

República Bolivariana de Venezuela  
Universidad de Los Andes  
Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes  
División de Estudios de Postgrado Facultad de Medicina  
Especialidad en Medicina Interna

**CARACTERIZACIÓN, SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LOS  
BIOMARCADORES INFLAMATORIOS Y EVOLUCIÓN CLÍNICA EN  
PACIENTES HOSPITALIZADOS CON COVID-19 EN EL IAHULA**

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

Autor

**Dr. César Iván Molina Acero**

Residente del tercer año del Postgrado de Medicina Interna

Tutora

**Dra. Magaly Quiñonez**

Especialista en Medicina Interna

Mérida, noviembre de 2021

**CARACTERIZACIÓN, SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LOS  
BIOMARCADORES INFLAMATORIOS Y EVOLUCIÓN CLÍNICA EN  
PACIENTES HOSPITALIZADOS CON COVID-19 EN EL IAHULA**

www.bdigital.ula.ve  
Trabajo Especial de Grado presentado por el médico Dr. César Iván Molina Acero, CC:  
1049609573 Ante el Consejo de la Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes como  
credencial de mérito para la obtención del grado de Especialista en Medicina Interna.

## **DEDICATORIA**

Dedico esta tesis con todo mi corazón a mi Madre querida, por ella he logrado todo lo que soy hasta el momento, el siempre estar ahí para mí, su infinita bondad y sus oraciones a Dios se han convertido en el manto que me protege y que me lleva por el camino del bien. Por esto te doy mi trabajo en ofrenda, por tanta paciencia, por tanta espera y por tanto amor sin condición, te amo MAMÁ.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## RECONOCIMIENTOS

A mis abuelos; Señora Aurita y Señor Acerito y a mi tío Kiko en el cielo, evocados en mi recuerdo y por la promesa de reencontrarnos algún día en la eternidad.

A mi hermana Vivi, por acompañarme a lo largo de mi vida y por brindarme su apoyo en todo momento.

A mi Tutora y Docente Dra Magaly, por inculcar en mí el amor y la pasión por la especialidad, por compartir con nosotros sus conocimientos y experiencia, y por considerarla como nuestra madre putativa lejos de casa.

A mis jurados Dra Maryalejandra y Dr. Ciro por el apoyo recibido en la recta final de este proyecto.

A mi perro “el Gato”, por hacer mi vida completa.

A mis tíos, tías y primos Acero y a mis amigos de vida Diego, Felipe, Hernán, Ray, Luis Fredy, Jorge, Jharol, Nicolás, Yair, Franky, Carlos y Stevens, por siempre darme ese ánimo desde la distancia y por sentirse orgullosos de mi crecimiento.

A mis amigos Fredy, Félix, Jessica, María y Giovanni y a todos mis compañeros de residencia R3, R2 y R1, por convertirse en esa imagen familiar de la cual necesitamos tanto.

A mi asesor metodológico el profe Joan Fernando, por ser ese guía y facilitador en el desarrollo de este trabajo.

Y a mí mismo, porque ahora no habrá más que aceptar que me atreví y que nadie me podrá negar que Dios y la Virgencita María estuvieron y estarán conmigo siempre.

# CARACTERIZACIÓN, SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LOS BIOMARCADORES INFLAMATORIOS Y EVOLUCIÓN CLÍNICA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON COVID-19 EN EL IAHULA

## RESUMEN

Los biomarcadores son mediciones que permiten reflejar una interacción entre un sistema biológico y un peligro potencial, estos han sido estudiados de forma habitual en los pacientes con COVID-19. **Objetivo:** Determinar la sensibilidad y especificidad de los distintos biomarcadores inflamatorios más empleados como predictores de desenlace en pacientes hospitalizados por COVID-19 atendidos en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA), entre los meses de diciembre del 2020 y mayo del 2021. **Metodología:** Estudio tipo analítico, diseño no experimental, transversal. La muestra estuvo conformada por 347 pacientes atendidos por COVID-19 en el IAHULA. **Resultados:** 57,1% (n=198) de los sujetos fueron de sexo masculino, la edad fue de 60,63 ± 14,293 años, se determinó significancia estadística entre Ferritina y Sexo (p=0,002), Dímero D y Edad (p=0,026), LDH y Edad (p=0,010), Dímero D e Hipertensión Arterial (p=0,010), Ferritina y Obesidad (p=0,013), LDH y Mortalidad (p=0,001), Procalcitonina y Mortalidad (p=<,001), además la sensibilidad y especificidad de los biomarcadores e índice SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> según mortalidad, determinándose significancia estadística en LDH = 0,678 (p=0,001), Procalcitonina=0,639 (p=0,010) y el índice clínico SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>=0,209 (p<0,001) de primer contacto con FiO<sub>2</sub> ambiente. **Conclusiones:** Se observó que existen asociaciones entre biomarcadores tales como Ferritina, Dímero D, LDH y Procalcitonina, y el índice clínico SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> con variables sociodemográficas (edad y sexo), de antecedentes patológicos (HTA y Obesidad) y epidemiológicas (sensibilidad y especificidad) en pacientes con diagnóstico de COVID-19 que les confieren un rol principal en el abordaje terapéutico y de mayor vigilancia intrahospitalaria en este grupo en mención. **Palabras clave:** Coronavirus, COVID-19, Biomarcadores, Índice Clínico, Variables, Sensibilidad, Especificidad.

## ABSTRACT

Biomarkers are measurements that reflect an interaction between a biological system and a potential danger, these have been studied regularly in patients with COVID-19. **Objective:** To determine the sensitivity and specificity of the different inflammatory biomarkers most used as predictors of outcome in patients hospitalized for COVID-19 treated at the Autonomous Institute Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA), between the months of December 2020 and May 2021 **Methodology:** Analytical type study, non-experimental design, cross-sectional. The sample consisted of 347 patients treated for COVID-19 at IAHULA. **Results:** 57.1% (n = 198) of the subjects were male, the age was  $60.63 \pm 14.293$  years, statistical significance was determined between Ferritin and Sex (p = 0.002), D-Dimer and Age (p = 0.026), LDH and Age (p = 0.010), D-Dimer and Arterial Hypertension (p = 0.010), Ferritin and Obesity (p = 0.013), LDH and Mortality (p = 0.001), Procalcitonin and Mortality (p = <, 001), in addition the sensitivity and specificity of the biomarkers and SpO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> index according to mortality, determining statistical significance in LDH = 0.678 (p = 0.001), Procalcitonin = 0.639 (p = 0.010) and the clinical SpO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> index = 0.209 (p <0.001) of first contact with ambient FiO<sub>2</sub>. **Conclusions:** It was observed that there are associations between biomarkers such as Ferritin, Dimero D, LDH and Procalcitonin, and the clinical SpO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> index with sociodemographic variables (age and sex), pathological antecedents (HTN and Obesity) and epidemiological (sensitivity and specificity) in patients with a diagnosis of COVID-19 that confer a main role in the therapeutic approach and greater in-hospital surveillance in this group in question. **Keywords:** Coronavirus, COVID-19, Biomarkers, Clinical Index, Variables, Sensitivity, Specificity.

---

<b>TABLA DE CONTENIDO</b>	<b>pp.</b>
Introducción	9
<b>CAPÍTULO 1. PROBLEMA</b>	11
Planteamiento del problema	11
Objetivos de la investigación	13
Justificación de la investigación	14
<b>CAPÍTULO 2. MARCO TEÓRICO</b>	15
Antecedentes de la investigación	15
Bases teóricas	21
<b>CAPÍTULO 3. MARCO METODOLÓGICO</b>	32
Tipo y diseño del estudio	32
Variables de la investigación	32
Población y muestra	32
Técnicas e instrumentos de recolección de datos	33
Procedimiento de recolección de datos	33
Análisis estadístico	34
Aspectos éticos	34
<b>CAPÍTULO 4. ANÁLISIS DE RESULTADOS</b>	35
Resultados	35
Discusión	46
<b>CAPÍTULO 5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</b>	49
Conclusiones	49
Recomendaciones	51
<b>REFERENCIAS</b>	52
Anexo 1	59
Anexo 2	60

---

<b>LISTA DE TABLAS</b>	<b>pp.</b>
Tabla 1. Variables sociodemográficas (edad, sexo) y antecedentes patológicos de los sujetos de la muestra.	36
Tabla 2. Estancia hospitalaria, días de hospitalización y mortalidad de los sujetos con COVID-19.	37
Tabla 3. Biomarcadores (Dímero D, Ferritina, LDH, Fibrinógeno, IL6, PCR, Procalcitonina).	38
Tabla 4. Biomarcadores y variables sociodemográficas (sexo, edad).	40
Tabla 5. Biomarcadores, estancia hospitalaria (en tiempo) y mortalidad de la enfermedad.	41
Tabla 6. Biomarcadores y el índice SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> . IAHULA, diciembre del 2020 a mayo del 2021	42
Tabla 7. Correlación de Pearson entre biomarcadores y el índice SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	42
Tabla 8. Biomarcadores y antecedentes patológicos.	43
Tabla 9. Área bajo la curva de los biomarcadores y el índice SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	45
Tabla 10. Biomarcadores significativos en la curva ROC según mortalidad	45

<b>LISTA DE GRÁFICOS</b>	<b>pp.</b>
Gráfico 1. Severidad clínica según SAFI según mortalidad.	38
Gráfico 2. Biomarcadores según los valores de referencias normalizados.	39
Gráfico 3. Curva ROC de los biomarcadores y el índice SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> según mortalidad	44

## INTRODUCCIÓN

Los coronavirus son agentes virales patógenos que pueden provocar enfermedades respiratorias, entéricas, hepáticas y neurológicas<sup>1, 2</sup> La infección por estos agentes, en su mayor parte, puede pasar desapercibida o pueden producir cuadros clínicos que van desde el resfriado común hasta cuadros agudos más graves como los producidos por SARS y MERS-CoV.<sup>3</sup> En el caso del nuevo agente coronavirus 2 que provoca el síndrome agudo respiratorio severo (SARS-CoV-2), responsable de la enfermedad por coronavirus identificada en el 2019 (COVID-19) cuya presentación clínica varía de formas leves a moderadas y de graves a críticas, descritas en 5 fenotipos clínicos (virásico, inflamatorio, trombótico, inflamatorio vascular y fibrosis).<sup>4</sup>

En la infección por COVID-19 existe fundamentalmente una afectación significativa del parénquima pulmonar, y cuando ésta es severa provoca un tipo de neumonía atípica que dificulta la adecuada ventilación e intercambio gaseoso; terminando en asistencia respiratoria, hospitalización y, en última instancia, la muerte en muchos casos. Sin embargo, la clínica predominante se ha caracterizado por manifestaciones respiratorias que se consideran leves (80% de los casos), el resto se distribuye en pacientes con presentación moderada que ameritan estancia hospitalaria (15% de los casos) y neumonía grave (5% de los casos) que ameritan manejo en cuidados intensivos, intubación, fármacos parenterales, soporte vital, entre otros.<sup>5</sup>

Hasta el momento el cuadro sintomatológico se ha caracterizado por el paciente presentar los siguientes síntomas: fiebre, tos, disnea, mialgias, diarrea, cefalea, anosmia-disgeusia, odinofagia, y en menor medida se han reportado dolor abdominal, incluso abdomen agudo y diversas dermatosis.<sup>6</sup> Aunque, cabe destacar que la evolución clínica y el pronóstico de los pacientes hospitalizados está relacionado con características clínico-demográficas como la edad (>65 años) y el género (masculino), la inmunocompetencia, la genética (polimorfismos en los genes *ACE2* y *TMPRSS2*) la terapia empleada, el manejo en diferentes centros de salud y su estado de salud.<sup>4, 6, 7, 8</sup>

Las comorbilidades asociadas también juegan un papel importante en la gravedad de la presentación clínica de la enfermedad. La presencia de antecedentes patológicos como hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM) o enfermedad renal crónica (ERC) se

han relacionado con la forma grave de COVID-19.<sup>9</sup> La obesidad es otra de las variables implicadas en la tórpida evolución de estos pacientes.<sup>10, 11</sup>

La evidencia acumulada ha sugerido que el análisis de varios marcadores inflamatorios tiene cierta precisión de rastreo y detección de la gravedad y la mortalidad de la enfermedad. Se ha informado que los marcadores inflamatorios como la procalcitonina (PCT), la ferritina sérica, la velocidad de sedimentación globular (VSG), la proteína C reactiva (PCR) y la interleucina-6 (IL-6) se asocian significativamente con los altos riesgos de desarrollo de COVID-19 severo. Además, se ha demostrado que el aumento de los niveles de amiloide A sérico (SAA) está involucrado en la patogénesis de COVID-19 y puede servir como un biomarcador potencial para monitorear la progresión de la enfermedad.<sup>12</sup> También se han notificado varios parámetros hematológicos anormales en pacientes con COVID-19, que incluyen linfopenia, neutrofilia, niveles elevados de dímero D y fibrinógeno, pero la implicación clínica de estos índices sigue siendo difícil.<sup>13</sup> También se ha incluido en este grupo la lactato deshidrogenasa (LDH).<sup>14</sup>

