



UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO  
DE HIDALGO  
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD  
AREA ACADEMICA DE MEDICINA



SECRETARIA DE SALUD DEL ESTADO DE  
HIDALGO  
HOSPITAL GENERAL PACHUCA

**PROYECTO TERMINAL**

**“BIOMARCADORES Y SISTEMA DE PUNTAJE CALL COMO PREDICTORES DE  
SEVERIDAD EN PACIENTES ADULTOS INTERNADOS POR COVID-19  
EN EL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA”**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**QUE PRESENTA EL MEDICO CIRUJANO**

**VICENTE RUIZ SOTO**

**M.C. ESP. HIPOLITO ROMAN NAVA CHAPA  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA  
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA**

**M.C. ESP. RODOLFO VIDALEZ GONZÁLEZ  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA  
ASESOR CLINICO DEL PROYECTO TERMINAL**

**M.C. ESP. JAVIER HERNÁNDEZ ROMERO  
ESPECIALISTA EN NEUMOLOGÍA  
ASESOR CLINICO DEL PROYECTO TERMINAL**

**MTRA. CECILIA SÁNCHEZ MORENO  
ASESORA METODOLÓGICA UNIVERSITARIA**

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, OCTUBRE DEL 2021

DE ACUERDO CON EL ARTÍCULO 77 DEL REGLAMENTO GENERAL DE ESTUDIOS DE POSGRADO VIGENTE, EL JURADO DE EXAMEN RECEPCIONAL DESIGNADO, AUTORIZA PARA SU IMPRESIÓN EL PROYECTO TERMINAL TITULADO

**"BIOMARCADORES Y SISTEMA DE PUNTAJE CALL COMO PREDICTORES DE SEVERIDAD EN PACIENTES ADULTOS INTERNADOS POR COVID-19 EN EL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA"**

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA QUE SUSTENTA EL MEDICO CIRUJANO:

**VICENTE RUIZ SOTO**

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, OCTUBRE DEL 2021

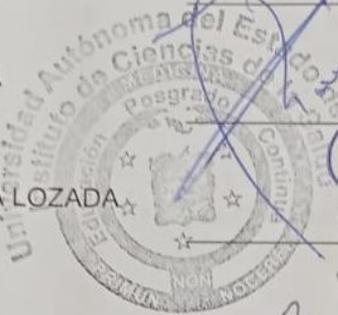
POR LA UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

M.C. ESP. ADRIÁN MOYA ESCALERA  
DIRECTOR DEL INSTITUTO DE CIENCIAS  
DE LA SALUD

M.C. ESP. LUIS CARLOS ROMERO QUEZADA  
JEFE DEL ÁREA ACADEMICA DE MEDICINA

M.C. ESP. Y SUB. ESP. MARÍA TERESA SOSA LOZADA  
COORDINADORA DE POSGRADO

MTRA. CECILIA SÁNCHEZ MORENO  
ASESORA METODOLÓGICA UNIVERSITARIA



*[Handwritten signature in blue ink]*  
*[Handwritten signature in blue ink]*  
*[Handwritten signature in blue ink]*

POR EL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA DE LA SECRETARIA DE SALUD DE HIDALGO

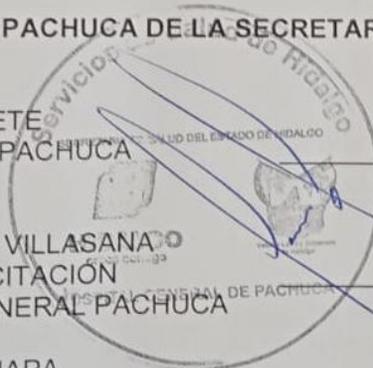
M.C. ESP. ANTONIO VAZQUEZ NEGRETE  
DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL PACHUCA

M.C. ESP. SERGIO LÓPEZ DE NAVA Y VILLASANA  
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA CAPACITACIÓN  
E INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL GENERAL PACHUCA

M.C. ESP. HIPÓLITO ROMÁN NAVA CHAPA  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA  
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD  
DE MEDICINA INTERNA

M.C. ESP. RODOLFO VIDALEZ GONZÁLEZ  
MEDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA  
ASESOR CLÍNICO DEL PROYECTO TERMINAL

M.C. ESP. JAVIER HERNÁNDEZ ROMERO  
MEDICO ESPECIALISTA EN NEUMOLOGÍA  
ASESOR CLÍNICO DEL PROYECTO TERMINAL



*[Handwritten signature in blue ink]*  
*[Handwritten signature in blue ink]*  
*[Handwritten signature in blue ink]*  
*[Handwritten signature in blue ink]*

SECRETARIA DE SALUD  
DE HIDALGO  
Hospital General Pachuca  
Subdirección de Enseñanza,  
Capacitación e Investigación



# Hospital General de Pachuca

Dr. Sergio López de Nava y Villasana  
Subdirección de Enseñanza, Capacitación e Investigación

Un mundo libre de polio es posible, ¡Actuemos!

Dependencia:	Secretaría de Salud
U. Administrativa:	Hospital General Pachuca
Área Generadora:	Departamento de Investigación
No. De Oficio:	127 /2021

Pachuca, Hgo., a 22 de octubre de 2021

**M.C. VICENTE RUIZ SOTO**  
**ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA**  
**P R E S E N T E**

Me es grato comunicarle que se ha analizado el informe final del estudio: Biomarcadores y sistema de puntaje CALL como predictores de severidad en pacientes adultos internados por COVID-19 en el Hospital General de Pachuca, y cumple con los requisitos establecidos por el Comité de Investigación y por el Comité de Ética en Investigación, por lo que se autoriza la **Impresión de proyecto terminal**.

Al mismo tiempo, le informo que deberá dejar dos copias del documento impreso y un CD en la Dirección de Enseñanza, Capacitación e Investigación, la cual será enviada a la Biblioteca.

Sin otro particular reciba un cordial saludo.

**A T E N T A M E N T E**



SECRETARÍA DE SALUD  
DE HIDALGO  
Hospital General Pachuca  
Subdirección de Enseñanza,  
Capacitación e Investigación

Dr. Hipólito Román Nava Chapa.- Profesor Titular de la Especialidad de Medicina Interna.  
M. en C. ESP. Rodolfo Vidales González.- Especialista en Medicina Interna y Asesor de Tesis.

Autorizó:	Dr. Sergio López de Nava y Villasana.-Subdirección de Enseñanza, Capacitación e Investigación
Revisó:	M. en C. María Alma Olvera Villa.-Investigadora Dr. en C. Sergio Muñoz Juárez. Investigador
Realizó:	C. Elyda Alejandra Reséndiz Islas.- Apoyo Administrativo

Pachuca - Tulancingo 101, Col. Ciudad de los Niños,  
Pachuca de Soto, Hgo., C. P. 42070  
Tel.: 01 (771) 713 4849  
www.hidalgo.gob.mx Carr

## **AGRADECIMIENTOS**

Dedico éste trabajo con todo mi cariño y gratitud a mis padres, el señor Vicente Ruíz Mejía y la señora María Luisa Soto Arriaga, por su apoyo incondicional, por su esfuerzo, dedicación y sobre todo su amor para que logre mis metas profesionales.

Agradezco a mi querido Hospital General de Pachuca, a mis asesores Doctor Rodolfo Vidales González y Doctor Javier Hernández Romero, por su invaluable respaldo a mi proyecto y la amistad que me han otorgado a lo largo de la especialidad, al Doctor Hipólito Román Nava Chapa, maestro incansable de la especialidad de medicina interna por su entrega y pasión para seguir formando especialistas.

También agradezco a mi alma mater la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, institución de la cual formo parte desde el año 2007, a todos mis maestros y personal de la comunidad universitaria, por permitirme concluir con una etapa de mi vida, gracias por la paciencia, orientación y guiarme en el desarrollo de esta investigación.

Sobre todo, gracias a Dios, por la vida, la salud, y las bendiciones que he recibido, por guiarme en los momentos más difíciles que he tenido que atravesar durante la especialidad y a lo largo de mi vida.

## **INDICE**

	Página
Resumen	1
I Marco teórico	4
II Antecedentes	10
III Justificación	18
IV Planteamiento del problema	19
IV.1 Pregunta de investigación	19
IV.2 Objetivos	20
IV.3 Hipótesis	20
V Método	21
V.1 Diseño de investigación	21
V.2 Análisis estadístico de la información	21
V.3 Ubicación espacio-temporal	21
V.3.1 Lugar	21
V.3.2 Tiempo	21
V.3.3 Persona	21
V.4. Selección de la población de estudio	22
V.4.1 Criterios de inclusión	22
V.4.2 Criterios de exclusión	22
V.4.3 Criterios de eliminación	22
V.5 Determinación del tamaño de muestra y muestreo	22
V.5.1 Tamaño de la muestra	22
V.5.2 Muestreo	23
VI Aspectos éticos	23
VII Recursos humanos, físicos y financieros	24
VIII Resultados	25
IX Discusión	46
X Conclusiones	47
XI Recomendaciones	48
XII Anexos	49
XIII Bibliografía	51

## GLOSARIO DE TÉRMINOS

**Gravedad por COVID-19:** Se define como toda persona que cumpla con definición de caso sospechosos de enfermedad respiratoria viral y con presencia de algunos de los siguientes datos de gravedad: disnea, dolor torácico desaturación

**Progresión de la enfermedad por COVID-19:** Paciente que desarrolle empeoramiento del cuadro respecto al estado inicial hacia enfermedad grave o crítica con sus respectivas complicaciones.

**Enfermedad leve por COVID-19:** Paciente sintomático que se ajusta a la definición de caso de COVID-19 pero no presenta neumonía vírica ni hipoxia.

**Enfermedad moderada por COVID-19:** Paciente con signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, taquipnea) pero sin signos de neumonía grave, en particular saturación parcial de oxígeno  $\geq 90\%$  con aire ambiente.

**Enfermedad crítica por COVID-19:** paciente que presente complicaciones compatibles con Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda / Sepsis / Choque Séptico.

**Sepsis:** disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección

**Choque séptico:** estructura clínica de sepsis con hipotensión persistente que requiere vasopresores para mantener la Presión Arterial Media  $\geq 65$  mmHg y tener un nivel de lactato sérico  $> 2$  mmol/L (18 mg/dL) a pesar de una reanimación con volumen adecuado.

**Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda:** tipo de insuficiencia respiratoria aguda secundaria a inflamación que resulta en incremento de la permeabilidad endotelial y lesión epitelial que condiciona paso de líquido al intersticio y a los sacos, incremento del cortocircuito intrapulmonar e hipoxemia refractaria a la oxigenoterapia convencional.

**Puntaje CALL:** Modelo predictivo de progresión de la enfermedad COVID 19 Este modelo se determinará en base a 4 variables: Comorbilidad, Edad, Cuenta Linfocitaria, Niveles de Lactato Deshidrogenasa y agrupa los resultados en 3 niveles de riesgo

**Ferritina:** Proteína intracelular hueca compuesta de una cubierta proteínica formada por 24 subunidades que rodea un núcleo que puede almacenar hasta 4000 o 4500 átomos de hierro.

