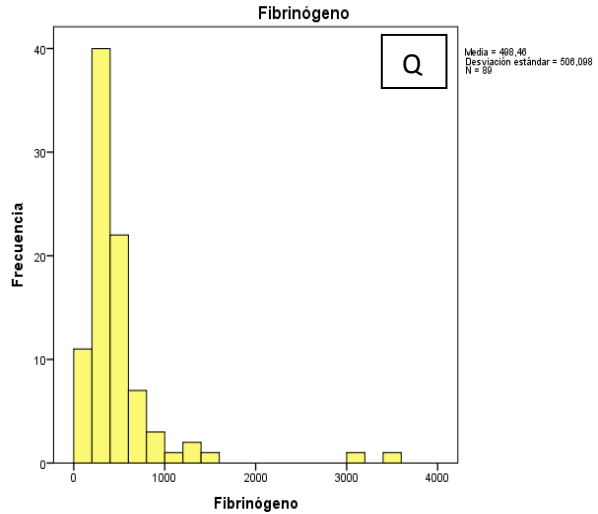
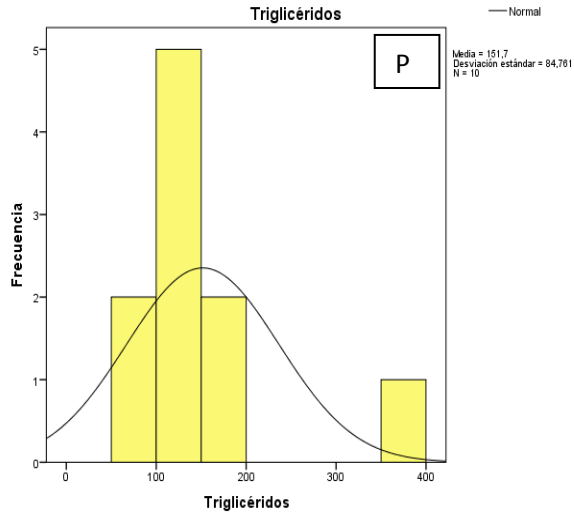
HISTOGRAMAS DE FRECUENCIA Y CURVAS DE NORMALIDAD DE LAS VARIABLES DE LABORATORIO







www.bdigitalula.ve



A: Leucocitos. B: Neutrofilos. C: Linfocitos. D: RNL. E: Hemoglobina. F: Plaquetas. G: Creatinina. H: LDH. I: Glicemia. J: Ferritina. K: TGO. L: TGP. M: PCR. N: VSG. Ñ: Dimero D. O: Procalcitonina. P: Triglicéridos. Q: Fibrinógeno. R: Troponina. S: Urea
pacientes Covid 19 (n=30). Merida, octubre 2020-febrero 2021