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

# CAPÍTULO 1

## PROBLEMA

### PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a los biomarcadores como cualquier medida que refleje una interacción entre un sistema biológico y un peligro potencial, que puede ser químico, físico o biológico, tal como una infección sistémica. Esta interacción que se traduce como una respuesta, puede ser medida a nivel bioquímico o a nivel molecular. Uno de los aspectos clave a considerar en toda patología que no se conoce bien del todo, como lo es COVID-19, es determinar la relación entre cualquier biomarcador sérico que sea medible y los criterios de valoración clínicos relevantes asociados a la progresión de la enfermedad.<sup>15</sup>

En esta misma línea argumentativa, los biomarcadores se pueden clasificar según cómo se utilizan, por ejemplo, como biomarcador farmacológico o biomarcador sustituto. De esta manera, todo el espectro de biomarcadores válidos hasta el momento se puede clasificar en cuatro grupos: (1) biomarcadores de detección, (2) biomarcadores de diagnóstico, (3) biomarcadores de pronóstico y (4) biomarcadores predictivos.<sup>16</sup>

Específicamente, un biomarcador de pronóstico se busca, estudia y se utiliza para identificar la probabilidad de aparición de un evento clínico, la recurrencia de la enfermedad o la progresión en pacientes con una enfermedad o afección médica de interés. Estos valores de pronóstico son especialmente importantes para predecir un resultado desfavorable en un individuo enfermo o la tendencia hacia un comportamiento en específico. Por otro lado, esta información resulta clave para tomar decisiones sobre la duración en unidades de cuidados respiratorios y el uso de recursos terapéuticos en pacientes que tengan mayor probabilidad hacia una evolución favorable.<sup>17</sup>

Ante la realidad mundial actual, cabe señalar que el COVID-19 se ha convertido en una gran amenaza sanitaria a nivel global, y con esto la búsqueda de su monitoreo clínico en la forma de presentación crítica de la enfermedad. Para comprender que biomarcadores son necesarios a considerar para evaluar el curso de una enfermedad inflamatoria sistémica, se debe comprender el mecanismo desencadenante de la inflamación. En el caso de la

infección por el SARS-CoV-2, el propio efecto citopático como producto del ciclo replicativo viral, induce una elevada tasa de muerte programada celular y con ello lesiones bioquímicas en las células y tejidos infectados del cuerpo.<sup>18</sup> Esta inflamación exuberante que se manifiesta como niveles elevados de citocinas, es comúnmente conocida como tormenta de citocinas, que a menudo conduce a condiciones críticas como el SDRA (síndrome de dificultad respiratoria aguda) y muerte debido a insuficiencia multiorgánica.<sup>19</sup> Adicional, algunos pacientes durante su estancia hospitalaria llegan a presentar coinfecciones de bacterias y hongos (*A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *A. flavus*, *C. glabrata* y *C. albicans*). En el caso de las infecciones mixtas graves, además de los factores de virulencia de los patógenos oportunistas, el estado inmunogénico de los pacientes también es uno de los factores importantes en los pacientes con COVID-19 que llegan a desarrollar estados hiperinflamatorios.<sup>20</sup> Es bien sabido que la temprana identificación etiológica y el inicio del tratamiento adecuado es un elemento clave para reducir la morbilidad y la mortalidad en los pacientes con infección sistémica como el COVID-19. Por lo tanto, los biomarcadores son valores confiables y prometedores en la determinación precisa de la evolución de una enfermedad.<sup>21</sup> Dado a la aparición emergente de esta nueva entidad viral, su rápida propagación, tasa de infección y letalidad; a la fecha no están definidas absolutamente unas pautas universales que sean aceptadas para la intervención farmacológica acertada de la enfermedad, y con esto el monitoreo.<sup>22,23</sup> Hasta el momento, solo la adecuada interpretación de las pruebas de laboratorio, y combinadas con la evaluación clínica han permitido ayudar a observar una evaluación rápida del estado general del paciente para guiar el enfoque terapéutico óptimo y el comportamiento a seguir de los pacientes con COVID-19.<sup>24</sup>

## OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

### General

Determinar la sensibilidad y especificidad de los biomarcadores inflamatorios más empleados como predictores de morbilidad y mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 atendidos en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA), entre los meses de diciembre del 2020 y mayo del 2021.

### Específicos

- 1.) Caracterizar las variables sociodemográficas, antecedentes patológicos, estancia hospitalaria y mortalidad de los pacientes hospitalizados con COVID19.
- 2.) Identificar la severidad clínica de infección con base en determinación del índice  $SpO_2/FiO_2$  en el primer contacto en los pacientes hospitalizados con COVID19.
- 3.) Determinar el comportamiento y clasificación de las concentraciones de los biomarcadores (Dímero D, Ferritina, LDH, Fibrinógeno, PCR, Procalcitonina, IL6) en sangre de los pacientes hospitalizados con COVID19.
- 4.) Establecer la relación del nivel de los biomarcadores de los pacientes hospitalizados con COVID19 con las variables sociodemográficas, estancia hospitalaria, mortalidad, índice  $SpO_2/FiO_2$  de primer contacto y antecedentes patológicos.
- 5.) Calcular los valores predictores de los biomarcadores de inflamación de acuerdo a la mortalidad.

## JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

En la actualidad es de gran utilidad conocer cómo se comportan los biomarcadores séricos en los estudios clínicos y de investigación, pues permiten dar un acercamiento hacia nuevas estrategias en el manejo clínico, ya que al conocer desde el comportamiento molecular en una enfermedad hasta las correlación clínica, existe la promesa de acertar y aplicar nuevos tratamientos conforme los biomarcadores se comporten en el transcurso de una patología, más si tiene múltiples indicadores inflamatorios. El poder caracterizar el comportamiento de los biomarcadores clínicos es un proceso continuo, y cada aporte según población, región geográfica y condiciones sanitarias ponen de manifiesto que se prueba de *novo* el valor de predicción de cada análisis en cada estudio, lo que brinda la oportunidad de revisar las complejas redes y circuitos de la fisiopatología humana.<sup>25</sup>

Es por esto, que se realiza la presente investigación. El IAHULA es una de las instituciones a nivel nacional que funge como centinela ante el cuidado de pacientes con síntomas respiratorios. Dada la emergencia sanitaria, y el número de pacientes que se han atendido en el IAHULA; junto a la disponibilidad de datos clínicos y bioquímicos, se estudia y caracteriza el comportamiento de los biomarcadores clínicos de los pacientes con presentación grave y crítica de la enfermedad, con el propósito de establecer valores de referencia, tendencia y comportamiento de la región Andina.

**CAPÍTULO 2**  
**MARCO TEÓRICO**

**ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN**

<i>Autor y año</i>	<i>Título de la investigación</i>	<i>Objetivo de la investigación</i>	<i>Tipo de estudio y N muestral</i>	<i>Resultados y conclusión</i>
Lagunas et al México, 2020. <sup>26</sup>	Hallazgos de laboratorio que predicen un mal pronóstico en pacientes diabéticos con COVID-19: un metanálisis	Evaluar aquellos hallazgos de laboratorio que predicen un mal pronóstico en pacientes diabéticos con COVID-19.	Revisión sistemática  303 de pacientes con COVID-19.	Los pacientes diabéticos COVID19 que presentaban mal pronóstico tenían niveles más altos de los parámetros inflamatorios, al mismo tiempo reducción significativa del número de linfocitos. Asimismo, los parámetros asociados a la coagulación y la actividad cardíaca se incrementaron en los pacientes que presentaron complicaciones o fallecieron.
Zeng et al; China, 2020. <sup>27</sup>	Asociación de marcadores inflamatorios con la gravedad de COVID-19:	Proporcionar una descripción general de la asociación de los marcadores	Revisión sistemática.  3962 pacientes con	Los pacientes con COVID19 en el grupo no grave tenían niveles más bajos de PCR (P <0,001), PCT (P

<i>Autor y año</i>	<i>Título de la investigación</i>	<i>Objetivo de la investigación</i>	<i>Tipo de estudio y N muestral</i>	<i>Resultados y conclusión</i>
	un metaanálisis	inflamatorios con la gravedad de COVID-19.	COVID-19.	<0,001), IL-6 (P <0,001), VSG (P =0,005) y ferritina sérica (P <0,001), en comparación con los del grupo grave. Además, los supervivientes tenían un nivel más bajo de IL-6 que los no supervivientes (P <0,001). Estos resultados fueron consistentes a través del análisis de la sensibilidad.
Huang et al; Indonesia, 2020. <sup>28</sup>	Proteína C reactiva, procalcitonina, dímero D y ferritina en la enfermedad grave por coronavirus-2019: un metanálisis	Investigar la asociación entre varios biomarcadores, incluida la proteína C reactiva (PCR) sérica, la procalcitonina (PCT), el dímero D y la ferritina sérica, y la gravedad de COVID-19.	Revisión sistemática.  5350 pacientes	La PCR $\geq 10$ mg/L tiene sensibilidad del 51% y especificidad del 88%. La PCT $\geq 0,5$ ng / ml tiene sensibilidad del 88% y especificidad del 68%. El dímero D $> 0,5$ mg/L tiene sensibilidad del 58% y especificidad del 69%. La PCT y el Dímero D elevados se asociaron con resultados

<i>Autor y año</i>	<i>Título de la investigación</i>	<i>Objetivo de la investigación</i>	<i>Tipo de estudio y N muestral</i>	<i>Resultados y conclusión</i>
				desfavorables/ deficientes.
Soraya et al; Indonesia, 2020. <sup>29</sup>	Parámetros de laboratorio cruciales en el diagnóstico y pronóstico de COVID-19: un metanálisis actualizado.	Determinar las diferencias entre los parámetros de laboratorio en (1) neumonía COVID-19 versus neumonía no COVID-19, y (2) casos de COVID-19 graves versus no graves.	Retrospectivo  33 estudios	26 estudios en el segundo análisis mostraron recuentos de linfocitos y trombocitos significativamente más bajos y leucocitos, neutrófilos, dímero D y PCR significativamente más altos en COVID-19 grave en comparación con COVID-19 no grave.
Ou et al; China, 2020. <sup>30</sup>	Factores de riesgo de casos graves con COVID-19: un metaanálisis.	Analizar sistemáticamente los factores de riesgo de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en pacientes con enfermedad grave.	Analítico.  5872 pacientes.	Los pacientes con enfermedad grave mostraron un recuento de plaquetas significativamente más bajo y un recuento de linfocitos bajo pero mayor proteína C reactiva, lactato deshidrogenasa, recuento de glóbulos blancos, procalcitonina, dímero D, alanina

<i>Autor y año</i>	<i>Título de la investigación</i>	<i>Objetivo de la investigación</i>	<i>Tipo de estudio y N muestral</i>	<i>Resultados y conclusión</i>
				aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y creatinina (Cr) . De manera similar, los pacientes que murieron mostraron glóbulos blancos, dímero D, ALT, AST y Cr significativamente más altos, pero un recuento de plaquetas y LDH similares a los de los pacientes que sobrevivieron.
Elshazli et al; Egipto, 2020. <sup>31</sup>	Valor diagnóstico y pronóstico de los marcadores hematológicos e inmunológicos en la infección por COVID-19: un metaanálisis de 6320 pacientes	Comprender el curso clínico de la infección y evaluar el desarrollo y la validación de biomarcadores en los casos de COVID-19.	Analítico.  6.320 pacientes con pruebas confirmatorias	Cohortes con niveles elevados de dímero D (OR = 3,97), tiempo de protrombina prolongado (TP) (OR=1,82), fibrinógeno (OR = 3.14), procalcitonina (OR = 4,76), la IL-6 (OR = 2,10) y la IL-10 (OR = 4,93) tuvieron mayores probabilidades de progresión a un fenotipo grave.