**Deshidrogenasa Láctica:** Enzima presente en múltiples tejidos orgánicos. Se libera al plasma como consecuencia de la destrucción celular, siendo un marcador de destrucción celular sensible, aunque poco específico, su valor es variable.

**Proteína C Reactiva:** Proteína plasmática pertenece a la familia de las pentraxinas. Se compone de cinco subunidades poli peptídicas de 206 aminoácidos y es un reactante de fase aguda que se produce en hepatocitos como respuesta a procesos que cursan con daño tisular, infección, inflamación y neoplasia maligna.

**Dímero D:** Producto de degradación de fibrina que se forma por acción de la plasmina sobre la fibrina estabilizada por el factor XIII.

**Aspartato Aminotransferasa:** enzima citoplasmática y mitocondrial presente en hepatocitos, pero también en células de otros tejidos (corazón, músculo esquelético y riñón).

**Alanino Aminotransferasa:** enzima citoplasmática y es más específica de la existencia de daño hepático o renal, ya que su concentración en el miocardio o en el músculo esquelético es menor.

**Bilirrubina:** Producto final del catabolismo del grupo Hem de los eritrocitos.

**Dímero D:** Es una molécula con un peso molecular de 60 Dalton, producto final del catabolismo proteico y se sintetiza en el hígado y su mayor vía de eliminación es a través de la excreción renal.

**Nitrógeno Ureico en Sangre:** expresión de urea en sangre, el valor de la urea es igual a la cifra de BUN multiplicada por 2,1.

**Urea:** Aminoácido derivado de la creatina y de la fosfocreatina, tiene peso molecular de 113 Dalton, que no se une a proteínas plasmáticas, se filtra libremente a nivel glomerular y tiene una secreción tubular.

## RELACIÓN DE CUADROS, GRÁFICAS E ILUSTRACIONES

Título de la Tabla o Figura	Página
Tabla 1. Frecuencias, medidas de tendencia central y medidas de dispersión de las variables de somatometría y biomarcadores en pacientes con COVID-19.	25
Tabla 2 Grupos de edad de pacientes con COVID-19.	26
Tabla 3 Talla, pacientes con COVID-19	28
Tabla 4. Pruebas de Chi cuadrado y Odds Ratio de los diferentes biomarcadores que se evaluaron en pacientes con COVID-19.	41
Tabla 5 prueba de t Student de los biomarcadores evaluados y su asociación a la progresión de la enfermedad y muerte	44
Fig. 1 Porcentaje de sexo en pacientes con COVID-19	26
Fig. 2 Peso agrupado de pacientes hospitalizados por COVID-19	27
Fig. 3 Índice de Masa Corporal en pacientes internados por COVID 19.	27
Fig. 4 Valores de Ferritina en sangre de pacientes al ingreso de internamiento	29
Fig. 5 Bilirrubina total en sangre de pacientes afectados por infección por COVID 19	29
Fig. 6 Proteína C Reactiva en sangre de pacientes afectados por COVID-19	30
Fig. 7 Valores de Aspartato Aminotransferasa sérica en pacientes con infección por COVID-19.	30
Fig. 8 Recuento de Eosinófilos de pacientes con COVID-19	31
Fig. 9 Deshidrogenasa Láctica sérica en pacientes hospitalizados	31
Fig. 10 Valores de Alanino Aminotransferasa sérica observadas en los pacientes con COVID-19	32
Fig. 11 Radio Neutrófilos-Linfocitos en pacientes con COVID-19	32
Fig. 12 Creatinina sérica en pacientes afectados por COVID-19	33
Fig. 13 Recuento Leucocitario al ingreso de pacientes con COVID-19	33
Fig. 14 Recuento Plaquetario en pacientes afectados por COVID-19	34

Fig. 15 Urea sérica en pacientes que ingresaron a hospitalización por infección por COVID-19	34
Fig. 16 Linfocitos en pacientes con COVID-19	35
Fig. 17 Tiempo de Protrombina en pacientes con COVID-19	35
Fig. 18 Grupos de valores de Nitrógeno Ureico en pacientes con COVID-19	36
Fig. 19 Recuento de Neutrófilos en pacientes con COVID-19	36
Fig. 20 Dímero D en pacientes internados con COVID-19	37
Fig. 21 Gravedad de la enfermedad al ingreso del paciente	37
Fig. 21 Progresión de gravedad de la enfermedad durante el internamiento	38
Fig. 22 Muertes por COVID-19 en el Hospital General de Pachuca	38
Fig. 23 Comorbilidades observadas en pacientes internados por COVID-19	39
Fig. 24 Severidad de la enfermedad diagnosticada durante la hospitalización de pacientes con COVID-19	39
Fig. 25 Desarrollo de sepsis en pacientes internados por COVID-19	40
Fig. 26 Choque séptico en pacientes con COVID-19	
Fig. 27 Escala CALL para predecir ingresos a Unidad de Cuidados Intensivos y mortalidad en pacientes con infección por COVID-19	41

**RESUMEN:** A finales de diciembre de 2019, se identificó en la ciudad de Wuhan, China, un brote de neumonía atípica de etiología desconocida, posteriormente se identificó un Betacoronavirus de origen zoonótico, inicialmente denominado 2019-nCoV, actualmente con nombre oficial de *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2), y sus manifestaciones nombradas COVID-19, abreviatura de “Coronavirus Infectious Disease 2019”. A partir del día 11 de marzo de 2020 fue declarada una pandemia por el Director General de la Organización Mundial de la Salud (OMS). COVID-19 es una enfermedad infecciosa con repercusiones sistémicas, dentro de las cuales la neumonía es la principal manifestación y su presentación crítica que se caracteriza por presentar síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA), sepsis y choque pueden resultar en desenlaces fatales para los pacientes. Existe una amplia gama de manifestaciones y factores en los pacientes, incluidos factores demográficos, clínicos, bioquímicos y radiográficos que pueden medirse y categorizar. Los biomarcadores hematológicos, inflamatorios, bioquímicos y de coagulación tienen repercusión sistémica y son de fácil obtención, además del puntaje CALL, que es una escala que incluye cuatro variables (Comorbilidad, Edad, Nivel de Deshidrogenasa Láctica, Nivel de Linfocitos), sin embargo, todavía no está claro cuales se presentan en la etapa inicial. La tasa de mortalidad para casos severos de covid-19 es alta. Por lo tanto, es fundamental identificar los predictores más efectivos. **Objetivo:** Definir la asociación de los biomarcadores hematológicos e inflamatorios Citometría Hemática, Panel de Coagulación, Ferritina, LDH, PCR y Dímero D, así como puntaje CALL con la severidad de la Enfermedad en pacientes adultos ingresados por COVID-19 en el Hospital General de Pachuca. **Material y Métodos:** Se realizó un estudio de tipo transversal, retrolectivo, en un periodo comprendido del 19 de marzo de 2020 a 19 de marzo de 2021, mediante la revisión aleatorizada de expedientes clínicos de pacientes adultos internados por infección primaria por SARS-CoV-2 en el Hospital General de Pachuca, se revisaron 193 expedientes de pacientes que cumplieron con criterios de inclusión, se realizara análisis estadístico con SPSS versión 17.0, se calculó Chi cuadrada, razón de momios y t-student. **Resultados:** Los biomarcadores que mostraron asociación con la gravedad de la enfermedad a su ingreso fue la AST ( $p < 0.05$ ), Para la progresión de la severidad de la enfermedad los biomarcadores que mostraron significancia estadística fueron la

leucocitosis, Linfocitosis, Neutrofilia, PCR elevada, AST, creatinina elevada, BUN elevado y para la presentar muerte fue: leucocitosis, linfocitosis, neutrofilia, PCR elevada, creatinina, urea, BUN ( $p < 0.05$ ). **Conclusiones:** Los biomarcadores que presentaron asociación para la progresión de la severidad de la enfermedad fueron los leucocitos, linfocitos y neutrófilos y en relación a los pacientes que no sobrevivieron los leucocitos linfocitos y neutrófilos. De los biomarcadores de inflamación la PCR se asoció a la progresión de la severidad de la enfermedad y la presencia de muerte en pacientes con infección por COVID-19, los biomarcadores bioquímicos la AST y DHL su elevación al ingreso del paciente se asoció a la gravedad de la enfermedad, para la progresión de la severidad de la enfermedad los biomarcadores que se elevaron fueron AST, creatinina y BUN y para presentar muerte fueron la creatinina, urea y BUN, de los biomarcadores de coagulación el Dímero D se asoció a la progresión de la severidad de la enfermedad y la muerte del paciente con COVID-19 y finalmente la escala CALL se asoció a la progresión de la severidad de la enfermedad en un porcentaje concordante con los pacientes que durante la hospitalización evolucionaron a cuadros graves de la infección

**Palabras Clave.** *SARS-CoV-2, Marcadores Hematológicos, COVID-19 crítico.*

**ABSTRACT:** At the end of December 2019, an outbreak of atypical pneumonia of unknown etiology was identified in the city of Wuhan, China, subsequently a Betacoronavirus of zoonotic origin was identified, initially called 2019-nCoV, currently with the official name of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), and its manifestations named COVID-19, short for "Coronavirus Infectious Disease 2019". As of March 11, 2020, a pandemic was declared by the General Director of the World Health Organization (WHO). COVID-19 is an infectious disease with systemic repercussions, among which pneumonia is the main manifestation and its critical presentation characterized by acute respiratory distress syndrome (ARDS), sepsis and septic shock can result in fatal outcomes for patients. There is a wide range of manifestations and factors in patients, including demographic, clinical, biochemical, and radiographic factors that can be measured and categorized. Hematological, inflammatory, biochemical and coagulation biomarkers have systemic repercussions and are easily obtained, in addition to the CALL score, which is a scale that includes four variables

(Comorbidity, Age, Lactic Dehydrogenase Level, Lymphocyte Level), however, it is not yet clear which ones are presented in the initial stage. The mortality rate for severe cases of COVID-19 is high. Therefore, it is essential to identify the most effective predictors. **Objective:** To define the association of hematological and inflammatory biomarkers Hematic Cytometry, Coagulation Panel, Ferritin, LDH, CRP and D-Dimer, as well as CALL score with the severity of the disease in adult patients admitted for COVID-19 at the General Hospital of Pachuca. **Material and Methods:** A cross-sectional, retrospective study was carried out in a period from March 19, 2020 to March 19, 2021, through the randomized review of clinical records of adult patients hospitalized for primary infection by SARS-CoV-2 at the General Hospital of Pachuca, 193 records of patients who met the inclusion criteria were reviewed, statistical analysis was performed with SPSS version 17.0, Chi square, odds ratio and t-student were calculated. Results: The biomarkers that showed an association with the severity of the disease upon admission was AST ( $p = <0.05$ ). For the progression of the severity of the disease, the biomarkers that showed statistical significance were leukocytosis, lymphocytosis, neutrophilia, CRP elevated, AST, elevated creatinine, elevated BUN and for presenting death it was: leukocytosis, lymphocytosis, neutrophilia, elevated CRP, creatinine, urea, BUN ( $p = <0.05$ ). Conclusions: The biomarkers that presented association for the progression of the severity of the disease were leukocytes, lymphocytes and neutrophils and in relation to the patients who did not survive, lymphocytes and neutrophils leukocytes. Of the biomarkers of inflammation, CRP was associated with the progression of the severity of the disease and the presence of death in patients with COVID-19 infection, the biochemical biomarkers AST and DHL, its elevation at patient admission was associated with severity of the disease, for the progression of the severity of the disease the biomarkers that rose were AST, creatinine and BUN and to present death were creatinine, urea and BUN, of the coagulation biomarkers the D-Dimer was associated with the progression of the severity of the disease and the death of the patient with COVID-19 and finally the CALL scale was associated with the progression of the severity of the disease in a percentage concordant with the patients who during hospitalization evolved to serious pictures of the infection