<i>Autor y año</i>	<i>Título de la investigación</i>	<i>Objetivo de la investigación</i>	<i>Tipo de estudio y N muestral</i>	<i>Resultados y conclusión</i>
				Asimismo, el ingreso en la UCI se asoció con niveles más altos de dímero D (OR = 4,19).
Kantri et al; Marruecos, 2021. <sup>32</sup>	Anomalías hematológicas y bioquímicas asociadas con formas graves de COVID-19: un estudio retrospectivo unicéntrico de Marruecos	Enriquecer la literatura mediante el análisis crítico de las características clínicas y biológicas de pacientes con COVID-19 pacientes de la región mediterránea del norte de África.	Retrospectivo  134 pacientes.	La presencia de anomalías estuvo fuertemente asociada con la progresión a enfermedad grave: glóbulos blancos (WBC), neutrófilos, linfocitos, proteína C reactiva (PCR), procalcitonina, dímero D, lactato deshidrogenasa (LDH), ferritina, creatinina, aspartato aminotransferasa (ASAT) y alanina aminotransferasa (ALAT) durante el ingreso la hospitalización.
Statsenko et al; Emiratos Arabes, 2021. <sup>33</sup>	Predicción de la gravedad de COVID-19 utilizando los hallazgos de	Identificar los biomarcadores predictivos de gravedad de COVID-19 y	Analítico correlacional.  560 pacientes.	El estudio mostró los siguientes puntos de corte de ingreso para los pacientes con COVID-19:

<i>Autor y año</i>	<i>Título de la investigación</i>	<i>Objetivo de la investigación</i>	<i>Tipo de estudio y N muestral</i>	<i>Resultados y conclusión</i>
	laboratorio al ingreso: valores informativos, umbrales y rendimiento del modelo	justificar sus valores umbral para la estratificación del riesgo de deterioro que requeriría su traslado a la unidad de cuidados intensivos (UCI).		recuento de linfocitos <2,59 / L, ALT 43 U/L, AST 32 U/L , Dímero D 0,7 mg/L, PCR 14,3 mg / L, LDH 246 U / L, troponina 0,037 ng / mL, ferritina 498 ng / mL y fibrinógeno 446 mg / dL.
Keski et al, Turquía, 2021. <sup>34</sup>	Parámetros hematológicos e inflamatorios para predecir el pronóstico en COVID-19.	Evaluar la capacidad predictiva de los parámetros hematológicos e inflamatorios para la mortalidad en pacientes con COVID-19	Retrospectivo 302 pacientes.	Los valores de proteína C reactiva, procalcitonina, dímero D y ferritina fueron significativamente más altos entre los pacientes fallecidos.

## BASES TEÓRICAS

### **Taxonomía**

Los *Orthocoronaviridae* son los agentes etiológicos del síndrome respiratorio agudo severo. En el mismo se encuentran el SARS – CoV1 y 2. Taxonómicamente en la familia *Coronaviridae* que incluyen genogrupos filogenéticamente similares de virus ARN monocatenario con una nucleocápside helicoidal y puntas en forma de corona en la superficie del virus de donde esta familia adquiere su nombre. Existen 4 géneros de coronavirus: 1. ***Alfacoronavirus***: anteriormente conocido como Coronavirus grupo 1 (CoV-1) con 12 subgéneros y 17 especies. 2. ***Betacoronavirus***: anteriormente conocido como Coronavirus grupo 2 (CoV-2) con 5 subgéneros y 11 especies. 3. ***Deltacoronavirus***: con 4 subgéneros y 7 especies. 4. ***Gammacoronavirus***: con 2 subgéneros y 2 especies.<sup>35</sup>

### **Morfología viral**

Los Coronavirus tienen forma esférica o irregular, con un diámetro aproximado de 125nm. El genoma está constituido por RNA de cadena sencilla, con polaridad positiva, y con una longitud aproximada de 30.000 ribonucleótidos.<sup>36</sup> El genoma del virus SARS-CoV-2 codifica 4 proteínas estructurales: la proteína S (spike protein), la proteína E (envelope), la proteína M (membrane) y la proteína N (nucleocapsid). La glucoproteína S es la responsable del proceso de entrada a las células del huésped. Dicha proteína contiene dos subunidades, S1, que se encarga de la adherencia y S2, responsable de la fusión. El receptor al cual se une la proteína S del virus es el de la enzima convertidora de angiotensina 2 humana (hACE2). EL genoma cuenta con un UTR 5', el cual tiene un gorro ocap, y un extremo UTR 3' con una cola depoli (A), que le permiten actuar como RNA mensajero (mRNA).<sup>37, 38</sup>

### **Mecanismo de transmisión**

Existen tres rutas principales de transmisión del COVID-19: 1) transmisión por gotitas, 2) transmisión por contacto y 3) transmisión por aerosoles. La transmisión de gotitas ocurre cuando las gotitas respiratorias (como se producen cuando una persona infectada tose o estornuda) son ingeridas o inhaladas por personas cercanas a distancias de hasta 2 metros; la transmisión por contacto puede ocurrir cuando un sujeto toca una superficie u objeto contaminado con el virus y posteriormente se toca la boca, la nariz o los ojos; y la

transmisión por aerosoles puede ocurrir cuando las gotitas respiratorias se mezclan con el aire, formando aerosoles y pueden causar infección cuando se inhalan altas dosis de aerosoles en los pulmones en un ambiente relativamente cerrado.<sup>39</sup>

Además de estas tres rutas, un estudio también indicó que el sistema digestivo es una posible ruta de transmisión de la infección por COVID-19. Dado que los pacientes presentaban molestias abdominales y síntomas de diarrea, los investigadores analizaron cuatro conjuntos de datos con transcriptomas unicelulares del sistema digestivo y encontraron que la ECA2 se expresaba en gran medida en los enterocitos absorbentes del íleon y el colon.<sup>40</sup>

### **Periodo de incubación**

El período de incubación habitual para el SARS-CoV-2 es de 4 a 6 días tras la exposición, con un rango que suele oscilar entre 1 y 14 días, tiempo utilizado habitualmente como margen de seguridad en las cuarentenas. Sin embargo, se han publicado casos con transmisión del virus hasta después de 30 días tras el contagio en sujetos asintomáticos.<sup>41</sup>

### **Distribución por edad y sexo**

Aunque puede afectar a todos los grupos de edad, la mediana de edad de los pacientes está comprendida entre 47 y 56 años, con un predominio de varones. Se han descrito pocos casos en niños, casi todos con pocos síntomas y buen pronóstico.<sup>42</sup>

### **Factores de riesgo**

Se consideran factores de riesgo para desarrollar enfermedad severa por COVID-19: personas de 60 o más años, hombres, personal sanitario, personas con ciertas comorbilidades que aumentan el riesgo de contraer una enfermedad grave a causa del virus, siendo estas el cáncer, enfermedad renal crónica, EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), afecciones cardíacas, como insuficiencia cardíaca, enfermedad de las arterias coronarias o cardiomiopatías, estado inmunodeprimido (sistema inmunológico debilitado) por trasplante de órganos sólidos, obesidad (índice de masa corporal [IMC] de 30 kg / m<sup>2</sup> o más, pero <40 kg / m<sup>2</sup>), obesidad severa (IMC  $\geq$  40 kg / m<sup>2</sup>), embarazo, anemia drepanocítica, hábito de fumar, diabetes mellitus tipo 2.

También se consideran otras condiciones patológicas de riesgo el asma (moderada a grave), la ECV (afecta los vasos sanguíneos y el suministro de sangre al cerebro), la fibrosis quística, la hipertensión o presión arterial alta, el estado inmunodeprimido por trasplante de

sangre o médula ósea, inmunodeficiencias, VIH, uso de corticosteroides o uso de otros medicamentos que debilitan el sistema inmunológico, las condiciones neurológicas, como la demencia, enfermedades del hígado, el sobrepeso ( $IMC > 25 \text{ kg / m}^2$ , pero  $<30 \text{ kg / m}^2$ ), la fibrosis pulmonar (tener tejidos pulmonares dañados o con cicatrices), la talasemia (un tipo de trastorno sanguíneo) y la diabetes mellitus tipo 1.<sup>43</sup>

### **Fisiopatología**

La patogénesis de COVID-19 comienza cuando el virus, por medio de la glicoproteína S, se adhiere al receptor celular hACE2, El SARS-CoV-2 penetra en la célula empleando como receptor a la enzima convertidora de angiotensina 2, una exopeptidasa de membrana presente en el riñón, los pulmones y el corazón. Luego se fusiona con la membrana de la célula epitelial respiratoria, ingresando a la misma por endocitosis. Al ingresar al citoplasma de la célula, empieza su proceso de replicación, que termina cuando los viriones pueden liberarse por citólisis. Desde el primer contacto, se desencadena una respuesta inmune.<sup>44, 45</sup>

Se activa el sistema inmune innato generando una respuesta excesiva que podría estar relacionada con una mayor lesión pulmonar y peor evolución clínica. Las observaciones clínicas apuntan a que, cuando la respuesta inmunitaria no es capaz de controlar eficazmente el virus, como en personas mayores con un sistema inmune debilitado, el virus se propagaría de forma más eficaz produciendo daño tisular pulmonar, lo que activaría a los macrófagos y granulocitos y conduciría a la liberación masiva de citoquinas proinflamatorias.<sup>45</sup>

Se activa la vía inmunitaria por medio de la activación de linfocitos T helper (Th) CD4+ y CD8+ aberrantes (con mayor expresión de marcadores inflamatorios, comparados con controles sanos), lo que conlleva a una respuesta inflamatoria. Esta hiperactivación sin embargo resulta insuficiente para controlar la infección y conduce a una depleción linfocitaria que se asocia a un mayor daño tisular, que es observable clínicamente en pacientes graves que presentan linfopenia e hiperferritinemia.<sup>46</sup>

Esta hiperactivación se ha denominado síndrome de liberación de citoquinas (CRS, por sus siglas en inglés), que estaría asociada al síndrome de insuficiencia respiratoria aguda o Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto (SDRA) que se ha descrito como la principal causa de mortalidad por COVID-19. El CRS se produce cuando se activan grandes

cantidades de leucocitos (neutrófilos, macrófagos y mastocitos) y liberan grandes cantidades de citoquinas proinflamatorias.<sup>47</sup>

Las principales citoquinas implicadas en la patogénesis del CRS incluyen la interleuquina (IL)-6, la IL-10, el interferón (IFN), la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1) y el factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF); otras citoquinas como el factor de necrosis tumoral (TNF), IL-1, IL-2 e IL-2-receptor. Se ha observado una mayor concentración plasmática de varias citoquinas (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL2, IL-2R, IL7, IL10, GSCF, IP10, MCP1 MIP1A, TNF $\alpha$ , etc.), fundamentalmente en pacientes con cuadros más graves.<sup>48</sup>

La activación excesiva del sistema inmune innato que causa tormentas de citoquinas ocasiona daño del sistema microvascular y activa el sistema de coagulación e inhibición de la fibrinólisis. La coagulación intravascular diseminada (CID) conduce a trastornos generalizados de la microcirculación que contribuyen a la situación de fallo multiorgánico.<sup>54</sup> Lo que produce niveles altos de dímero D y fibrinógeno sirviendo como marcador de la gravedad de la enfermedad. Estos hallazgos apoyan la teoría del desarrollo de una coagulopatía de consumo en infecciones por SARS-CoV-2, y que cuando estas ocurren empeora el pronóstico la inflamación en el pulmón junto con la hipoxia en los casos con neumonía, causa agregación plaquetaria y trombosis, con consumo de las plaquetas, favoreciendo a el estado de hipercoagulabilidad que se observa en los casos de COVID-19.<sup>49</sup>

### **Presentación clínica**

Los síntomas asociados a la COVID-19 son muy variados. En el informe de la misión de la OMS en China se describen los síntomas y signos más frecuentes 55.924 casos confirmados por laboratorio, que incluyen: fiebre (87,9%), tos seca (67,7%), astenia (38,1%), expectoración (33,4%), disnea (18,6 %), dolor de garganta (13,9%), cefalea (13,6%), mialgia o artralgia (14,8%), escalofríos (11,4%), náuseas o vómitos (5 %), congestión nasal (4,8%), diarrea (3,7%), hemoptisis (0,9%) y congestión conjuntival (0,8%).<sup>50</sup>

Según la “Guía de Diagnóstico y Tratamiento de COVID-19 (versión 7.0)” de la Comisión de Salud de la República Popular China, hay cuatro estadios para COVID19, descritos como sigue:

(a) **Enfermedad Leve:** con síntomas clínicos leves, sin signos de neumonía en imágenes radiológicas de tórax.

(b) **Enfermedad Moderada:** fiebre y síntomas respiratorios, con hallazgos radiológicos de neumonía.

(c) **Enfermedad Severa:** con presencia de 1 de los siguientes criterios: (1) disnea, frecuencia respiratoria  $\geq 30$  veces/min; (2) saturación de oxígeno  $\leq 93\%$  en reposo; (3)  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300\text{mmHg}$ . Pacientes con significativa progresión radiológica de infiltrados pulmonares,  $>50\%$  dentro de 24-48 horas.

(d) **Enfermedad Crítica:** con ocurrencia de uno de los siguientes: (1) Falla respiratoria requiriendo ventilación mecánica; (2) Choque; (3) Complicaciones con falla de órganos requiriendo monitoreo y tratamiento en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).<sup>50</sup>

#### **Criterios para diagnóstico de Síndrome de Distres Respiratorio Agudo (estimación de índice PAFI)**

Se establece índice SAFI como la relación de la  $\text{SpO}_2 / \text{FiO}_2$ , y de primer contacto como el momento de atención inicial en la institución de salud sin el uso de algún soporte ventilatorio, es decir, bajo  $\text{FiO}_2$  ambiente, estimando riesgo leve valores entre 310 a 460, moderado entre 160- 310 y severo  $<160$ .<sup>51</sup>

#### **Pruebas hematológicas y bioquímicas**

Con respecto a los exámenes de laboratorio: En la etapa inicial de la enfermedad, se puede demostrar un recuento total de glóbulos blancos normal o disminuido y un recuento de linfocitos disminuido. Curiosamente, la linfopenia parece ser un factor pronóstico negativo. Se pueden detectar valores elevados de enzimas hepáticas, lactato deshidrogenasa (LDH), enzimas musculares y proteína C reactiva. A menos que haya una superposición de bacterias, se encuentra un valor de procalcitonina normal.<sup>52</sup>

La relación elevada de neutrófilos a linfocitos (RNL) y la relación RNL derivada [recuento de neutrófilos dividido por el resultado del recuento de leucocitos menos el recuento de neutrófilos] y la relación plaquetas/linfocitos pueden estar aumentados debido a la tormenta de citoquinas. La corrección de estos índices es expresión de una tendencia favorable. También el Dímero D se encuentra aumentado. En pacientes críticos, el valor del dímero D aumenta, los linfocitos sanguíneos disminuyen de manera persistente y se encuentran

alteraciones de laboratorio del desequilibrio multiorgánico (amilasa alta, trastornos de la coagulación, etc.).<sup>52</sup>

En relación a la PCT, recientemente, varios estudios informaron que su elevación se asocia positivamente con la gravedad de COVID-19. Se ha encontrado que los resultados de niveles medios de PCT en suero eran aproximadamente cuatro veces más altos en pacientes graves que en pacientes moderados y aproximadamente ocho veces más altos en pacientes críticos que en pacientes moderados. Los niveles de PCT parecen depender de la gravedad de la enfermedad y pueden estar asociados con la coinfección bacteriana, ya que la tasa de coinfección fue cercana a la tasa de niveles elevados de PCT en pacientes con severidad moderada de la enfermedad (~ 10%).<sup>53</sup>

Con respecto a la PCR sérica, se ha encontrado este valor como un marcador importante que cambia significativamente en pacientes graves con COVID-19. La PCR es un tipo de proteína producida por el hígado que sirve como marcador temprano de infección e inflamación. Se ha reportado que hay un aumento significativo de la PCR con niveles en promedio de 20 a 50 mg/dL en pacientes con COVID-19. Del mismo modo, se ha reportado niveles elevados de PCR hasta en un 86% en pacientes con COVID-19 grave y que los pacientes con cursos de enfermedad graves tenían un nivel mucho más elevado de PCR que los pacientes leves o no graves.<sup>54</sup>

La ferritina sérica también ha sido objeto de estudio por estar previamente relacionada su aumento en enfermedades virales como el dengue. Con base en estas observaciones, se ha sugerido que el comportamiento de la hiperferritinemia en los pacientes afectados por COVID-19 debe estandarizarse en diferentes regiones geográficas. No obstante, el monitoreo longitudinal de la ferritina durante la hospitalización puede ayudar a identificar pacientes graves y predecir la progresión del COVID-19 hacia un peor pronóstico clínico.<sup>55</sup>

Entre tanto, un grupo de pacientes que presentaban una infección grave al ingreso con una alta mortalidad se ha ido demostrado que la función de coagulación era anormal, y con ello el dímero D elevado. Este evento se demostró más frecuente en pacientes con desenlace fatal en la infección por COVID-19. La respuesta fisiológica se centra en la disolución de los coágulos sanguíneos ricos en fibrina, lo que explica por qué aumentan los dímeros D. Estudios recientes que documentan los cambios de laboratorio de pacientes con COVID-19 confirmado han señalado que el dímero D elevado podría estar asociado con la progresión

de la enfermedad (COVID-19). Se informó que el nivel de dímero D en pacientes con COVID-19 ingresados en la UCI aumentó significativamente.<sup>56</sup> En cuanto al fibrinógeno, se ha visto su utilidad en diferenciar coagulopatía por COVID-19 vs coagulación intravascular diseminada aguda típica, en la que el fibrinógeno se ve disminuido. En cambio, en pacientes con COVID-19 el fibrinógeno se encuentra notablemente elevado, probablemente como reactante de fase aguda. La elevación del fibrinógeno también se ha asociado con hipercoagulabilidad y resistencia a la heparina.<sup>57</sup>

### **Procalcitonina**

La procalcitonina, molécula precursora de la calcitonina, es un péptido de 116 aminoácidos sin actividad hormonal reconocida, producido fundamentalmente por las células C de la glándula tiroides; generalmente se escinde en calcitonina, catacalcina y un residuo N-terminal. En condiciones normales, la procalcitonina no se libera a la circulación, pero en infecciones graves su concentración aumenta en demasía. Su función todavía no está clara, algunas fuentes la consideran un amplificador de la cascada proinflamatoria, mientras otras mencionan que hipotéticamente juega un papel en el metabolismo del calcio, la cascada de citocinas y la modulación de la síntesis de óxido nítrico. En condiciones normales, los valores circulantes de procalcitonina son indetectables o muy bajos, por lo general < 0.15 ng/mL, pero en infecciones bacterianas, las concentraciones pueden aumentar más de 100,000 veces.<sup>58</sup>

La producción de procalcitonina es inducida durante la inflamación y aumenta con toxinas y mediadores proinflamatorios, como TNF- $\alpha$ , interleucina 1b (IL-1b), interleucina 2 (IL-2) e IL-6, mientras que sus cantidades disminuyen a medida que estas sustancias descienden durante la recuperación de una infección. Las concentraciones de procalcitonina aumentan de 2-4 horas, llegan al punto máximo a las 6 horas y forman una meseta hasta por 24 horas; la procalcitonina tiene vida media de 24-35 horas. Las concentraciones plasmáticas iguales o superiores a 0.5 ng/mL deben interpretarse como anormales, porque estos valores pueden alcanzarse en infecciones localizadas, mientras que en estados de sepsis las concentraciones son iguales o mayores a 10 ng/mL.<sup>58</sup>

### **Proteína C reactiva**

La proteína C-reativa es sintetizada por los hepatocitos, es estimulada por citoquinas en respuesta a infección o inflamación tisular, particularmente IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$ . Los niveles

en individuos sanos son normalmente menos de 10 mg/L; sin embargo, en estados de enfermedad, este nivel aumenta en las primeras 6 a 8 h y puede alcanzar valores que superan las 30 veces su valor normal después de aproximadamente 48 h. La PCR puede activar el complemento a través de la vía clásica, tiene capacidad de modular la función de las células fagocíticas, estas propiedades sugieren que tiene un papel en la opsonización de agentes infecciosos y células dañadas. Los niveles de PCR disminuyen rápidamente tras la resolución de la inflamación, con una semivida de eliminación estimada en 4-9 h. La PCR aumenta más rápidamente, generando picos más temprano ante un proceso inflamatorio, así también, tras la resolución de los estímulos inflamatorios retorna a niveles normales de manera más temprana. En otro aspecto de clara ventaja, la PCR no se ve afectada por anemia, policitemia, niveles de proteína, forma de glóbulos rojos, sexo y edad del paciente.<sup>59</sup>

Normalmente las concentraciones séricas de PCR son inferiores a 10 mg / L. No hay diferencias en las concentraciones medias entre hombres y mujeres, aunque se encuentran niveles ligeramente más altos al final del embarazo. En general se acepta que la inflamación leve y las infecciones virales causan la elevación de PCR en un rango de 10-40 mg / L mientras que la inflamación activa y la infección bacteriana producen niveles de 40-200 mg / L. Los niveles superiores a 200 mg / L se encuentran en infecciones bacterianas graves y quemaduras. Un valor superior a 100 mg / L es más probable que se asocie con una infección bacteriana, aunque las infecciones virales han causado niveles de PCR también altos.<sup>59</sup>

### **Ferritina**

La ferritina es una proteína de almacenamiento tisular de hierro con un peso molecular superior a 440,000 Dalton. Se compone de una capa proteica (apoferritina), constituida por 24 subunidades, y un núcleo férrico con aproximadamente 2,500 iones de hierro, en las isoformas básicas. Su estructura se caracteriza por dos subunidades distintas, la subunidad ácida del tipo H (heavy) y la ligeramente básica del tipo L (light). Las últimas son causales del depósito de hierro a largo plazo y aparecen principalmente en el hígado, el bazo y la médula ósea. La ferritina, además de fijar y almacenar el hierro de una forma biológicamente disponible para procesos celulares vitales, protege a las proteínas, lípidos y al ADN de la toxicidad de este elemento metálico. La ferritina también juega un papel

importante en otras condiciones como la inflamatoria, neurodegenerativa y en enfermedades malignas.<sup>60</sup>

Los valores normales de ferritina dependen de diversos factores, como el género, la edad y la raza. La ferritina tiende a presentar una concentración más elevada en varones, en raza negra, y se incrementa con la edad. No obstante, suelen aceptarse como valores normales entre 30 y 300 mg/L en hombres y entre 15 y 200 mg/L en mujeres. La hiperferritinemia se asocia con varias condiciones inflamatorias, tales como sepsis, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), el síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO), síndrome de activación de macrófagos, entre otros. Por lo tanto, la ferritina es considerada un reactante de fase aguda, que se define como proteínas que, en presencia de inflamación, elevan su concentración en sangre 25% como mínimo. En los pacientes críticos, la hiperferritinemia se asocia con la gravedad de la enfermedad subyacente. Los niveles demasiado altos de ferritina ( $> 3,000$  ng/mL) se asocian con mayor mortalidad de una manera exponencial.<sup>60</sup>

### **Fibrinógeno**

El fibrinógeno tiene un papel preponderante en la hemostasia primaria y secundaria. Al mismo tiempo, interviene en los mecanismos celulares que se oponen al proceso de infección por organismos patógenos, participa en procesos de reparación de los vasos y neoplasias. Por otra parte, se le considera factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular. El fibrinógeno es una glucoproteína con propiedades globulares y de proteínas fibrosas. Se sintetiza en el hígado a razón de 1.7-5.0 g/día. Se le encuentra en plasma en concentraciones relativamente altas (2.5-3.0 mg/mL) con respecto a otros factores de la coagulación. Representa aproximadamente el 2.0% de las proteínas plasmáticas e incluso se le encuentra en los gránulos  $\alpha$  de las plaquetas. Su síntesis obedece a procesos inflamatorios, donde la acción de la IL-6 tiene efecto sobre los tres genes que codifican para su síntesis. Contiene dos dominios D formados cada uno por tres cadenas polipeptídicas denominadas  $A\alpha$ ,  $B\beta$  y  $\gamma$ , unidas en su fracción N-terminal al dominio E por 5 puentes disulfuro. Durante la formación de la red de fibrina (Fbn), la trombina reconoce en la elongación terminal de la cadena  $A\alpha$  el sitio de escisión, donde separa los fibrinopéptidos A y origina los sitios de polimerización EA; una región semejante se encuentra en la porción de la cadena  $\beta$ ; cada sitio EA se asocia a un sitio de unión

complementario en el dominio D de un monómero vecino (Da), formando la estructura EA:Da, a partir de la que se alinean y sobrepone arreglos de dominios para formar cadenas de polímeros de fibrina en paralelo y transversal cuando coinciden tres dominios D. Los fibrinopéptidos B se liberan más tarde y generan sitios EB que a su vez se unen a sitios Db. Las uniones cruzadas covalentes se forman entre las cadenas  $\gamma$  de dos dominios D alineados durante la polimerización y provenientes de diferentes monómeros gracias al fXIII activado por la trombina.<sup>61</sup>

### **Lactato deshidrogenasa**

Las enzimas generadas durante el metabolismo celular pueden modificar sus concentraciones frente a diversos fenómenos fisiopatológicos, siendo así válida su cuantificación en suero para precisar ciertos diagnósticos. Entre las más conocidas tenemos a la deshidrogenasa láctica (HDL), proteína enzimática que actúa sobre piruvatos y lactatos con una interconversión del dinucleótido de adenina-nicotinamida (DAN), así como de su forma reducida: DANH. Normalmente, hay cinco isoenzimas de la deshidrogenasa láctica presentes en células vivas y conformadas por la combinación entre polipéptidos-M y polipéptidos H. El incremento de la DHL refleja varios fenómenos tales como: actividad osteoblástica, hemólisis, daño y necrosis celular, proliferación neoplástica. El valor promedio normal en adultos es de 50 - 150 U/L (0.82 - 2.66  $\mu$ kat/L). Esta enzima ha sido cuantificada desde hace más de cuarenta años y su aplicación clínica fue gradual, conforme se observaron diferencias en sus valores en suero en diversos padecimientos agudos y crónicos.<sup>62</sup>

### **Dímero D**

El dímero-D (DD) es el principal producto de la degradación de la fibrina por la plasmina y es generado en el paso final de la formación de trombos. Los valores de DD plasmáticos, por lo tanto, son un índice de activación de fibrina en la circulación. Se han demostrado niveles circulantes elevados de DD en casos, condiciones clínicas que pueden cursar con trombosis y fibrinólisis, tales como tromboembolismo venoso agudo, embarazo, traumatismo, neoplasias, sepsis, coagulación intravascular diseminada y eventos coronarios agudos. El DD está formado por dos monómeros adyacentes unidos por un enlace de cadena cruzada. Bajo condiciones fisiológicas, se trata de un complejo no covalente con el dominio E de una unidad de fibrina de un filamento adyacente del complejo DD/E. Es

formado por la acción secuencial de tres enzimas: trombina, Factor XIIIa y plasmina. Primero, la trombina escinde al fibrinógeno produciendo monómeros de fibrina. Segundo, la trombina activa al factor XIII, catalizando la formación de enlaces covalentes entre los dominios D en la fibrina polimerizada. Tercero, la trombina fragmenta al plasminógeno generando la plasmina, la cual escinde las uniones cruzadas de la fibrina, liberando productos de la degradación de la fibrina y exhibiendo el antígeno del DD. El antígeno del DD puede existir tanto sobre los productos de la degradación de la fibrina derivados de la fibrina soluble, antes de la incorporación de un gel de fibrina, como sobre la fibrina trezada que forma el coágulo degradado por la plasmina.