**Keywords.** SARS-CoV-2, Hematological Markers, critical COVID-19.

## **I Marco teórico**

**I.I Virología:** Los Coronavirus (CoV) son virus de ARN monocatenarios con sentido positivo y envueltos que pertenecen a la subfamilia Coronavirinae, familia Coronaviridae, orden nidovirales. Existen cuatro géneros de coronavirus: Alphacoronavirus ( $\alpha$ CoV), Betacoronavirus ( $\beta$ CoV), Deltacoronavirus ( $\delta$ CoV) y Gammacoronavirus ( $\gamma$ CoV). Los murciélagos y los roedores son las fuentes genéticas de la mayoría de los  $\alpha$ CoV y  $\beta$ CoV, mientras que las aves son las fuentes genéticas de los  $\delta$ CoV y  $\gamma$ CoV <sup>1</sup>.

**I.II. Transmisión del SARS-CoV-2:** Se han descrito diversas rutas para la transmisión de los CoV humanos; la principal vía es por vía respiratoria a través de viriones suspendidos en gotas grandes ( $>5 \mu\text{m}$ ) o aerosoles finos ( $<5 \mu\text{m}$ ) expulsados del tracto respiratorio del paciente primario. Otra de las vías señaladas, aunque con menos probabilidad de infección es la inoculación por contacto directo con superficies contaminadas, muy excepcionalmente la posibilidad de transmisión fecal – respiratoria (aerosoles fecales) y por vía vertical por reportes de presencia de SARS-CoV-2 en placenta, no se ha reportado la transmisión sanguínea o sexual hasta el momento.<sup>2,3,4</sup>

**I.III. Fisiopatología:** Las principales células diana para el SARS-CoV-2 son las células epiteliales de las vías aéreas, el epitelio alveolar, células endoteliales vasculares y macrófagos pulmonares, todas ellas expresan ECA2. El SIRA, la forma más grave de Lesión Pulmonar Aguda (LPA), puede ser desencadenado por múltiples causas, destacan sepsis, aspiración, trauma, pancreatitis aguda, neumonía, e infecciones virales, como Influenza, e incluso Coronavirus <sup>5</sup>.

En la LPA, los receptores ECA, la Angiotensina II (ANG II) y receptores de angiotensina tipo 1 (AT1) funcionan como factores promotores de la lesión pulmonar, mientras que ECA2 protege contra la lesión pulmonar. Los receptores ANG II tienen un papel en la remodelación de tejidos y cambios fibróticos al actuar sobre fibroblastos o células musculares lisas, contribuyendo a la génesis o progresión de fibrosis pulmonar e hipertensión pulmonar. La infección por SARS-CoV reduce la expresión de ACE2 en las células pulmonares, debido a que la pérdida de la función pulmonar de ACE2 está asociada con una LPA, la regulación negativa de ACE2 inducida por el virus contribuye a la fisiopatología de la enfermedad <sup>6</sup>.

La infección y destrucción de células pulmonares por virus citopáticos como el SARS-CoV-2 desencadena una respuesta inmune local, reclutamiento de macrófagos y monocitos que responden a la infección, liberando citocinas y respuesta inmune primaria y adaptativa por células T y B.<sup>7</sup>

La infección por SARS-CoV induce la baja expresión (por las células dendríticas, monocitos y macrófagos) de las citocinas antivirales IFN Alfa y Beta, e induce un incremento por macrófagos en la producción de citocinas como FNT, IL-6 y quimiocinas CCL3, CCL5, CCL2 y CXCL10. La expresión inadecuada de mecanismos antivirales y citocinas - quimiocinas pro inflamatorias produce la desregulación de la respuesta inmune innata que responde a la infección por CoV, se traduce clínica y similarmente a un síndrome de tormenta de citocinas<sup>8</sup>. La Linfocitosis Hemofagocítica (LHH) secundaria es un síndrome hiperinflamatorio caracterizado por hipercitoquinemia grave con falla orgánica múltiple, en los pacientes adultos por lo general está desencadenada por infecciones virales y ocurre hasta en 4.3% de los casos de sepsis, sus características cardinales son fiebre refractaria, citopenias e hiperferritinemia, la lesión pulmonar, incluyendo SIRA ocurre en aproximadamente 50% de éstos pacientes<sup>9</sup>.

**I.IV. Patología:** La infección crítica por SARS-CoV se caracteriza por una ruptura de la integridad de la membrana alveolar, lo que resulta en la acumulación de exudados de líquido en los espacios alveolares y daño pulmonar severo, la progresión desde fase inicial hasta daño alveolar difuso y su fase exudativa que a menudo es independiente de la carga y la replicación viral, lo que indica que el resultado de esta enfermedad grave es propiciado por una respuesta inmunológica anormal, que genera el reclutamiento de células inflamatorias y daño viral a las células alveolares, principalmente a los neumocitos tipo II<sup>10</sup>.

**Afección Hematológica:** Las manifestaciones hematológicas de COVID-19 incluyen anomalías en el hemograma, particularmente linfopenia y neutrofilia, que son de importancia pronóstica, la hiperferritinemia y la deshidrogenasa láctica elevada también se han asociado con un aumento de la mortalidad, existe también coagulopatía asociada con COVID-19 caracterizada por dímeros D elevados y un mayor riesgo de eventos trombóticos.

a) Alteraciones del Recuento Celular Sanguíneo: La linfocitopenia es la manifestación hematológica más frecuente y la cuenta absoluta de linfocitos está asociada con los casos más severos de la enfermedad <sup>11</sup>. Los linfocitos totales, linfocitos T CD4 +, linfocitos T CD8 +, linfocitos B y linfocitos citolíticos naturales (NK) disminuyeron en los pacientes con COVID-19, la subpoblación T CD8 + fue especialmente más baja y en general los casos más graves de COVID-19 tuvieron un nivel más bajo de Linfocitopenia que los pacientes con casos leves <sup>12</sup>.

b) Alteraciones en el Recuento Plaquetario: La trombocitopenia moderada (rango de  $100-150 \times 10^9 /L$ ) fue observada en un rango de 20 a 36 % de los casos de COVID-19, la trombocitopenia severa ( $<50 \times 10^9 /L$ ) y solo es vista en 5% de los pacientes, ésta citopenia al ingreso está fuertemente asociada con un resultado deficiente y la mortalidad en los pacientes hospitalizados por neumonía por SARS-CoV-2, independientemente de otros marcadores de gravedad<sup>13</sup>.

c) Alteraciones Morfológicas Periféricas y Centrales: En el frotis de sangre periférica los hallazgos más comunes muestran linfocitos plasmocitoides, granulopoyesis significativa con neutrófilos hipergranulares, ocasionalmente vacuolados y de características leucoeritoblásticas. En Algunos reportes de aspirado de médula ósea se corroboraron criterios para Linfocitosis Hemofagocítica secundaria<sup>14</sup>.

d) Alteraciones de la Coagulación: Las características típicas son el aumento predominante del Dímero D y los Productos de Degradación de Fibrina / Fibrinógeno, sobre la prolongación del TP y la trombocitopenia, los pacientes con enfermedad más grave presentan coagulopatía, hay formación de coágulos intravasculares masivos similares a la Coagulación Intravascular Diseminada (CID), por lo que las pruebas de coagulación pueden considerarse útiles para discriminar los casos graves de COVID-19 y se considera en esencia una disfunción orgánica <sup>15</sup>.

**I.V Predictores de Severidad en COVID-19:** Existe una amplia gama de manifestaciones y factores propios de los pacientes (incluidos factores demográficos, clínicos, inmunológicos, hematológicos, bioquímicos y radiográficos), los cuales pueden ayudar al personal clínico a predecir la severidad de COVID-19.

Los principales hallazgos relacionados a enfermedad severa y/o mortalidad incluyen: A) Edad > 55 años; B) Comorbilidades múltiples pre existentes, C) Hipoxia; D) Involucramiento pulmonar extenso; E) Biomarcadores de disfunción orgánica <sup>16</sup>.

### I.VI Biomarcadores y Puntaje CALL

El término "biomarcador", un acrónimo de "marcador biológico", se refiere a una amplia subcategoría de signos médicos, es decir, indicaciones objetivas del estado médico observado desde fuera del paciente, que se pueden medir de forma precisa y reproducible, los Institutos Nacionales de Salud de EE.UU (NIH) estableció la definición de biomarcador como aquellas características biológicas, bioquímicas, antropométricas, fisiológicas, objetivamente mensurables, capaces de identificar procesos fisiológicos o patológicos, o bien una respuesta farmacológica a una intervención terapéutica. El biomarcador ideal debe ser específico, sensible, predictivo, rápido y económico, estable in vivo e in vitro, no invasivo, y que tenga suficiente relevancia preclínica y clínica como para modificar las decisiones relativas al proceso patológico en que se aplica <sup>17</sup>.

La identificación de biomarcadores de laboratorio eficaces capaces de clasificar a los pacientes en función de su riesgo es imprescindible para poder garantizar un tratamiento oportuno. El análisis de estudios publicados recientemente destaca el papel de la vasculitis sistémica y los trastornos de la coagulación mediados por citocinas como los principales actores de la insuficiencia multi-orgánica en pacientes con complicaciones graves de COVID-19. Los siguientes biomarcadores han sido identificados <sup>18</sup> :

**Anormalidades en los Biomarcadores en Pacientes con COVID-19 con enfermedad sistémica severa y nuevos biomarcadores potenciales <sup>18</sup>.**

Biomarcadores Hematológicos		Biomarcadores Bioquímicos		Biomarcadores de Coagulación		Biomarcadores de Inflamación		Potenciales Nuevos Biomarcadores	
↑	↓	↑	↓	↑	↓	↑	↓	↑	↓
Recuento Leucocitario	Conteo de Linfocitos	ALT	Albúmina	Tiempo de Protrombina		VSG		Hcy	Ang-(1-7)
Conteo de Neutrófilos	Conteo Plaquetario	AST		Dímero D		PCR		Ang II	Ang- (1-9)
	Conteo de Eosinófilos	Bilirrubina Total				Ferritina Sérica		RNL	Alamandina

Conteo de Células T	Nitrógeno Ureico	PCT	RML
Conteo de Células B	CK-MB	IL-2	
Conteo de Células NK	DHL	IL-6	
	Mioglobina	IL-8	
	CK-MB	IL-10	
	Troponina I		
	Cardiaca		
	Creatinina		

↑: Incremento; ↓: Decremento; ALT: Alanino Aminotransferasa; AST: Aspartato Aminotransferasa; CK: Creatin Kinasa; DHL: Deshidrogenasa Láctica; VSG: Velocidad de Sedimentación Globular; PCR: Proteína C Reactiva; PCT: procalcitonina; IL: interleucina; Hcy: homocisteína; Ang: angiotensina; RNL: radio neutrófilos-linfocitos; RML: radio monocitos-linfocitos.