Las pruebas comerciales modernas de DD usan anticuerpos monoclonales que detectan un epítipo presente en el factor XIIIa-fragmento dominio D de la fibrina entrecruzada, pero no en productos de la degradación del fibrinógeno o de la fibrina no entrecruzada. Un análisis cuantitativo de látex el cual alcanza una sensibilidad de >95% para la detección de enfermedad tromboembólica tiene un valor de corte de 500 mg/L. Un DD > 5,000 ng/mL se presenta en aproximadamente uno de cada 5 pacientes y se asocia con un riesgo 2.9 veces mayor de mortalidad global.<sup>63</sup>

### **Interleucina 6**

La IL-6 es producida por diversos tipos celulares: monocitos, macrófagos, linfocitos T y B, fibroblastos, células endoteliales, sinoviocitos, células de la glía, adipocitos y células epiteliales intestinales, entre otras. Los principales estímulos para su síntesis y liberación son las infecciones por ciertos microorganismos, particularmente virus y bacterias (lipopolisacárido bacteriano) y la acción de otras citocinas, como la IL-1, TNF- $\alpha$  y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas. A diferencia de la IL-1 y el TNF- $\alpha$ , que poseen acciones proinflamatorias, los efectos de la IL-6 en la inmunidad dependen del contexto y de su concentración local, así como de la presencia o ausencia de otras proteínas reguladoras que actúan en la vía de transducción de señales, o de la concentración de su receptor soluble. Los niveles altos de IL-6 son: >40 pg/ml en adultos.<sup>64</sup>

## CAPÍTULO 3 MARCO METODOLÓGICO

### TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO

Es un estudio de tipo analítico, diseño no experimental, de corte transversal.

### VARIABLES DE LA INVESTIGACIÓN

**-Demográficas:** Edad, sexo.

**-Explicativas:** Antecedentes patológicos y comorbilidades (Hipertensión Arterial, Diabetes Mellitus, Obesidad), estancia hospitalaria, clasificación clínica de la enfermedad: leve, modera, severa y complicada, saturación de oxígeno al ingreso.

**-Independiente:**

-Biomarcadores: Ferritina, Fibrinógeno, Dímero D, Procalcitonina, LDH, PCR e IL6

**-Dependiente:**

-Desenlace de la enfermedad: Alta médica o muerte.

**-Intervinientes:**

-Cuadro prodrómico (inicio de sintomatología)

-Momento en el que acudió al hospital.

### POBLACIÓN Y MUESTRA

**Población:** Pacientes atendidos en el IAHULA por COVID-19.

**Muestra:** Los pacientes atendidos en el IAHULA por COVID-19, entre diciembre del 2020 hasta mayo del 2021 (n=347), que cumplieron con los siguientes criterios de

**Inclusión:**

- 1) Historias de pacientes con criterios clínicos y/o confirmatorios de laboratorio (PDR y/o PCR-RT) de COVID 19.
- 2) Historias clínicas de pacientes sin distinción de sexo, mayores de 18 años.

- 3) Historias clínicas de pacientes con valores de biomarcadores inflamatorios en sus historias clínicas.

**Exclusión:**

- 1) Historias clínicas de pacientes pediátricos.
- 2) Historia clínica de aquellos pacientes cuya sintomatología fue dudosa de COVID 19 en ausencia de síntomas respiratorios; o de algunas enfermedades sistémicas infecciosas.
- 3) Historias clínicas de pacientes que cuenten con otras pruebas séricas que no sean las estudiadas y cuyo porcentaje sea poco frecuente en la solicitud de la historia médica.

## **TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

La técnica que se utilizó fue el registro por medio de la historia clínica. El instrumento fue una ficha de recolección de datos (Anexo 1) que considera las variables de estudio, como son datos sociodemográficos, paraclínicos y clínicos de los pacientes incluidos en el estudio. Los datos clínicos incluyen estancia hospitalaria, coinfección probable, desenlace clínico favorable definido como alta clínica o clínico fatal definido como muerte. Entre los datos paraclínicos se tomaron los valores cuantitativos de los biomarcadores de gravedad tales como interleucina 6 (IL6), dímero D, ferritina, PCR, LDH, procalcitonina y fibrinógeno. Todos los datos de importancia se recogieron en el instrumento diseñado para tal fin.

## **PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

-Solicitud al Departamento de Registros y Estadística de Salud del IAHULA para la búsqueda de las historias clínicas relacionadas con la COVID-19, entre diciembre del 2020 hasta mayo del 2021.

-Llenado de la ficha de recolección de datos en el Departamento de Registros y Estadística de Salud del IAHULA.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Los datos fueron procesados en los programas SPSS para Windows versión 25 y Microsoft Excel 2019. Para la descripción de las variables cualitativas se realizaron tablas de frecuencia y porcentaje, además a las variables cuantitativas se les calculó medidas de tendencia central (media y mediana) y de dispersión (desviación estándar, error estándar). Inferencialmente se realizaron contrastes de hipótesis considerando significancia estadística con un valor de  $p < 0,05$ , además de la naturaleza de los datos. Se utilizó la prueba no paramétrica de Chi-cuadrado. Para determinar la sensibilidad de cada biomarcador se analizaron el área bajo la curva ROC con el 95% IC.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

En vista de que la actual condición sanitaria exige el mínimo contacto con la población vulnerable, este trabajo no cumplirá con los criterios para establecer un componente ético. El trabajo de investigación busco la recolección y el análisis de la data registrada en las historias clínicas de los pacientes sin necesidad de procedimientos adicionales (tales como toma de muestras clínicas, entre otros) lo que garantiza el manejo tanto del anonimato como de la de identificación de los pacientes, por ello no se requirió el procedimiento del consentimiento informado de acuerdo a las regulaciones y políticas especiales del comité ético ante la pandemia del COVID-19.

## **CAPÍTULO 4**

### **ANÁLISIS DE RESULTADOS**

#### **RESULTADOS**

La muestra del estudio fue de 347 pacientes, el promedio de edad fue de 60,63 años con una variación promedio de 14,293 años, se categorizo por grupos de edades de 10 en 10 años obteniendo 8 categorías y siendo los grupos etarios más afectados los de 59 a 68 años (26,8%) seguido de los de 69 a 78 años (23,6%). Se observa que el 57,1% (n=198) de los sujetos fueron de sexo masculino. Además, se muestra que el 36,9% de los sujetos indicaron como antecedente HTA, el 14,4% DM tipo 2 y el 4,9% obesidad (Tabla 1).

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

**Tabla 1.** Variables sociodemográficas (edad, sexo) y antecedentes patológicos de los sujetos de la muestra. IAHULA, diciembre del 2020 a mayo del 2021.

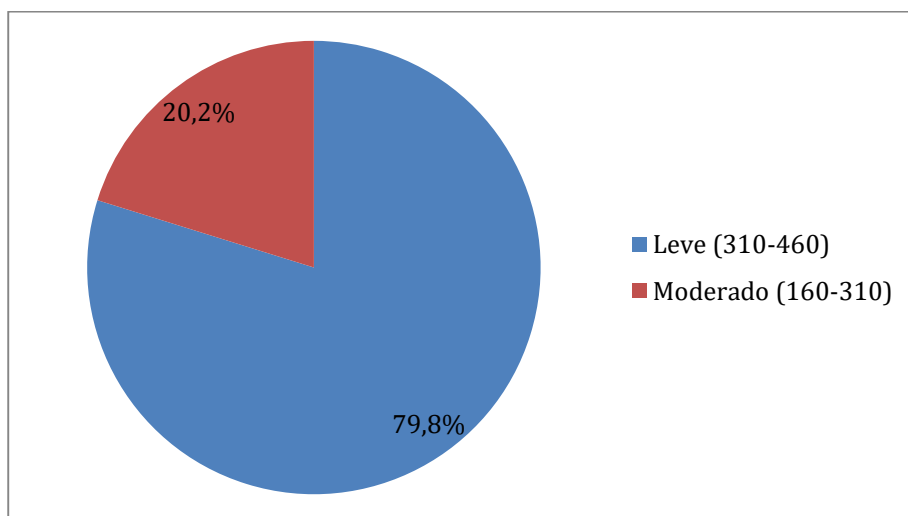
<b>Muestra (n=347)</b>		
<b>Edad</b>	<b>Valor</b>	
Media	60,63	
Mínimo	18	
Máximo	93	
<b>Grupo de Edad (años)</b>	<b>N° (347)</b>	<b>% (100,0)</b>
De 18 a 28	8	2,3
De 29 a 38	16	4,6
De 39 a 48	48	13,8
De 49 a 58	68	16,7
De 59 a 68	93	26,8
De 69 a 78	82	23,6
De 79 a 89	30	8,6
90 o más	2	0,6
<b>Sexo</b>		
Masculino	198	57,1
<b>Antecedentes</b>	<b>Si</b>	<b>No</b>
	<b>N° (%)</b>	<b>N° (%)</b>
HTA	128 (36,9)	219 (63,1)
DM tipo 2	50 (14,4)	297 (85,6)
Obesidad	17 (4,9)	330 (95,1)
Patología Endocrina (Hipotiroidismo, Hipertiroidismo)	24 (6,9)	323 (93,1)
Patología Pulmonar Crónica (Asma, EPOC, EPID, TBC)	15 (4,3)	332 (95,7)
Patología Reumatoide (AR, Psoriasis, LES, Osteoporosis)	14 (4,0)	333 (96,0)
Patología Cardiovascular (FA, ICC, Coronariopatía)	12 (3,5)	335 (96,5)
Patología Oncológica (Aplasia Medular, Cáncer)	4 (1,2)	343 (98,8)

La estancia hospitalaria estuvo de 0 a 64 días, el promedio fue de 8,76 días, con una desviación típica de 7,551 días. Además, se describe que el mayor porcentaje de hospitalización fue de 0 a 5 días (39,5%) seguido de 6 a 10 días (31,7%). Finalmente, la mortalidad fue de 46,4% (Tabla 2).

**Tabla 2.** Estancia hospitalaria, días de hospitalización y mortalidad de los sujetos con COVID-19. IAHULA, diciembre del 2020 a mayo del 2021.

<b>Estancia hospitalaria (n=347)</b>		Valor
Media		8,76
Mínimo		0
Máximo		64
<b>Días de hospitalización</b>		
	N° (347)	% (100,0)
0 a 5	137	39,5
6 a 10	110	31,7
11 a 15	51	14,7
16 a 20	25	7,2
21 a 25	15	4,3
26 a 30	5	1,4
>30	4	1,1
<b>Mortalidad</b>		
Si	161	46,4

En el Gráfico 1 se observa que 20,2% (n=70) de los sujetos hospitalizados presentaron un índice SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> de primer contacto moderado y 79,8% (n=277) leve.



**Gráfico 1.** Severidad clínica según índice clínico SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>. IAHULA, diciembre del 2020 a mayo del 2021.

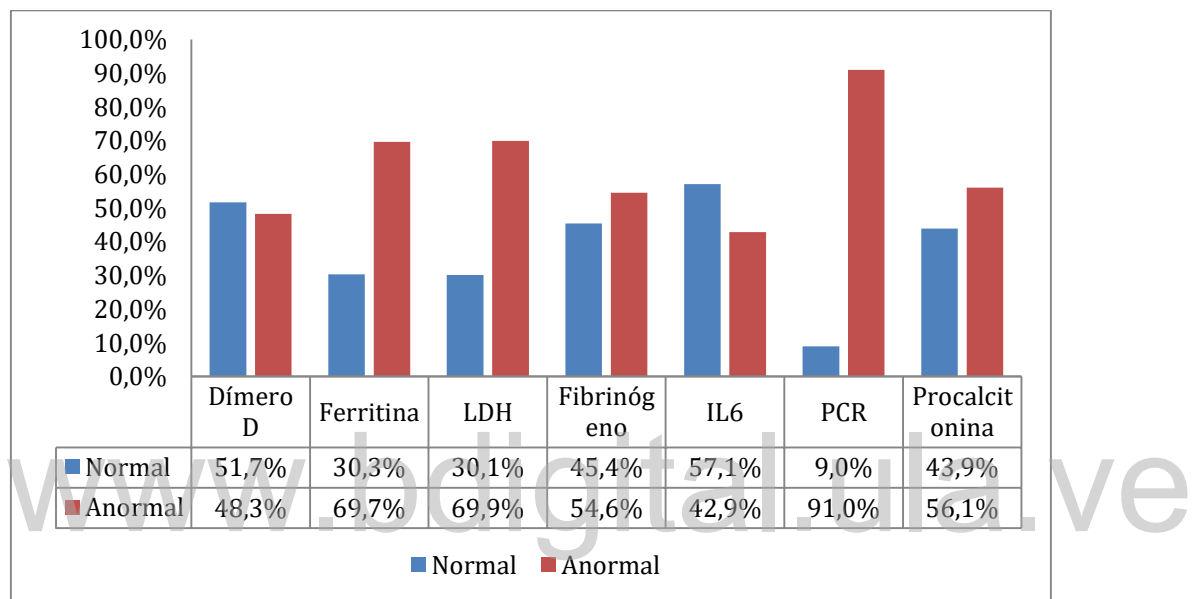
En la Tabla 3 se muestra que la media y desviación típica del dímero D de los sujetos fue de 1056,07 ± 3853,60 (ug/l), Ferritina media y desviación estándar de 454,81 ± 542,61 (ng/ml), LDH media y desviación estándar de 461,60 ± 259,28 u/l, Fibrinógeno media y desviación estándar de 403,69 ± 525,85 (mg%), IL6 media y desviación estándar de 4,3874 ± 1,09965 (pg/ml), PCR 254,0137 ± 396,00818 (mg/dl), Procalcitonina 1,8707 ± 6,69091 (ng/ml).

**Tabla 3.** Biomarcadores (Dímero D, Ferritina, LDH, Fibrinógeno, IL6, PCR, Procalcitonina). IAHULA, diciembre del 2020 a mayo del 2021.

	Dímero D	Ferritina	LDH	Fibrinógeno	IL6	PCR	Procalci tonina
				no			
<b>N Válidos</b>	302	296	276	216	35	211	296
<b>Media</b>	1056,07	454,81	461,60	403,69	4,3874	254,01	1,87
<b>DE</b>	3853,60	542,61	259,28	525,85	1,09965	396,01	6,69
<b>Mínimo</b>	14,70	8,00	4,20	75,00	1,11	,30	,00
<b>Máximo</b>	64000,00	3825,00	1665,00	7644,00	6,24	1920,00	106,20

En el Gráfico 2 se observa la distribución de los biomarcadores según los valores referenciales, obteniendo valores anormales de la siguiente forma: Dímero D (48,3%), Ferritina (69,7%), LDH (69,9%), Fibrinógeno (54,6%), IL6 (42,9%), PCR (91%), Procalcitonina (56,1%).

**Gráfico 2.** Biomarcadores según los valores de referencias normalizados. IAHULA, diciembre del 2020 a mayo del 2021.



**Nota:** Los puntos de corte de Dímero D, Ferritina, LDH y PCR se obtuvieron por medio de una estandarización, haciendo la respectiva transformación de unidades de medida y considerando la media y desviación estándar para los cortes de los valores normales.

En la tabla 4 se reportan los cruces de variables entre los biomarcadores y las variables sociodemográficas, determinándose significancia estadística entre Ferritina y Sexo ( $p=0,002$ ), encontrando que del 69,2% de los sujetos con Ferritina elevada (44,9%) fueron masculino (Tabla 1 Anexo 2). En cuanto a Dímero D y Edad ( $p=0,026$ ), se halló que del 55% con Dímero D anormal, el mayor porcentaje (40,3%) estuvo en el grupo de edad de 49 a 78 años (Tabla 2 Anexo 2). Con respecto a LDH y Edad ( $p=0,010$ ), se determinó que del 66,3% con LDH elevada, el mayor porcentaje (49,6%) estuvo en el grupo de edad de 49 a 78 años (Tabla 3 Anexo 2).

**Tabla 4.** Biomarcadores y variables sociodemográficas. IAHULA, diciembre del 2020 a mayo del 2021.

Biomarcador	N	Sexo p-valor	Edad p-valor
Dímero D	302	,744	,026(*)
Ferritina	296	,002(*)	,187
LDH	276	,817	,010(*)
Fibrinógeno	216	,160	,617
IL6	35	,354	,114
PCR	211	,149	,769
Procalcitonina	296	,345	,080

(\*) Existen diferencias estadísticamente significativas por medio de la prueba de Chi-cuadrado.

En la tabla 5 se realizaron cruces de variables entre los biomarcadores y la estancia hospitalaria, sin determinarse significancia estadística ( $p > 0,05$ ). Cuando se cruzaron con mortalidad, se obtuvo significancia estadística con LDH ( $p = 0,001$ ) para un total de 35,9% de fallecidos (Tabla 4 Anexo 2) y con Procalcitonina ( $p = <,001$ ) para un total de 32.4% de fallecidos (Tabla 5 Anexo 2).

**Tabla 5.** Biomarcadores, estancia hospitalaria (en tiempo) y mortalidad de la enfermedad. IAHULA, diciembre del 2020 a mayo del 2021.

Biomarcador	N	Estancia hospitalaria p-valor	Mortalidad p-valor
Dímero	302	,813	,167
Ferritina	296	,795	,290
LDH	276	,282	,001(*)
Fibrinógeno	216	,583	,325
IL6	35	,219	,412
PCR	211	,194	,051
Procalcitonina	296	,372	<,001(**)

(\*) Existen diferencias estadísticamente significativas por medio de la prueba de Chi-cuadrado.

(\*\*) Existen diferencias estadísticamente significativas por medio del Estadístico Exacto de Fisher.

En la tabla 6 se realizó cruce de variables entre los biomarcadores y el índice SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, sin determinarse significancia estadística (p>0,05), esto bajo variable categórica con base a criterios de severidad.

**Tabla 6.** Biomarcadores y el índice SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>. IAHULA, diciembre del 2020 a mayo del 2021.

Biomarcador	N	SAFI
		p-valor
Dímero	302	1,000
Ferritina	296	,411
LDH	276	,354
Fibrinógeno	216	,406
IL6	35	---
PCR	211	1,000
Procalcitonina	296	,133

Nota: IL6 con el índice SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> no se calculó porque los 35 pacientes que elaboraron el biomarcador caen en el nivel leve de severidad, es decir, no hubo posibilidad de contraste de hipótesis.

En la Tabla 7 cuando se realizó el cruce de estos mismos parámetros (biomarcadores y el índice SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) bajo variable continua se determinó significancia estadística con Dímero D (p=0,29) y LDH (p=<0,001).

**Tabla 7.** Correlación de Pearson entre biomarcadores y el índice SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>

		Dímero D	Ferritina	LDH	Fibrinógeno	PCR	Procalcitonina	IL6
SpO <sub>2</sub>	N	302	296	276	216	211	296	35
FiO <sub>2</sub>	Correlación	-,129	-,013	-,272	-,098	,004	-,061	-,078
	p-valor	,029(*)	,821	<,001	,150	,954	,300	,656

(\*)

(\*) Existen diferencias estadísticamente significativas por medio de la prueba de Chi-cuadrado.

En la tabla 8 se realizaron cruces de variables entre los biomarcadores y los antecedentes patológicos encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre Dímero D y HTA (p=0,010), hallando que del 36,9% con HTA el 23,6% presentó valores alterados

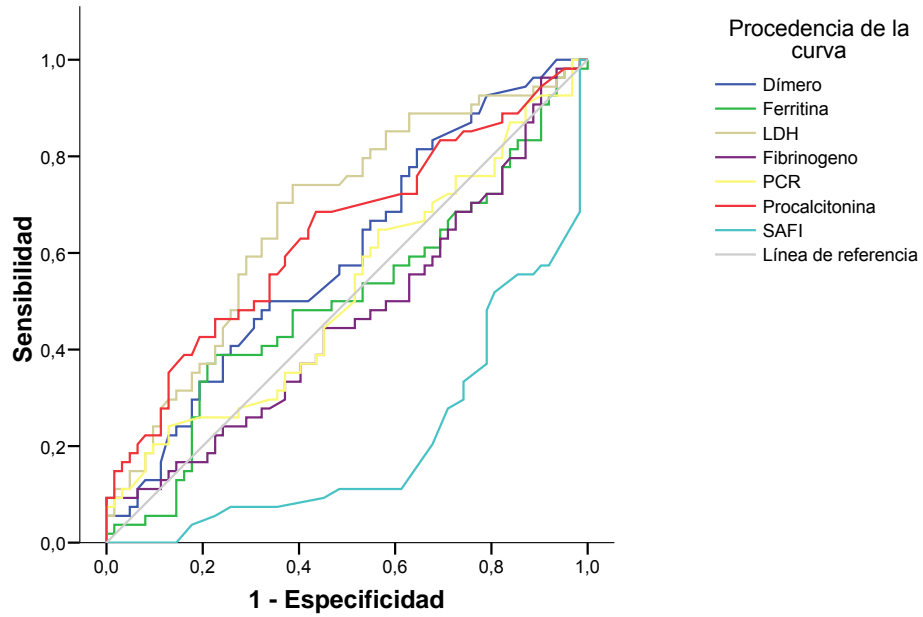
(Tabla 6 Anexo 2). Además entre Ferritina y Obesidad ( $p=0,013$ ), hallando que del 5,1% con obesidad el 3,0% presentó valores alterados (Tabla 7 Anexo 2).

**Tabla 8.** Biomarcadores y antecedentes patológicos. IAHULA, diciembre del 2020 a mayo del 2021.

Biomarcador	N	HTA p-valor	DM2 p-valor	Obesidad p-valor
Dímero	302	,010(*)	,124	,132
Ferritina	296	,513	,169	,013(*)
LDH	276	,876	,139	,459
Fibrinógeno	216	,054	,292	,555
IL6	35	,259	,622	,426
PCR	211	,804	,277	,580
Procalcitonina	296	,717	1,000	,167

(\*) Existen diferencias estadísticamente significativas por medio de la prueba de Chi-cuadrado.

En el Gráfico 3 y Tablas 9 y 10 se detalla la sensibilidad y especificidad de los biomarcadores e índice clínico  $SpO_2/FiO_2$  según mortalidad, determinándose significancia estadística en LDH = 0,678 ( $p=0,001$ ), Procalcitonina = 0,639 ( $p=0,010$ ),  $SpO_2/FiO_2$  = 0,209 ( $p<0,001$ ).



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

**Gráfico 3.** Curva ROC de los biomarcadores y el índice  $SpO_2/FiO_2$  según mortalidad.

IAHULA, diciembre del 2020 a mayo del 2021.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

**Tabla 9.** Área bajo la curva de los biomarcadores y el índice SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>. IAHULA, diciembre del 2020 a mayo del 2021.

Variables resultado de contraste	Área	Error típico (a)	P-valor (b)	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
				Límite superior	Límite inferior
Dímero D	,595	,053	,079	,492	,698
Ferritina	,502	,055	,971	,394	,610
<b>LDH</b>	<b>,678</b>	,050	<b>,001</b>	,580	,776
Fibrinógeno	,467	,054	,535	,360	,573
PCR	,519	,054	,731	,412	,625
<b>Procalcitonina</b>	<b>,639</b>	,052	<b>,010</b>	,537	,741
<b>SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></b>	<b>,209</b>	,042	<b>&lt;,001</b>	,127	,292

(a) Bajo el supuesto no paramétrico

(b) Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

**Tabla 10.** Biomarcadores significativos en la curva ROC según mortalidad

	Mortalidad	N	Media	Desviación típica	Error típ. de la media	p-valor
LDH	No	149	402,1201	222,48889	18,22700	<,001(*)
	Si	127	531,3858	281,93594	25,01777	
Procalcitonina	No	158	,9818	1,70863	,13593	,022(*)
	Si	138	2,8885	9,54455	,81249	
SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	No	186	377,9314	52,05484	3,81685	<,001(*)
	Si	160	337,8274	59,69934	4,71965	

(\*) Existen diferencias estadísticamente significativas por medio de la prueba t de Student de muestras independientes.

## DISCUSIÓN

En la investigación se determinó que de los pacientes hospitalizados con COVID-19 en el IAHULA en el período comprendido de diciembre de 2020 a mayo del 2021, el 57,1% de los sujetos fueron de sexo masculino, la edad promedio fue de 60,63 años, siendo los grupos etarios más afectados los de 59 a 68 años y los de 69 a 78 años. En cuanto a comorbilidades patológicas, se obtuvo mayor relación de afectados con el antecedente de Hipertensión Arterial seguido de Diabetes Mellitus tipo 2. Con relación a la estancia hospitalaria fue de 8,76 días, el mayor porcentaje de hospitalización fue de 0 a 5 días seguido de 6 a 10 días. Además, se encontró una mortalidad de 46,4%. En lo que respecta al índice  $SpO_2/FiO_2$  de primer contacto, 20,2% estuvieron en un grado moderado y 79,8% en un grado leve.