Fuente: Ponti, G., Maccaferri, M., Ruini, et al. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*, 2020;57(6), 389-399.

Existen múltiples escalas de gravedad y pronósticas para neumonía adquirida en la comunidad y neumonías virales como los sistemas CURB-65, PSI/PORT, PIRO y MuLBSTA. Sin embargo por las características nuevas de la infección por SARS-CoV-2 y por tratarse de un problema de salud mundial emergente y con la finalidad de optimizar recursos médicos se creó un sistema denominado puntaje CALL<sup>19</sup>, el cual mediante un modelo predictivo de progresión de la enfermedad pueda ayudar a los médicos a elegir mejor una estrategia terapéutica. Las variables comorbilidad, edad mayor de 60 años, recuento de linfocitos  $1,0 \times 10^9 / L$  o menor y niveles de DHL de 250 a 500 U/L y DHL más de 500 U/L fueron factores independientes de alto riesgo asociados con la progresión de la enfermedad. Se clasificaron en 3 niveles de riesgo de acuerdo con sus probabilidades de progresión: 1) Clase A: de 4 - 6 puntos, < 10% de probabilidad de progresión, bajo riesgo; 2) Clase B: de 7 - 9 puntos, 10 - 40% de probabilidad de progresión, riesgo intermedio; 3) Clase C: 10 - 13 puntos, probabilidad superior al 50% alto riesgo. Los 4 parámetros clínicos del modelo CALL, con su precisión y características fáciles de usar, pueden predecir de manera óptima la progresión de la enfermedad, permitir la utilización eficiente de los recursos médicos, aumentar el efecto terapéutico y reducir la mortalidad de COVID-19.

Debido a las limitaciones en recursos tecnológicos y económicos, nuestra institución no cuenta con los recursos para realizar un perfil que incluya completamente las diversas clases de biomarcadores, además hay biomarcadores que aún están siendo investigados y otros que se realizan únicamente en tercer nivel de atención, en cuanto a las posibilidades de nuestra institución se cuenta con una gama de estudios iniciales realizados a la mayoría de los pacientes, por lo que se propone en ésta investigación el análisis del estudio retrolecivo de las siguientes variables que se incluyan en los casos atendidos en el Hospital General de Pachuca:

A) Datos Sociodemográficos: Edad; Sexo; Talla; Peso; Índice de Masa Corporal. Comorbilidad por Índice de CALL.

B) Biomarcadores Hematológicos: Recuento Leucocitario, Conteo de Linfocitos, Conteo de Neutrófilos, Conteo Plaquetario, Conteo de Eosinófilos, Ratio Neutrófilos – Linfocitos

C) Biomarcadores de Inflamación: Proteína C Reactiva, Ferritina Sérica

D) Biomarcadores Bioquímicos: ALT, AST, Bilirrubina Total, DHL, Creatinina, Urea, BUN.

E) Biomarcadores de Coagulación: TP, Dímero D.

En el caso de la severidad de COVID-19, se determinará a través de la gravedad al ingreso del paciente, progresión y mortalidad de pacientes hospitalizados.

## II Antecedentes

Los CoVs se consideraban gérmenes no altamente patógenos en humanos hasta la aparición de la epidemia del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS) la cual inició entre los años 2002 y 2003 en la provincia de Guangdong, China, y, años después, en países del Suroccidente Asiático, fue detectado otro Coronavirus altamente patógeno, cuyo cuadro Clínico se denominó Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (MERS). Existen otros cuatro tipos de coronavirus humanos (HCoV- NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43 y HKU1), que inducen infecciones leves del tracto respiratorio superior, aunque en huéspedes inmunocomprometidos pueden causar infecciones severas <sup>20</sup>.

El 31 de diciembre de 2019, la República Popular China notificó un grupo de casos de neumonía de etiología desconocida, identificados posteriormente el 9 de enero de 2020 como un nuevo coronavirus por el Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades, el día 30 de enero de 2020, la OMS declaró el actual brote como una Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional (ESPII), el día 11 de febrero, la OMS nombró a la enfermedad COVID-19, abreviatura de "enfermedad por Coronavirus 2019" (COVID-19) y el Comité Internacional sobre la Taxonomía de los Virus (ICTV) anunció "Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS - CoV-2)" como el nombre del nuevo virus que causa COVID-19, a partir del 11 de marzo de 2020, COVID-19 fue declarada una pandemia por el director general de la OMS <sup>21</sup>.

En México se creó el lineamiento específico para la vigilancia epidemiológica y por laboratorio de la Enfermedad Respiratoria Viral, dentro del Sistema Nacional de Salud, el cual tiene sustento normativo en Ley General de Salud y Norma Oficial Mexicana NOM-017-SSA-2-2012 para la vigilancia epidemiológica, asimismo en el Reglamento Sanitario Internacional (RSI 2005) <sup>22</sup>. En México se reportó el primer caso sospechoso de infección por SARS-COV-2 el día 27 de febrero de 2020 en un hombre de 31 años originario del estado de Hidalgo, tratado de manera ambulatoria y confirmada en el Comunicado Técnico Diario del Nuevo Coronavirus.

El primer caso de infección por SARS-CoV-2 en el estado de Hidalgo fue confirmado el 19 de marzo de 2020 y atendido inicialmente en el Hospital General de Pachuca <sup>23</sup>.

De acuerdo al programa de diagnóstico y tratamiento publicado más recientemente de la neumonía por coronavirus nuevo de 2019.<sup>24</sup> los pacientes con COVID-19 se dividen en clasificaciones leves, moderadas, graves y críticas. Y se dio a conocer que algunos parámetros hematológicos, incluidos los glóbulos blancos, la linfopenia, la PCR y algunos parámetros bioquímicos, como la DHL, se asocian con la gravedad del COVID-19.<sup>25,26</sup>

Existe un mayor consenso sobre los mecanismos patogénicos desencadenados por COVID-19 después de ingresar al cuerpo humano cascadas inflamatorias, tormentas de citocinas y la activación de cascadas de coagulación, son frecuentes en las vasculitis sistémicas (pulmonar, renal y cerebral) provocan complicaciones graves e incluso mortales, como sepsis, coagulación intravascular diseminada (CID) y episodios cardiovasculares agudos. Por estudios preliminares se han descrito procesos vasculíticos en la SARS-CoV-2 subyacentes al daño orgánico en paciente gravemente enfermos,<sup>27,28</sup> el daño vasculítico causa edema y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) en el pulmón y juega un papel importante en el daño cardiovascular (isquemia, trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar) y lesiones cerebrales (embolia); desafortunadamente, su gravedad no es fácilmente predecible a través de los biomarcadores de laboratorio utilizados actualmente, como el dímero D o el tiempo de protrombina/tiempo de tromboplastina parcial activada (PT/a PTT)<sup>29,30</sup> Se ha asociado un papel crítico del daño cardiovascular en pacientes con síndrome respiratorio agudo por SARS-CoV-2.<sup>31,32</sup> por lo que la práctica clínica actual sugiere determinar la IL-6, el dímero D, la lactato deshidrogenasa, y las transaminasas, además de las pruebas de laboratorio de rutina, para identificar a los pacientes en riesgo de complicaciones fatales y aquellos que potencialmente se beneficiaran de las inmunoterapias anti-IL6.<sup>33</sup> Sin embargo, dado los costosos análisis de citosinas no se realizan de forma rutinaria en la mayoría de los laboratorios, los marcadores sustitutos de infección (ferritina, PCR) correlacionados con IL-6 serán de creciente interés para valor pronóstico.

Más allá del dímero D, el tiempo de protrombina y el producto de degradación de la fibrina (FDP), no existen parámetros predictivos específicos de enfermedad isquémica y tromboembólica grave. Por esta razón, no es fácil agrupar a los pacientes en categorías de riesgo para una terapia temprana adecuada con anticoagulantes o fibrinolíticos.<sup>27</sup>

En un estudio retrospectivo de 183 pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 donde se evaluaron los parámetros convencionales de coagulación revelaron niveles significativamente más altos de Dímero D (D.D) y producto de degradación de fibrina (FDP), mayor Tiempo de Protrombina (TP) y Tiempo de Tromboplastina Parcial activada (TTPa) en comparación con los supervivientes al ingreso y 71,4% de los no supervivientes y el 0,6% de los supervivientes cumplieron los criterios de coagulación intravascular diseminada durante su estancia hospitalaria<sup>34</sup>. COVID-19 por lo tanto predispone a tromboembolismo tanto arterial como venoso, debido a inflamación excesiva, hipoxemia, inmovilización y coagulopatía intravascular diseminada. En un estudio de 184 pacientes críticamente enfermos se evaluó la incidencia acumulada de complicaciones trombóticas reportada de 31% para eventos trombóticos venosos y 3.7% para eventos trombóticos arteriales, siendo el Embolismo Pulmonar con 25% la complicación trombótica más frecuente<sup>35</sup>.