En lo concerniente a los biomarcadores, se obtuvo una descripción con promedio elevado en Dímero D (Anormalidad=48,3%), lo que está relacionado con el estudio Huang et al<sup>28</sup> quienes indicaron que un Dímero D elevado se asoció con un resultado deficiente; en LDH (Anormalidad = 69,9%), Fibrinógeno (Anormalidad = 54,6%), Ferritina (Anormalidad=69,7%); IL6 (Anormalidad=42,9%), PCR (Anormalidad = 91%), Procalcitonina (Anormalidad = 56,1%), estos cuatro últimos indicadores en el estudio de Zeng et al<sup>27</sup>, evidenciaron que los pacientes con COVID-19 del grupo no grave tenían niveles más bajos de PCR ( $P < 0,001$ ), PCT ( $P < 0,001$ ), IL-6 ( $P < 0,001$ ), y ferritina sérica ( $P < 0,001$ ), en comparación con los del grupo grave. Además, los supervivientes tenían un nivel más bajo de IL-6 que los no supervivientes ( $P < 0,001$ ). Además, Statsenko et al<sup>33</sup> indican la importancia de obtener valores de referencia estandarizados.

En los cruces de variables entre los biomarcadores y las variables sociodemográficas, se obtuvo significancia estadística entre; Ferritina y Sexo masculino ( $p=0,002$ ), Dímero D y Edad con en el grupo de edad entre los 49 a 78 años ( $p=0,026$ ) como lo indica Soraya et al<sup>29</sup>, quienes señalan que en 26 estudios se reportaron un Dímero D significativamente más alto en COVID-19 grave en comparación con los no grave, además Elshazli et al<sup>31</sup> indicaron que pacientes con niveles elevados de dímero D tuvieron mayores probabilidades

de progresión a un fenotipo grave, así como la necesidad de ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos, y LDH y Edad con el grupo de edad entre los 49 a 78 años ( $p=0,010$ ).

Entre los biomarcadores y la estancia hospitalaria no hubo significancia estadística ( $p>0,05$ ), en otras palabras, estas variables no están relacionadas, se plantea situaciones intervinientes como posible dificultad en acceso a servicios de salud, tiempo de evolución de la enfermedad antes de consultar, atención previa en instituciones de menor complejidad con abordajes terapéuticos variados. Cuando se cruzaron los biomarcadores con mortalidad; se obtuvo significancia estadística entre LDH y Mortalidad ( $p=0,001$ ), lo que contrasta con la investigación de Ou et al<sup>30</sup> quienes encontraron valores de LDH similares en pacientes que sobrevivieron, y Procalcitonina y Mortalidad ( $p=<0,001$ ).

Cuando se analizaron estadísticamente la relación entre los biomarcadores y el índice  $SpO_2/FiO_2$  de primer contacto ( $p>0,05$ ) con variables categorizadas por criterios de severidad no se determinó significancia, esto posiblemente debido a la  $FiO_2$  (ambiente) que se utilizó para realizar el cálculo del índice sin tenerse en cuenta el soporte de  $O_2$  requerido en cada caso. Cuando se analizó esta misma relación (biomarcadores y el índice  $SpO_2/FiO_2$ ) bajo variable continua utilizando la correlación de Pearson se obtuvo significancia estadística con Dímero D ( $p=<0,029$ ) y con LDH ( $p=<0,001$ ) lo que nos indica que entre más alto sea en valor cuantitativo de estos biomarcadores más bajo será el resultado del índice  $SpO_2/FiO_2$  lo que impactaría en severidad y pronóstico.

Con respecto a los antecedentes patológicos HTA, DM2 y Obesidad se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre Dímero D y HTA ( $p=0,010$ ) y entre Ferritina y Obesidad ( $p=0,013$ ), mientras que en la investigación de Lagunas et al<sup>26</sup> los pacientes con COVID-19 y Diabetes Mellitus que presentaban mal pronóstico estaban en relación con niveles más altos de los parámetros inflamatorios.

Finalmente en la sensibilidad y especificidad de los biomarcadores según mortalidad, se determinó significancia estadística en LDH = 0,678 ( $p=0,001$ ) y Procalcitonina = 0,639 ( $p=0,010$ ) para sensibilidad e índice  $SpO_2/FiO_2$  de primer contacto= 0,209 ( $p<0,001$ ) para

especificidad, similar al estudio de Keski et al<sup>34</sup>, quienes indican que los valores de procalcitonina, dímero D y ferritina fueron significativamente más altos entre los pacientes fallecidos.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## CAPÍTULO 5

### CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

#### CONCLUSIONES

Los sujetos hospitalizados en el IAHULA por COVID-19, fueron en un porcentaje más alto de sexo masculino. Los grupos de edad más afectados estuvieron en el rango de 59 a 78 años. Los antecedentes patológicos más comunes fueron HTA y DM tipo 2. La estancia hospitalaria en 7 de cada 10 sujetos no fue mayor a 10 días. La mortalidad encontrada fue un poco menor a la mitad y los niveles de índice  $SpO_2/FiO_2$  de primer contacto fueron 2 de cada 10 en moderado y 8 de cada 10 en leve.

El comportamiento de los biomarcadores indica valores anormales en más de la mitad de los sujetos a excepción de IL6, aunque este último fue realizado por muy pocos pacientes posiblemente por los costos. Los mayores porcentajes de anormalidad en orden de mayor a menor se encontraron en PCR, LDH, Ferritina, Procalcitonina, Fibrinógeno, Dímero D e IL6.

Los cruces de variables entre los biomarcadores y las variables sociodemográficas mostraron relación entre Ferritina y Sexo con mayor porcentaje en masculino; también se encontró relación entre Dímero D y Edad y entre LDH y Edad, específicamente en el grupo de 49 a 78 años. En los cruces de variables entre los biomarcadores y la estancia hospitalaria no hubo relación. Cuando los biomarcadores se cruzaron con mortalidad, se obtuvo significancia estadística con LDH y con Procalcitonina. Cuando se cruzaron los biomarcadores y el índice  $SpO_2/FiO_2$  de primer contacto, no se halló significancia estadística. Con respecto a los antecedentes patológicos se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre Dímero D y HTA, y entre Ferritina y Obesidad.

Finalmente, y en cuanto a la sensibilidad y especificidad de los biomarcadores y el índice clínico  $SpO_2/FiO_2$  de primer contacto según mortalidad, se determinó que LDH y Procalcitonina son biomarcadores sensibles, mientras que el índice  $SpO_2/FiO_2$  de primer

contacto permite mayor especificidad, considerándose este último como un valor falso negativo, en relación a las demás características de la patología que encajonan a los pacientes hospitalizados en el IAHULA en un nivel de severidad mayor.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## RECOMENDACIONES

Gestionar admisiones electivas de los pacientes con COVID-19 en mejor coordinación con los servicios de hospitalización y de acuerdo a los biomarcadores y el índice  $SpO_2/FiO_2$ , con base a reportes oportunos en pruebas confirmatorias de la enfermedad (PCR-RT). Además, se recomienda mejorar los registros para estudiar con más detalle esta patología.

Se propone la necesidad de que el laboratorio institucional cuente con los recursos necesarios en términos de personal e insumos para llevar a cabo las diferentes pruebas de laboratorio, que permitan un abordaje más adecuado y completo de esta enfermedad.

Se plantea la importancia de la realización de gases arteriales en el abordaje inicial de los pacientes sintomáticos respiratorios con sospecha diagnóstica de COVID-19, con miras a una clasificación más precisa de la severidad de la enfermedad y al mismo tiempo la indicación de los diferentes dispositivos de ventilación según se requiera.

Se recomienda evaluar de manera integral el paciente considerando como factores de riesgo los sujetos con más de 50 años y con antecedentes patológicos de HTA y DM. En cuanto a los biomarcadores se recomienda tener especial revisión en valores elevados de LDH y Procalcitonina.

Realizar una nueva recolección de esta información en la que se considere más tiempo, lo que servirá para contrastar los hallazgos y determinar la sensibilidad y especificidad de los biomarcadores en una fase avanzada de la pandemia, en relación a los protocolos de abordaje existentes y al proceso de vacunación puesto en marcha.

## REFERENCIAS

1. Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J., Zhao X., Huang B., Shi W., Lu R., Niu P., Zhan F., Ma X., Wang D., Xu W., Wu G., Gao G. F., Tan W. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-33.
2. Who. Coronavirus disease (COVID-19) Weekly Epidemiological Update and Weekly Operational Update 2020 [Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>].
3. Paules C. I., Marston H. D., Fauci A. S. Coronavirus Infections-More Than Just the Common Cold. *Jama.* 2020;323(8):707-8.
4. Xiaobo Y, Yuan Y, Jiqian X, Huaqing S, Jia'an X, Hong L. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine.* 2020;8.
5. Del Carpio-Orantes L González-Segovia O, Mojica-Ríos F, et al. Neumonía grave por COVID-19 curada con prono consciente y tocilizumab. Comunicación de un caso y revisión de la evidencia terapéutica farmacológica. *Med Int Mex.* 2020;;36(4)::585-95.
6. Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, Alvarado-Arnez LE, Bonilla-Aldana DK, Franco-Paredes C, Henao-Martinez AF, Paniz-Mondolfi A, Lagos-Grisales GJ, Ramírez-Vallejo E, Suárez JA, Zambrano LI, Villamil-Gómez WE, Balbin-Ramon GJ, Rabaan AA, Harapan H, Dhama K, Nishiura H, Kataoka H, Ahmad T, Sah R Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020;34:101623.
7. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, Ji R, Wang H, Wang Y, Zhou Y. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;94:91-5.
8. Asselta R, Paraboschi E M, Mantovani A, Duga S. ACE2 and TMPRSS2 variants and expression as candidates to sex and country differences in COVID-19 severity in Italy. *Aging (Albany NY).* 2020;12(11):10087-98.

9. Pallarés V, Górriz-Zambrano C, Morillas C, Llisterri JL, Górriz JL. COVID-19 and cardiovascular and kidney disease: Where are we? Where are we going? *Semergen*. 2020;46 Suppl 1:78-87.
10. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. Body Fatness and Cancer — Viewpoint of the IARC Working Group. 2016;375(8):794-8.
11. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, Labreuche J, Mathieu D, Pattou F, Jourdain M. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(7):1195-9.
12. Zeng F, Huang Y, Guo Y, Yin M, Chen X, Xiao L, Deng G. Association of inflammatory markers with the severity of COVID-19: A meta-analysis. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2020;96:467-74.
13. Fu J, Kong J, Wang W, Wu M, Yao L, Wang Z, Jin J, Wu D, Yu X. The clinical implication of dynamic neutrophil to lymphocyte ratio and D-dimer in COVID-19: A retrospective study in Suzhou China. *Thromb Res*. 2020;192:3-8.
14. Kazemi E, Soldoozi R, Ashkan F, Sheibani H. The laboratory findings and different COVID-19 severities: a systematic review and meta-analysis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2021;20(1):17.
15. Strimbu K, Tavel J. What are biomarkers? Current opinion in HIV and AIDS. 2010;5(6):463-6.
16. Khan T. Chapter 1 - Introduction to Alzheimer's Disease Biomarkers. In: Khan T. K., editor. *Biomarkers in Alzheimer's Disease*: Academic Press; 2016. p. 3-23.
17. Califf R. Biomarker definitions and their applications. *Experimental biology and medicine (Maywood, NJ)*. 2018;243(3):213-21.
18. Tay M, Poh C, Rénia L, Macary P, L. Ng. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews Immunology*. 2020;20(6):363-74.
19. Dhar S, Vishnupriyan K, Damodar S, Gujar S, Das M. IL-6 and IL-10 as predictors of disease severity in COVID-19 patients: results from meta-analysis and regression. *Heliyon*. 2021;7(2):e06155.

20. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-13.
21. Heffernan A, Denny K. Host Diagnostic Biomarkers of Infection in the ICU: Where Are We and Where Are We Going? *Curr Infect Dis Rep*. 2021;23(4):4.
22. Sama I, Voors A. Men more vulnerable to COVID-19: explained by ACE2 on the X chromosome? *European Heart Journal*. 2020;41(32):3096-.
23. Díaz E, Amézaga R, Vidal P, Escapa MG, Suberviola B, Serrano A, Marcos N, Quintana M, Catalán M. Tratamiento farmacológico de la COVID-19: revisión narrativa de los Grupos de Trabajo de Enfermedades Infecciosas y Sepsis (GTEIS) y del Grupo de Trabajo de Transfusiones Hemoderivados (GTTH). *Medicina Intensiva*. 2020.
24. Cheng L, Li H, Li L, Liu C, Yan S, Chen H, Li Y. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lab Anal*. 2020;34(10):e23618.
25. Puntmann V. How-to guide on biomarkers: biomarker definitions, validation and applications with examples from cardiovascular disease. *BMJ journals*. 2009;85(1008):538-45.
26. Lagunas F, Chávez V. Laboratory findings that predict a poor prognosis in COVID-19 patients with diabetes: A meta-analysis. *Endocrinología, diabetes y nutrición*. 2020:S2530-0164(20)30168-3.
27. Zeng F, Huang Y, Guo Y, Yin M, Chen X, Xiao L, Deng G. Association of inflammatory markers with the severity of COVID-19: A meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;96:467-74.
28. Huang I, Pranata R, Lim M, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Therapeutic advances in respiratory disease*. 2020;14:1753466620937175-.
29. Soraya G, Ulhaq Z. Crucial laboratory parameters in COVID-19 diagnosis and prognosis: An updated meta-analysis. *Med Clin (Engl Ed)*. 2020;155(4):143-51.
30. Ou M, Zhu J, Ji P, Li Hi, Zhong Z, Li B, Pang J, Zhang J, Zheng X. Risk factors of severe cases with COVID-19: a meta-analysis. *Epidemiol Infect*. 2020;148:e175.

31. Elshazli R, Toraih E, Elgaml A, El-Mowafy M, El-Mesery M, Amin M, Hussein M, Killackey M, Fawzy M, Kandil E. Diagnostic and prognostic value of hematological and immunological markers in COVID-19 infection: A meta-analysis of 6320 patients. *PLoS One*. 2020;15(8):e0238160.
32. Kantri A, Ziati J, Khalis M, Haoudar A, El Aidaoui K, Daoudi Y, Chikhaoui I, El Yamani K, Mouhaoui M, El Bakkouri J, Dini N, Mahi M, Naitlho A, Bahlaoui A, Bennana A, Noussair M, Belyamani L, El Kettani C. Hematological and biochemical abnormalities associated with severe forms of COVID-19: A retrospective single-center study from Morocco. *PLoS One*. 2021;16(2):e0246295.
33. Statsenko Y, Al Zahmi F, Habuza T, Gorkom K, Zaki N. Prediction of COVID-19 severity using laboratory findings on admission: informative values, thresholds, ML model performance. *BMJ open*. 2021;11(2):e044500-e.
34. Keski H. Hematological and Inflammatory Parameters to Predict the Prognosis in COVID-19. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2021:1-9.
35. Zhang L, Lin D, Sun X, Curth U, Drosten C, Sauerhering L, Becker S, Rox K, Hilgenfeld R. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved  $\alpha$ -ketoamide inhibitors. 2020;368(6489):409-12.
36. Fung TS, Liu DX. Human Coronavirus: Host-Pathogen Interaction. 2019;73(1):529-57.
37. Pal M, Berhanu G, Desalegn C, Kandi V. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2): An Update. *Cureus*. 2020;12(3):e7423-e.
38. Mohan SV, Hemalatha M, Kopperi H, Ranjith I, Kumar AK. SARS-CoV-2 in environmental perspective: Occurrence, persistence, surveillance, inactivation and challenges. *Chem Eng J*. 2021;405:126893.
39. Sasmita A, Sha M, Yu-Ju W, Yu-Ping M, Rui-Xue Y, Qing-Zhi W, Chang S, Sean S, Scott R, Hein R, Huan Z. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infectious diseases of poverty*. 2020;9(1):29-.
40. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, Tamin A, Harcourt JL, Thornburg NJ, Gerber SI, Lloyd-Smith JO, De Wit

E, Munster VJ Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1564-7.

41. Del Rio C, Malani PN. COVID-19-New Insights on a Rapidly Changing Epidemic. *Jama.* 2020;323(14):1339-40.

42. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong J, Turner A, Raizada M, Grant M, G. Oudit. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circulation research.* 2020;126(10):1456-74.

43. Wei-Jie G, Wen-Hua L, Yi Z, Heng-Rui L, Zi-Sheng C, Yi-Min L, Xiao-Qing L, Ru-Chong C, Chun-Li T, Tao W, Chun-Quan O, Li L, Ping-Yan C, Ling S, Wei W, Jian-Fu L, Cai-Chen L, Li-Min O, Bo C, Shan X, Zheng-Yi N, Jie X, Yu H, Lei L, Hong S, Chun-Liang L, Yi-Xiang P, Li W, Yong L, Ya-Hua H, Peng P, Jian-Ming W, Ji-Yang L, Zhong C, Gang L, Zhi-Jian Z, Shao-Qin Q, Jie L, Chang-Jiang Y, Shao-Yong Z, Lin-Ling Z, Feng Y, Shi-Yue L, Jin-Ping L, Nuo-Fu Z, Nan-Shan Z, Jian-Xing H. China Medical Treatment Expert Group For Covid. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *The European respiratory journal.* 2020;55(5):2000547.

44. Ling L, Lianfeng L, Wei C, Taisheng L. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerging microbes & infections.* 2020;9(1):727-32.

45. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033-4.

46. Yonggang Z, Binqing F, Xiaohu Z, Dongsheng W, Changcheng Z, Yingjie Q, Rui S, Zhigang T, Xiaoling X, Haiming W. Aberrant pathogenic GM-CSF + T cells and inflammatory CD14 + CD16 + monocytes in severe pulmonary syndrome patients of a new coronavirus2020.

47. Yujun T, Jiajia L, Dingyi Z, Zhenghao X, Jinjun J, Chengping W. Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies. *Frontiers in immunology.* 2020;11:1708-.

48. Bhaskar S, Sinha A, Banach M, Mittoo S, Weissert R, Kass JS, Rajagopal S, Pai AR, Kutty S. Cytokine Storm in COVID-19-Immunopathological Mechanisms, Clinical

Considerations, and Therapeutic Approaches: The REPROGRAM Consortium Position Paper. *Frontiers in immunology*. 2020;11:1648.

49. Mei H., Hu Y. [Characteristics, causes, diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in patients with COVID-19]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2020;41(3):185-91.

50. Li L Q, Huang T, Wang YQ, Wang ZP, Liang Y, Huang TB, Zhang HY, Sun W, Wang Y. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;92(6):577-83.

51. O. Peñuelas ; A. Esteban ; F. Frutos-Vivar ; J. Aramburu. Validez de los criterios diagnósticos del síndrome de distrés respiratorio agudo. ISSN 0210-5691

52. Velavan T, Meyer C. The COVID-19 epidemic. *Trop Med Int Health*. 2020;25(3):278-80.

53. Hu R, Han C, Pei S, Yin M, Chen X. Procalcitonin levels in COVID-19 patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(2):106051. LOS BOREEEEEEEEE

54. Ali N. Elevated level of C-reactive protein may be an early marker to predict risk for severity of COVID-19. *Journal of medical virology*. 2020;92(11):2409-11.

55. Gómez J, Weigand M, Kim J, Wu X, Strayer J, Palmer A, Zborowski M, Yazer M, Chalmers J. Hyperferritinemia in critically ill COVID-19 patients - Is ferritin the product of inflammation or a pathogenic mediator? *Clin Chim Acta*. 2020;509:249-51.

56. Yu H, Qin C, Chen M, Wang W, Tian D. D-dimer level is associated with the severity of COVID-19. *Thromb Res*. 2020;195:219-25.

57. Jiménez R, Montiel S, Neme Y, Demichelis M, Inclán S. Anticoagulation strategies in patients with COVID-19. *J Revista de Hematología*. 2020;21(4):210-24.

58. Souto-Rosillo M, Bastida-González E, Vidal-Sánchez I. Procalcitonina en la práctica clínica. *J Medicina Interna de Mexico*. 2019;35(6).

59. Urquizo G, Arteaga R. Proteína c reactiva en el diagnóstico y pronóstico de enfermedades infecciosas en pacientes geriátricos. *J Revista Médica La Paz*. 2017;23(2):69-73.

60. Esper R, Pérez C, Mendoza A, Márquez J, Maldonado R, Ayala C, Córdova D, Córdova C. Ferritina y síndrome hiperferritinémico. Su impacto en el enfermo grave; conceptos actuales. *J Medicina Crítica*. 2015;29(3):157-66.

61. Cortina E. Evaluation of fibrinogen in the clinic. J Revista Mexicana de Anestesiología. 2016;39(S2):305-8.
62. Aranda E. Interpretación de la deshidrogenasa láctica. Revista de la sociedad boliviana de pediatría. 2010;49(2):132-4.
63. Tello A, Rubio B, Íñiguez P, Reboloso E, Cruz D, Salazar M, Nava A. Conceptos generales sobre dímero-D, coagulación y patología trombótica. J El Residente. 2011;6(1):51-8.
64. Ramírez P, Duque G, Naranjo L. Interleucina-6:¿ amiga o enemiga? Bases para comprender su utilidad como objetivo terapéutico. J Iatreia. 2011;24(2):157-66.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

**ANEXO 1**  
**FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**



Fecha			
N° ficha			

**Caracterización y comportamiento de los biomarcadores inflamatorios en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el IAHULA**

**Datos sociodemográficos**

Nombres y apellidos:							
Dirección:							
Género		Edad		Procedencia		Ocupación	

**Variables clínicas**

Presentación y fenotipo de la enfermedad		Sat%		Inicio del pródromo		Día de hospitalización	
Días de estancia hospitalaria		Complicaciones asociadas		Desenlace de la enfermedad		Soporte ventilatorio	

<b>Comorbilidades asociadas</b>	

**Valores de los biomarcadores**

Ferritina		Dimero D		Ferritina		Procalcitonina	
LDH		IL6		Fibrinógeno			

## ANEXO 2

**Tabla 1.** Ferritina y Sexo. Prueba de Chi-cuadrado.

			Sexo		Total	p-valor
			Masculino	Femenino		
Ferritina	=<18	N°	1	1	2	,002(*)
		%	,3%	,3%	,7%	
	19 a 213	N°	38	51	89	30,1%
		%	12,8%	17,2%	30,1%	
	>213	N°	133	72	205	69,3%
		%	44,9%	24,3%	69,3%	
Total		N°	172	124	296	100,0%
		%	58,1%	41,9%	100,0%	

(\*) Existen diferencias estadísticamente significativas.

**Tabla 2.** Dímero D según Edad. Prueba de Chi-cuadrado.

			Edad			Total	p-valor
			18 a 48	49 a 78	79 o más		
Dímero D	=<500	N°	42	103	11	156	,026(*)
		%	12,1	29,7	3,2	45,0	
	>500	N°	30	140	21	191	55,0
		%	8,6	40,3	6,1	55,0	
Total		N°	72	243	32	347	100,0
		%	20,7	70,0	9,2	100,0	

(\*) Existen diferencias estadísticamente significativas.

**Tabla 3.** LDH según Edad. Prueba de Chi-cuadrado.

			Edad			Total	p-valor
			18 a 48	49 a 78	79 o más		
LDH	=<112,3	N°	1	9	0	10	,010(*)
		%	,4	3,3	,0	3,6	
	112,4 a 320,2	N°	27	47	9	83	30,1
		%	9,8	17,0	3,3	30,1	
	>320,2	N°	31	137	15	183	66,3
		%	11,2	49,6	5,4	66,3	
Total		N°	59	193	24	276	100,0
		%	21,4	69,9	8,7	100,0	

(\*) Existen diferencias estadísticamente significativas.

**Tabla 4.** LDH según desenlace (Mortalidad). Prueba de Chi-cuadrado

			Desenlace		Total	p-valor
			M	V		
LDH =<112,3	N°		2	8	10	,001(*)
	%		,7	2,9	3,6	
112,4 a 320,2	N°		26	57	83	
	%		9,4	20,7	30,1	
>320,2	N°		99	84	183	
	%		35,9	30,4	66,3	
Total	N°		127	149	276	
	%		46,0	54,0	100,0	

(\*) Existen diferencias estadísticamente significativas.

**Tabla 5.** Procalcitonina según desenlace (Mortalidad). Estadístico Exacto de Fisher.

			Desenlace		Total	p-valor
			M	V		
	N°		42	88	130	<,001(*)
	%		14,2	29,7	43,9	
	N°		96	70	166	
	%		32,4	23,6	56,1	
	N°		138	158	296	
	%		46,6	53,4	100,0	

(\*) Existen diferencias estadísticamente significativas.

**Tabla 6.** Dímero D y HTA. Estadístico Exacto de Fisher.

			HTA		Total	p-valor
			Si	No		
Dímero D =<500	N°		46	110	156	,010(*)
	%		13,3	31,7	45,0	
>500	N°		82	109	191	
	%		23,6	31,4	55,0	
Total	N°		128	219	347	
	%		36,9	63,1	100,0	

(\*) Existen diferencias estadísticamente significativas.

**Tabla 7.** Ferritina y Obesidad. Prueba de Chi-cuadrado.

	Obesidad		Total	p-valor
	Si	No		
N°	1	1	2	,013(*)
%	,3	,3	,7	
N°	5	84	89	
%	1,7	28,4	30,1	
N°	9	196	205	
%	3,0	66,2	69,3	
N°	15	281	296	
%	5,1	94,9	100,0	

(\*) Existen diferencias estadísticamente significativas.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)