Al evaluar a 76 pacientes atendidos en la clínica Good Hope en Lima, Perú durante el periodo de abril a junio de 2020, encontraron que los niveles séricos elevados de deshidrogenasa láctica, dímero D y proteína C reactiva se asociaron con el aumento de la probabilidad de ingreso a la unidad de cuidados intensivos al momento de la hospitalización en 0.02%, lo que es estadísticamente significativo (RP: 1,002; IC95% 1,001- 1,003; RP: 1,05; IC95% 1,01-1,10 y RP: 1,06; IC95% 1,02-1,09). Y podrían reflejar la severidad de la enfermedad.<sup>36</sup>

Ortiz<sup>37</sup> realizó una revisión de estudios observacionales de publicaciones sobre accidente cerebrovascular y COVID-19, identificó que la inflamación y la hipercoagulabilidad, (En los laboratorios se identificó una elevación de fibrinógeno (92%), D-Dímero (76%) y LDH (82%) respectivamente). El tratamiento que recibieron con mayor frecuencia por ictus fueron los antiagregantes plaquetarios (51%), mientras que la terapia de reperfusión se realizó en el 30% de los casos. La inflamación y la hipercoagulabilidad presentes durante una infección por SARS-CoV-2, probablemente estén relacionados con el desarrollo de un ictus, que en este caso podría explicar la gran cantidad de oclusiones de grandes vasos,<sup>37</sup>

Se realizó una revisión narrativa en Perú que tuvo como objetivo identificar los biomarcadores asociados al pronóstico de formas severas y críticas de COVID-19. Dentro de la extensa gama de biomarcadores que incluyen el recuento sanguíneo completo. Parámetros de coagulación, bioquímicos e inflamatorios; se revisaron aquellos asociados a severidad y los que mostraron un cambio significativo dentro de los primeros 5 días. Se encontró que los biomarcadores asociados al pronóstico de formas severas y críticas de COVID-19 son la disminución de linfocitos y el aumento de LDH, PCR, Dímero D e IL6.<sup>38</sup>

Kermali y cols realizaron una revisión sistemática identificaron 34 artículos relevantes que revisaron los siguientes biomarcadores: proteína C reactiva, amiloide A sérico, interleucina 6, lactato deshidrogenasa, relación neutrófilo/linfocito, dímero D troponina cardiaca, biomarcadores renales, linfocitos, y recuento plaquetario. De estos, todos menos dos, mostraron niveles significativamente más altos en pacientes con complicaciones graves de la infección por COVID-19 en comparación con sus homólogos no graves. Los linfocitos y el recuento de plaquetas mostraron niveles significativamente más bajos en pacientes graves en comparación con los pacientes no graves.<sup>39</sup>

Se incluyeron 32 estudios con 10 491 pacientes confirmados con COVID-19. Estos estudios evaluaron biomarcadores, incluidos linfocitos, plaquetas, dímero D, lactato deshidrogenasa (LDH), proteína C reactiva (CRP), Aspartato aminotransferasa (AST), Alanino aminotransferasa (ALT), creatinina, procalcitonina (PCT) y creatina quinasa (CK) y la descripción de los resultados se seleccionó con el consenso de tres revisores independientes. Encontraron que la linfopenia (OR combinado: 3,33 (IC del 95%: 2,51–4,41);  $p < 0,00001$ ), trombocitopenia (2,36 (1,64–3,40);  $p < 0,00001$ ), dímero D elevado (3,39 (2,66–4,33) ;  $p < 0,00001$ ), PCR elevada (4,37 (3,37-5,68);  $p < 0,00001$ ), PCT elevada (6,33 (4,24-9,45);  $p < 0,00001$ ), CK elevada (2,42 (1,35-4,32);  $p = 0,003$ ), AST elevado (2,75 (2,30-3,29);  $p < 0,00001$ ), ALT elevado (1,71 (1,32-2,20);  $p < 0,00001$ ), creatinina elevada (2,84 (1,80-4,46);  $p < 0,00001$ ) y LDH (5,48 ( 3,89-7,71);  $p < 0,00001$ ) se asocian de forma independiente con un mayor riesgo de resultados desfavorables. Se encontró una asociación significativa entre linfopenia, trombocitopenia y niveles elevados de PCR, PCT, LDH, dímero D y gravedad de COVID-19.

Los resultados tienen el potencial de usarse como un biomarcador temprano para mejorar el manejo de los pacientes con COVID-19, mediante la identificación de pacientes de alto riesgo y la asignación adecuada de recursos sanitarios en la pandemia.<sup>40</sup>

A partir del análisis de 203 muestras, la PCR, IL-6, IL-10 y LDH se correlacionaron más fuertemente con la escala ordinal de gravedad de la enfermedad de la OMS, la fracción de suministro de oxígeno inspirado, la evidencia radiológica de SDRA y el nivel de soporte respiratorio ( $p \leq 0,001$ ). Los niveles de IL-6 de  $\geq 3,27$  pg / ml proporcionan una sensibilidad de 0,87 y una especificidad de 0,64 para un requisito de ventilación, y una PCR de  $\geq 37$  mg / l de 0,91 y 0,66. El curso heterogéneo de la enfermedad de COVID-19 es impredecible, y va desde síntomas leves autolimitados hasta tormentas de citocinas, SDRA, insuficiencia multiorgánica y muerte. La identificación de casos de alto riesgo permitirá la intervención y la intensificación adecuadas.<sup>41</sup>

Dentro del marco referencial se incluye el estudio de Fei Zhui,<sup>42</sup> et al, el cual es de tipo cohorte retrospectivo y multicéntrico, en el que las variables clínicas analizadas en un grupo de 191 pacientes hospitalizados con prueba confirmatoria mediante Reacción en Cadena de la Polimerasa en tiempo real (rt-PCR) para SARS-CoV-2, fueron categorizados entre sobrevivientes y no sobrevivientes con los siguientes datos destacados: Frecuencia Respiratoria > 24 respiraciones por minuto, prevalencia 63% entre pacientes no sobrevivientes, fiebre: 94% en ambos grupos, tos: 72% del total de los pacientes, expectoración en 23 % de los casos, mialgia 15% de los casos, fatiga: 23% en ambos grupos, y síntomas gastrointestinales como diarrea, náusea y vómito < 10%. La disnea se presentó al 7° día del inicio de los síntomas en ambos grupos de pacientes y los criterios para ingreso a la UCI al 12° día, en cuanto a los datos de laboratorio se observó que la cuenta de Linfocitos totales <  $0,8 \times 10^9$ /litro prevalente en 79% entre pacientes no sobrevivientes, el valor de lactato deshidrogenasa > 245 UI con promedio 521 U/L se encontraba elevada en 98% de los pacientes no sobrevivientes, a diferencia del grupo de pacientes sobrevivientes los cuales estaba elevada con cifra promedio de 253.5 U/L.

La ferritina sérica, un biomarcador de síndrome híper inflamatorio se encontraba elevada en ésta enfermedad con un promedio de 1453.3 µg/L y alterada en 96% del grupo No sobreviviente, al igual que el Dímero D > 1 µg/mL elevado en 81% <sup>42</sup>

Los pacientes con criterios clínicos para COVID-19 Severo deben presentar al menos uno de los siguientes criterios: 1) Frecuencia Respiratoria: ≥ 30 respiraciones por minuto en reposo; y 2) Saturación de Oxígeno: < 93% en reposo; radio de presión arterial de oxígeno sobre fracción inspirada de oxígeno (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) > 300 mmHg.

Los pacientes críticamente enfermos son los que cuentan con los siguientes criterios:

A) Pacientes que requieran Ventilación Mecánica

B) Choque

C) Combinación de otra falla orgánica.

Las complicaciones que pueden desarrollar son múltiples, destacando principalmente el SIRA, cuyo mecanismo fisiopatológico desencadenante es la tormenta de citocinas activado por el SARS-CoV-2, entre otras complicaciones destacan lesión renal aguda, miocardiopatía y coagulopatía <sup>43</sup>. Los criterios de SIRA para COVID-19 son los mismos considerados por la definición de Berlín de 2012 de la Sociedad Europea de Terapia Intensiva <sup>44</sup>.

En un estudio retrospectivo de serie de casos de pacientes hospitalizados por COVID-19 que incluyó a 1549 pacientes, en un hospital de Madrid, España se reportó que 14,3% de los pacientes presentaba criterios para SIRA <sup>45</sup>. Los pacientes que requieren de Ventilación Mecánica tienen alta mortalidad, en un estudio de Serie de Casos en Nueva York, EE.UU., las tasas de mortalidad para los que recibieron ventilación mecánica en los grupos de edad de 18 a 65 y mayores de 65 fueron 76,4% y 97,2%, respectivamente, por lo que hace de ésta una enfermedad altamente letal para aquellos que desarrollen el SIRA <sup>46</sup>.

En un estudio de cohorte retrospectivo en Wuhan, China, que incluyó 191 pacientes mostró un aumento de las probabilidades de muerte hospitalaria asociada con la edad avanzada, mayor Puntuación en la Evaluación Secuencial de Falla Orgánica (SOFA

score) y dímero D mayor de 1 µg/mL al momento de la admisión. Adicionalmente se observó que niveles elevados de IL-6 sanguínea, Troponina I ultrasensible, DHL y Linfocitopenia se asociaron con mayor frecuencia a COVID-19 severo y correlacionaban niveles más altos en pacientes no sobrevivientes en comparación con sobrevivientes <sup>47</sup>.

Se han implementado protocolos de atención a nivel internacional, para SARS CoV-2, Sin embargo para predecir el riesgo de ingreso a Unidad de cuidados Intensivos (UCI) y mortalidad, no se cuenta con score validados, razón por la cual en Perú desde Marzo del 2020 plantearon la finalidad de determinar la capacidad de predicción del CALL score, MULBSTA score y CURB-65 score en pacientes hospitalizados por neumonía por COVID-19, Para ello se empleara un estudio observacional analítico descriptivo donde se incluirá a todos los pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna área COVID del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins entre los meses de octubre a diciembre del 2020, obteniéndose por medio de una ficha de recolección de datos las variables demográficas, clínicas, imagenológicas y de laboratorio ; con las cuales se calculará los scores para cada paciente y finalmente para determinar la capacidad de predicción se empleara las curvas de ROC y el área bajo la curva (AUC), así como el test de comparación de AUC. Este estudio será importante debido a que les permitirá determinar cuál score emplear y poder aplicarlo en su población como método de tamizaje al ingreso en admisión hospitalaria en unidades de hospitalización.<sup>48</sup>

En relación a los estudios nacionales se encontró que, en México, se evaluaron biomarcadores inflamatorios y pro coagulantes en pacientes con COVID-19 en un hospital público. Se tomaron muestras de sangre en las primeras 48 h posteriores al ingreso en 119 pacientes confirmados con COVID-19 que se clasificaron en 3 grupos según la demanda de oxígeno, la evolución y la gravedad de la enfermedad de la siguiente manera: 1) No grave: cánula nasal o máscara de oxígeno; 2) Grave: cánula nasal de alto flujo y 3) Muerte: ventilación mecánica que eventualmente conduce a un desenlace fatal. Las muestras de sangre de 20 donantes sanos se incluyeron como grupo de control. El análisis de biomarcadores inflamatorios y de coagulación, incluidos el dímero D, la interleucina 6, la interleucina 8, PAI-1, la selectina P y el FvW se realizó en plasma. También se incluyeron biomarcadores de rutina de laboratorio y clínicos y se

compararon entre los grupos. Las concentraciones de dímero D ( $14,5 \pm 13,8 \mu\text{g} / \text{ml}$ ) y PAI-1 ( $1223 \pm 889,6 \text{ ng/ml}$ ) fueron significativamente elevadas en pacientes con COVID-19 grave ( $P < 0,0001$ ). Se encontró una diferencia significativa en la interleucina-6, PAI-1 y P-selectina en donantes sanos y no graves en comparación con pacientes con COVID-19 grave y fallecidos ( $P < 0,001$ ). Los niveles de FvW también fueron significativamente diferentes entre los pacientes graves ( $153,5 \pm 24,3 \text{ UI} / \text{dl}$ ) y los no graves ( $133,9 \pm 20,2 \text{ UI} / \text{dl}$ ) ( $P < 0,0001$ ). Los niveles de glóbulos blancos y glucosa también se elevaron significativamente en pacientes con COVID-19 grave.<sup>49</sup>

En relación a los score utilizados para predecir ingreso a UCI y mortalidad en México se comparó el puntaje CALL y el puntaje COVID GRAM, ambos fueron utilizados en poblaciones chinas, así como el puntaje ABC GOALS, los dos primeros mostraron un desempeño menor comparado con el ABC GOALS. Pero es importante considerar que tanto el score CALL como el COVID-GRAM se derivaron de poblaciones con un riesgo menor de ingreso a UCI que la población mexicana (19.2% y 8.2% comparado con el 34.9% y 47.9% en población mexicana) Por lo tanto, los elementos específicos incluidos en las puntuaciones más la derivación de una población con menor riesgo para la admisión a la UCI puede explicar el menor rendimiento de estos puntajes en nuestra población.<sup>50</sup>

### **III Justificación**

Siendo la COVID-19 una enfermedad infecciosa en origen, la respuesta inmunitaria e inflamatoria frente a SARS-CoV-2 son aspectos de gran relevancia científica e interés social, puesto que su estudio debería conducir al conocimiento de mecanismos subyacentes a la patología, y a la identificación de puntos de intervención terapéuticos y de prevención. Es una necesidad urgente contar con biomarcadores fiables relacionados con la progresión de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), con el fin de estratificar a los pacientes de alto riesgo para asegurar una asignación óptima de recursos. La identificación de biomarcadores está estrictamente relacionada a la comprensión de los mecanismos patogénicos virales, así como con el daño celular y orgánico.

Así como el modelo de puntuación CALL, el cual incluye 4 variables que son de fácil obtención en el expediente clínico, los médicos pueden mejorar el efecto terapéutico y reducir la mortalidad de COVID-19, basada en una estratificación en el riesgo de progresión de la enfermedad.

La valoración inicial en la que se observen datos de gravedad puede ser útil para la toma de decisiones clínicas importantes, influye en las decisiones terapéuticas y otras en el manejo intrahospitalario, como la canalización de un paciente a la Unidad de Cuidados Intensivos, esto incrementa la utilización de recursos, por lo que se emplea en la optimización de los recursos farmacológicos, financieros, tecnológicos y humanos, que en el contexto de la pandemia son de vital importancia.

## **IV Planteamiento del problema**

Los Biomarcadores hematológicos, inflamatorios, bioquímicos y de coagulación pueden desempeñar un papel vital en la predicción temprana de la gravedad de la enfermedad y pueden proporcionar una mejor guía para el manejo rápido de los pacientes, por lo que pueden ayudar a predecir morbilidad y mortalidad.

La Linfopenia, la Trombocitopenia, el perfil de coagulación anormal y la sepsis que conducen a la Coagulación Intravascular Diseminada están documentadas en pacientes con COVID-19. El recuento de plaquetas es un parámetro hematológico simple y fácilmente disponible, que se asocia de forma independiente con la gravedad de la enfermedad y el riesgo de mortalidad. Las alteraciones bioquímicas, como la elevación en los niveles de DHL indican mayor daño tisular, asociado a lesión pulmonar principalmente, además las alteraciones en las transaminasas y elevación de azoados, son biomarcadores útiles en falla orgánica múltiple en el contexto de una infección viral con repercusiones sistémicas. Por lo tanto, se puede planificar el manejo apropiado a partir de dichos parámetros para estos pacientes antes de que desarrollen disfunción orgánica o choque.

De igual manera se buscan analizar los datos demográficos basales de los pacientes hospitalizados y la relación con biomarcadores como en escalas de predictores de progresión de la enfermedad, usando el sistema de puntaje CALL, el cual ofrece de una manera simple cuatro parámetros, con el fin de mejorar el efecto terapéutico y reducir la mortalidad de COVID-19, con un uso más preciso y eficiente de los recursos médicos.

### **IV.1 Pregunta de investigación:**

¿Los Biomarcadores y el puntaje CALL se asocian a la severidad por COVID-19?

## IV.2 Objetivos

**Objetivo general:** Determinar si los biomarcadores hematológicos, inflamatorios, bioquímicos y de coagulación y el puntaje CALL se asocian a la severidad por COVID-19 en pacientes hospitalizados en el Hospital General de Pachuca.

### Objetivos específicos

1. Caracterizar a la población del estudio mediante las variables sociodemográficas de los pacientes adultos internados por COVID-19 en el Hospital General de Pachuca.
2. Definir la comorbilidad con mayor prevalencia en la población estudiada.
3. Determinar si los biomarcadores hematológicos (Recuento Leucocitario, Conteo de Linfocitos, Conteo de Neutrófilos, Conteo Plaquetario, Conteo de Eosinófilos, ratio Neutrófilos – Linfocitos) se asocian con la severidad de COVID-19.
4. Definir si los biomarcadores de Inflamación: Proteína C Reactiva, Ferritina Sérica se asocian con la severidad de COVID-19.
5. Determinar si los biomarcadores Bioquímicos: ALT, AST, Bilirrubina Total, DHL, Creatinina, Urea, BUN, Creatinina, se asocian a la severidad de COVID-19.
6. Determinar si los biomarcadores de Coagulación: TP, Dímero D, se asocian a la severidad de COVID-19.
7. Definir el Rendimiento Diagnóstico del Sistema de Puntaje CALL para predecir severidad de COVID-19 en la población estudiada.

## IV.3 Hipótesis

**Hipótesis:** Los Biomarcadores hematológicos, inflamatorios, bioquímicos, de coagulación y el puntaje CALL se asocian a severidad (Gravedad, progresión de la enfermedad y mortalidad) en Pacientes Adultos internados por COVID-19.

**Hipótesis Nula:** Los Biomarcadores Hematológicos, Inflamatorios, Bioquímicos, de Coagulación y el puntaje CALL, no se asocian a severidad en pacientes adultos internados por COVID-19.

## **V. MÉTODO**

### **V.1. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN:**

Se trata de un estudio de tipo transversal, retrolectivo, en un periodo comprendido del 19 de marzo de 2020 a 19 de marzo de 2021, mediante la revisión aleatorizada de expedientes clínicos de pacientes adultos internados por COVID-19 en el Hospital General de Pachuca.

### **V.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA INFORMACIÓN**

El análisis de la información se realizó con el paquete estadístico SPSS versión 17.

#### **1) Análisis univariado**

Las variables continuas se expresaron en medianas con sus respectivos rangos, los resultados se presentaron utilizando tablas, gráficas y cuadros. Se realizaron medidas de tendencia central, así como de las proporciones.

#### **2) Análisis bivariado**

Las variables categóricas se describieron como valor absoluto (n) y porcentajes (%), se compararon de estas variables los grupos de pacientes con enfermedad leve y grave, y con el objetivo de establecer asociación entre estas las variables, se emplearon tablas de contingencia mediante las siguientes pruebas: Chi cuadrado (independencia entre variables), razón de momios (grado de asociación entre variables). El nivel de significancia que se usará será de  $\alpha = 0.05$ . Se consideraron con significación estadística para todo valor de  $p < \alpha$ . Para las variables continuas se expresaron utilizando la media. Estas variables fueron comparadas en ambos grupos utilizando la prueba de t - Student si la distribución es normal o la prueba de U de Mann-Whitney si la distribución no es normal: la normalidad de las variables se estableció mediante a la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

### **V.3. UBICACIÓN ESPACIO-TEMPORAL:**

**V.3.1. Lugar:** Hospital General de Pachuca

**V.3.2. Tiempo:** 19 de marzo de 2020 a 19 de marzo de 2021

**V.3.3. Persona:** Pacientes adultos internados por infección primaria por SARS-CoV-2.

## **V.4. SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO**

### **V.4.1. Criterios de inclusión:**

- 1) Expedientes de pacientes ingresados en el Hospital General de Pachuca en un periodo comprendido del 19 de marzo de 2021 a 19 de marzo de 2020
- 2) Expediente de pacientes mayores de 18 años de edad que cumplan con criterios de COVID-19.
- 3) Expedientes de pacientes que cuente con la presencia de SARS-CoV-2 en muestras respiratorias confirmada mediante un ensayo de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real (RT-PCR) por parte de la Red Nacional de laboratorios de Salud Pública reconocidos por el InDRE.
- 4) Expedientes de pacientes que cuenten con los parámetros de laboratorio involucrados en la definición de variables del estudio.

### **V.4.2.- Criterios de exclusión:**

- 1) Pacientes que presenten infección primaria por otros patógenos, bacterias, micobacterias, bacterias atípicas, hongos, otros virus respiratorios.
- 2) Paciente con enfermedad hematológica diagnosticada previamente.

### **V.4.3. Criterios de eliminación:**

- 1) Paciente que haya decidido egreso voluntario.
- 2) Paciente con expediente clínico incompleto.

## **V.5. DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO DE MUESTRA Y MUESTREO**

### **V.5.1. Tamaño de la muestra**

Se calculó el tamaño de muestra en base a una proporción finita, se conoce por un censo histórico, que durante el periodo de 19 de marzo de 2019 a 19 de marzo de 2020 se hospitalizaron a 1625 pacientes con diagnóstico de COVID 19 en el Hospital General de Pachuca.

$$n = \frac{N \times Z_a^2 \times p \times q}{d^2 \times (N - 1) + Z_a^2 \times p \times q}$$

- N= Total de la población (1625 pacientes)
- $Z_a^2 = 1.96^2$  (ya que la seguridad es del 95 %)
- p = proporción esperada (en este 14.3% = 0.143%)<sup>25</sup>
- q = 1 – p (en este caso 1 – 0.05 = 0.95)
- d = precisión (en este caso deseamos un 5%)

Se requieren de 193 expedientes de pacientes internados con diagnóstico de COVID-19.

#### **V.5.2. Muestreo:**

Se realizó muestreo aleatorio simple, se enlisto en una hoja de Excel los expedientes clínicos de la población total hospitalizada por COVID-19, se tomaron al azar 193 expedientes para su revisión.

#### **VI. ASPECTOS ÉTICOS**

Esta investigación cumple las normas del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud en su Título Segundo relacionado a aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, en sus Artículos 13 al 27, para salvaguardar su integridad y respetando sus derechos. De acuerdo a su Artículo 17 se considera un riesgo tipo I investigación sin Riesgo. Manifestando que esta investigación, no presenta ningún riesgo que ponga en peligro la integridad de los participantes, garantizando la confidencialidad de su identidad y de la información obtenida. No requiere de consentimiento informado.

## **VII. RECURSOS HUMANOS, FÍSICOS Y FINANCIEROS**

### **Recursos Humanos**

Investigador principal: MC **Vicente Ruiz Soto**- Médico residente del cuarto año de Medicina Interna.

Asesor metodológico. Mtra. **Cecilia Sánchez Moreno - UAEH**

Asesor clínico. **M.C Esp. Javier Hernández Romero / M.C Esp. Rodolfo Vidales González**

### **Recursos Físicos**

Expedientes Clínicos.

Una computadora con recursos electrónicos y software especializado en análisis estadístico.

Una impresora para fotocopias del instrumento de recolección de datos, formato CDI, así como, para entregar los avances y resultados finales.

### **Recursos materiales**

Hojas para la recopilación de los datos.

Lápices.

Bolígrafos.

Engrapadora estándar.

Grapas estándar.

Equipo de cómputo con acceso a internet.

Impresora.

Cartuchos de tinta.

Hojas bond tamaño carta y oficio.

Revistas médicas de investigación electrónicas.

Libros de metodología de la investigación.

### **Recursos financieros**

Estimados en \$7,000 y serán a cargo del investigador responsable.

## VIII RESULTADOS

Se revisaron 193 expedientes clínicos que cumplieron con los criterios de inclusión, se observó que la edad promedio fue de 54 años, una edad mínima de 19 años y una máxima de 90 años, el promedio de talla fue de 162.7 cm, con un peso promedio de 78 kg, un peso mínimo de 40 kg y un máximo de 140 kg, en relación a los biomarcadores se puede observar en la tabla 1. Los promedios, así como sus valores mínimos y máximos.

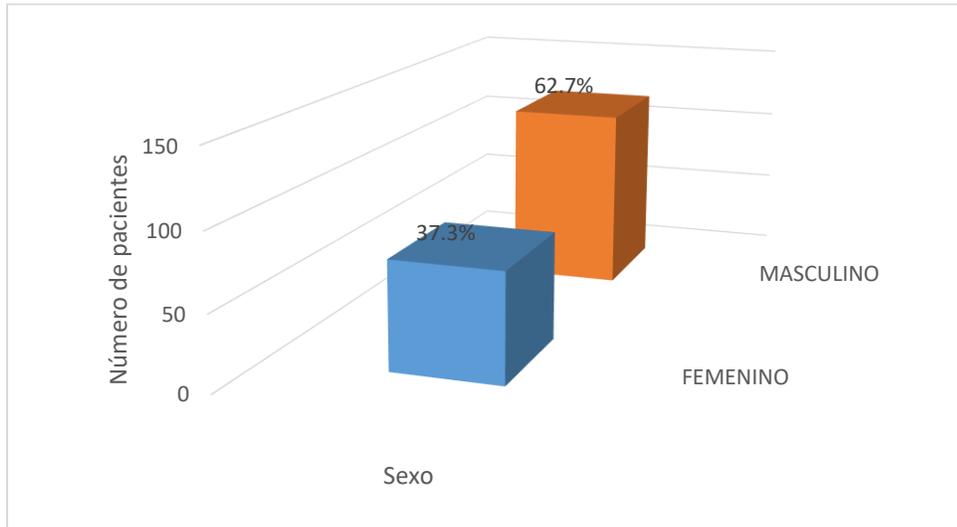
Tabla 1 Porcentaje de pacientes con COVID-19 por grupo de edad.

<b>Grupos de edad (años )</b>	<b>Frecuencias n=193</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>10- 19</b>	1	.5
<b>20-29</b>	6	3.1
<b>30-39</b>	26	13.5
<b>40-49</b>	43	22.3
<b>50-59</b>	56	29.0
<b>60-69</b>	30	15.5
<b>70-79</b>	21	10.9
<b>80-89</b>	9	4.7
<b>90-99</b>	1	.5
<b>Total</b>	193	100

Fuente: hoja de recolección de datos

Predomino el grupo de entre 50 y 59 años de edad seguido del grupo de 40 y 49 años de edad como se muestra en la tabla 1, se observa que la infección se presentó en edades menores a las reportada por la literatura, el COVID 19 es más grave en personas mayores a los 55 años de edad.

Fig. 1 Porcentaje de sexo en pacientes con COVID-19



Fuente: hoja de recolección de datos

Los pacientes del sexo masculino fueron los más afectados, 62.7% (121 pacientes) versus 37.3 % (72 pacientes) del sexo femenino, lo cual concuerda con los estudios previos en los que se ha demostrado la mayor afectación en el sexo masculino

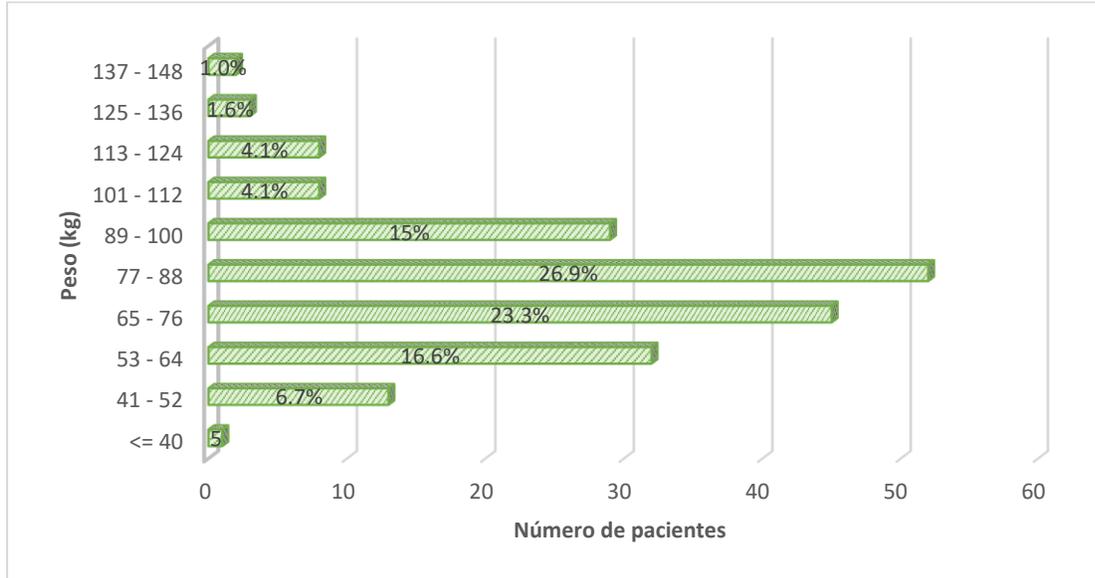
Tabla 2 Talla de los pacientes con COVID-19

Talla ( metros)	Frecuencia	Porcentaje
<b>n= 193</b>		
<b>≤1.38</b>	1	.5
<b>1.39 – 1.48</b>	9	4.7
<b>1.59 – 1.68</b>	124	64.2
<b>1.79 – 1.88</b>	59	30.6
<b>Total</b>	193	100

Fuente: Hoja de recolección de datos

La talla de los pacientes la mayor frecuencia se encontró entre 1.59 m y 1.68 m en pacientes con infección por COVID-19 como se muestra en la tabla 2.

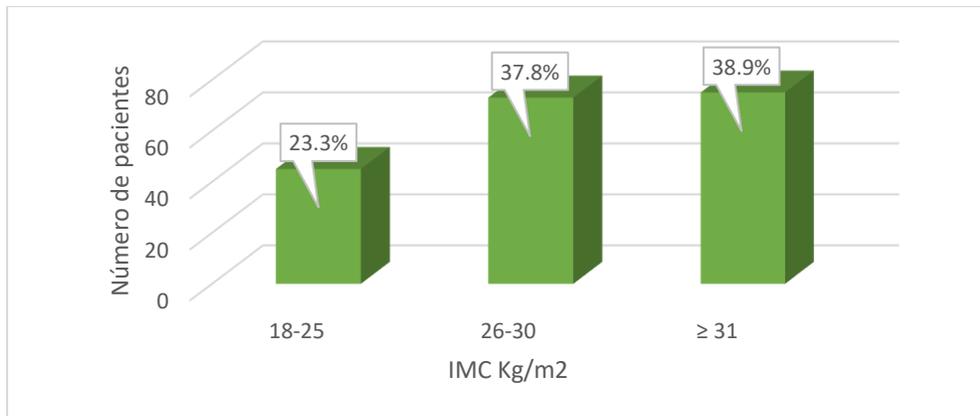
Fig. 2 Peso agrupado de pacientes hospitalizados por COVID-19



Fuente: Hoja de recolección de datos

El peso de los pacientes el mayor porcentaje se observó entre los 77 y 88 kg, 26.9% (52 pacientes), seguido en orden de frecuencia del grupo de 65 y 76 kg, 23.3 % (45 pacientes) como se muestra en la fig. 2.

Fig. 3 Índice de Masa Corporal en pacientes hospitalizados por COVID-19.



Fuente: Hoja de recolección de datos

Como se observa en el gráfico no. 3, los pacientes con COVID 19, presentaron sobrepeso y obesidad en un porcentaje muy importante (37.8 % y 38.9% respectivamente), y fue de los factores de riesgo de mayor prevalencia en este estudio.

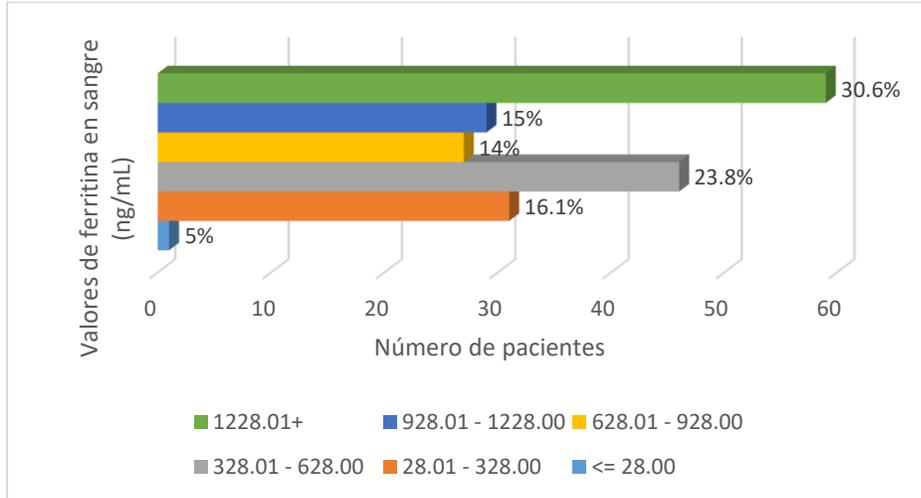
Tabla 3. Frecuencias, medidas de tendencia central y medidas de dispersión de las variables somatometría y biomarcadores en pacientes con infección por COVID-19.

	Media	Mediana	Desv. Tip	Varianza	Mínimo	Máximo
<b>Somatometría</b>						
<b>Edad</b>	54	54	14.60	213.10	19	90
<b>Talla</b>	1.63	1.64	0.10	0.01	1.38	1.87
<b>Peso</b>	78.00	78.00	19.44	378.11	40.00	140.00
<b>IMC</b>	29.54	28.70	5.10	35.47	18.50	54.00
<b>Biomarcadores</b>						
<b>Ferritina</b>	1077.17	812.00	1326.33	1759162.55	28.00	13221.00
<b>Bilirrubina</b>	0.73	0.64	41205.00	0.17	0.14	2.47
<b>PCR</b>	19.05	13.00	24.39	594.85	0.37	203.00
<b>AST</b>	53.58	38.00	51.43	2645.36	11.00	476.00
<b>Eosinófilos</b>	0.74	0.01	6.50	42.15	0.00	65.00
<b>DHL</b>	775.93	666.00	618.30	382273.59	8.37	6887.00
<b>ALT</b>	45.53	35.00	35.48	1258.55	3.00	220.00
<b>Radio N-L</b>	7.67	5.13	9.16	83.83	0.00	49.00
<b>Creatinina</b>	1.50	0.82	2.60	6.77	0.29	18.70
<b>Leucocitos</b>	10.51	9.30	5.13	26.27	1.50	35.99
<b>Plaquetas</b>	239.47	219.00	118.36	14008.66	33.00	803.00
<b>Urea</b>	54.94	38.00	50.73	2573.80	7.40	323.00
<b>Linfocitos</b>	1.35	1.13	1.35	1.83	0.13	12.20
<b>TP</b>	13.87	13.60	1.39	1.93	11.70	21.60
<b>BUN</b>	24.66	17.00	23.23	539.62	3.40	151.00
<b>Neutrófilos</b>	8.8399	7.80	4.72	22.28	0.96	32.60
<b>Dímero D</b>	1079.40	710.00	1519.58	2309115.79	85.00	10000.00
<b>Escala CALL</b>						
<b>Puntos CALL</b>	8.50	9.00	3.02	9.13	0	13

Abreviaturas: IMC índice de masa corporal, PCR proteína C reactiva, AST aspartato aminotransferasa, DHL deshidrogenasa láctica, ALT alanino transaminasa, Radio N-L radio neutrófilos-linfocitos, TP tiempo de protrombina, BUN nitrógeno ureico sérico,

Fuente: Hoja de recolección de datos

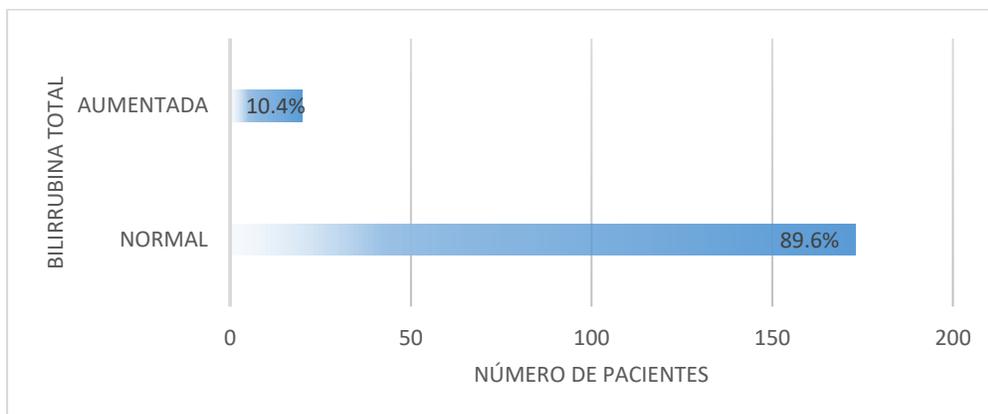
Fig. 4 Valores de Ferritina en sangre al ingreso del paciente a hospitalización.



Fuente. Hoja de recolección de datos

Como se muestra en el gráfico no 4, los valores de la ferritina normales se encontraron en el 21.1 % el punto de corte que se considero fue de 328 ng/dl, por encima de esta cifra se consideró como valores elevados. El 78.9% presentaron valores por encima de lo normal, la elevación de este biomarcador de inflamación en el contexto de COVID-19 es uno de los que se encuentran con mayor frecuencia elevados.

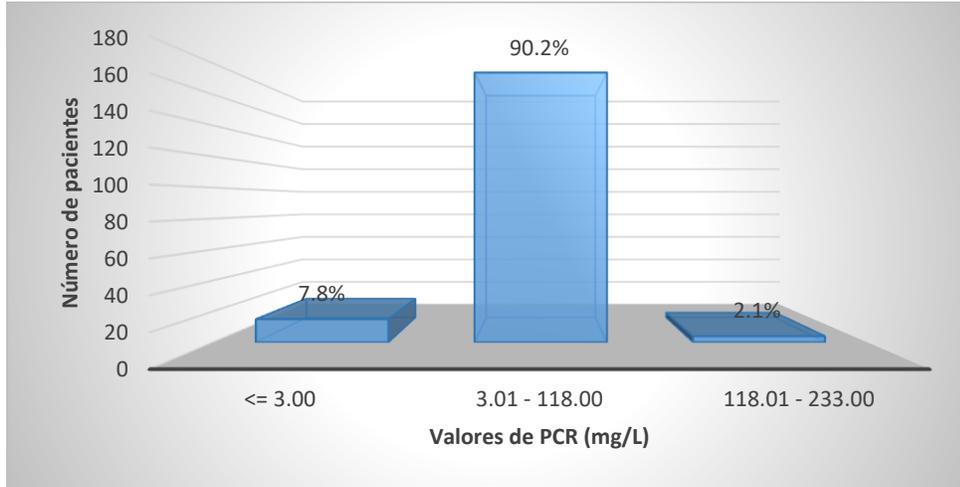
Fig. 5 Bilirrubina Total en sangre de pacientes con afectados por infección por COVID 19



Fuente. Hoja de recolección de datos

La BT es un biomarcador que se presentó con cifras normales en 89.6% (173 pacientes), su elevación se presentó en un porcentaje bajo como se observa en el grafico 5

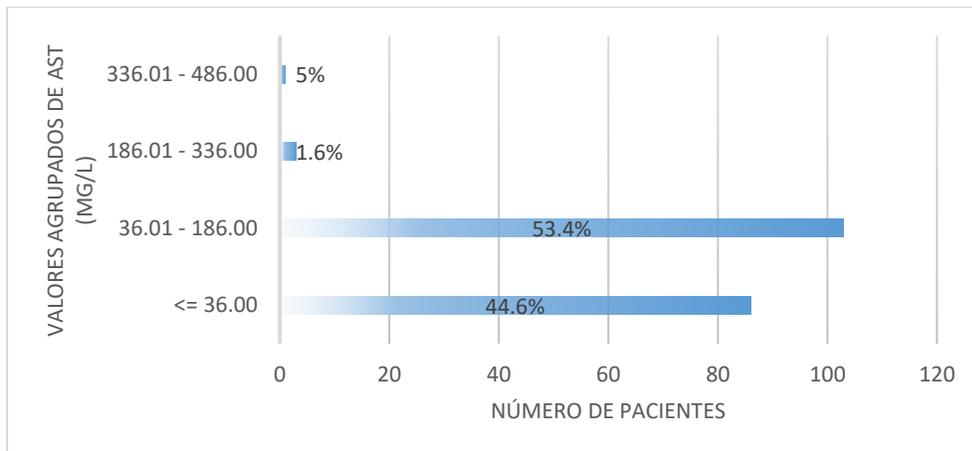
Fig. 6 Proteína C Reactiva sérica de pacientes afectados por COVID-19



Fuente. Hoja de recolección de datos

La PCR es un biomarcador de inflamación que se encuentra elevado en enfermedad sistémica severa por covid-19 y como se observa en el grafico el 90.2% de los pacientes presentaron PCR elevada.

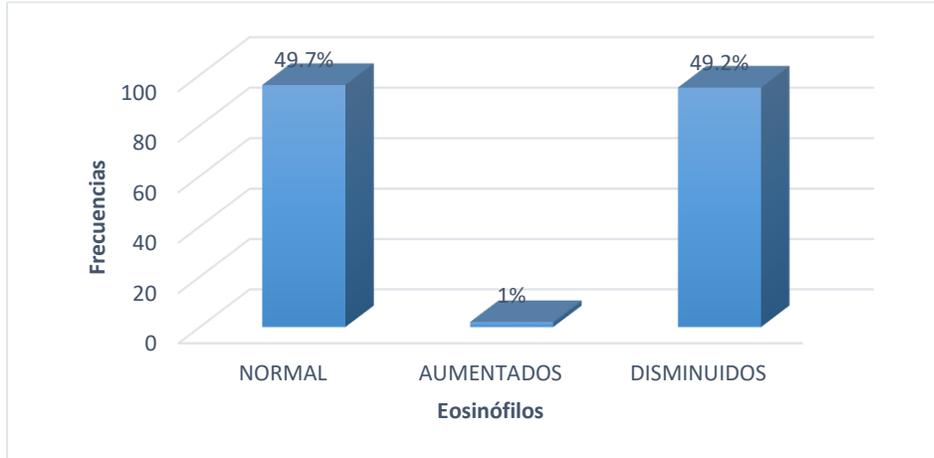
Fig. 7 Valores de Aspartato Aminotransferasa sérica en pacientes con COVID-19



Fuente. Hoja de recolección de datos

La AST elevada se asocia a enfermedad sistémica severa por COVID-19, el 55.4 % de los pacientes reportaron una AST elevada.

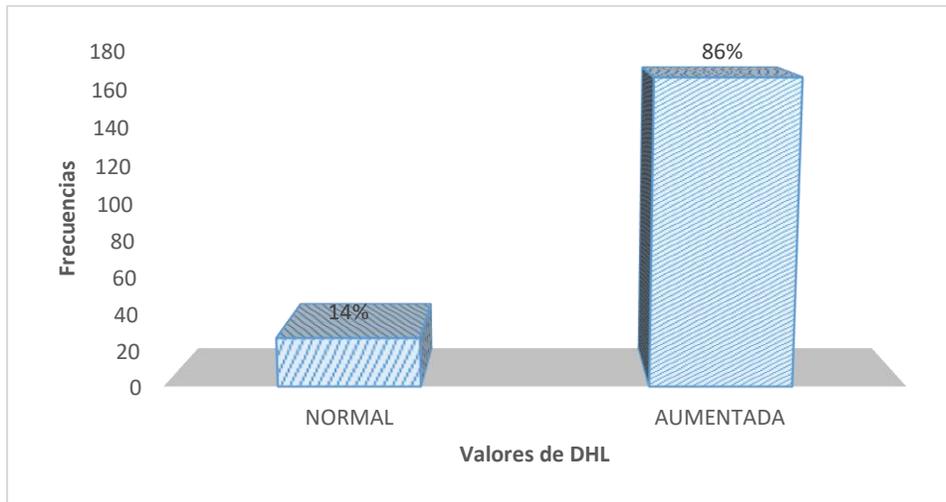
Fig. 8 Eosinófilos en sangre de pacientes con COVID-19



Fuente. Hoja de recolección de datos

La eosinopenia se presentó en 49.2% de los pacientes con infección por COVID-19, su disminución se asocia a infección severa.

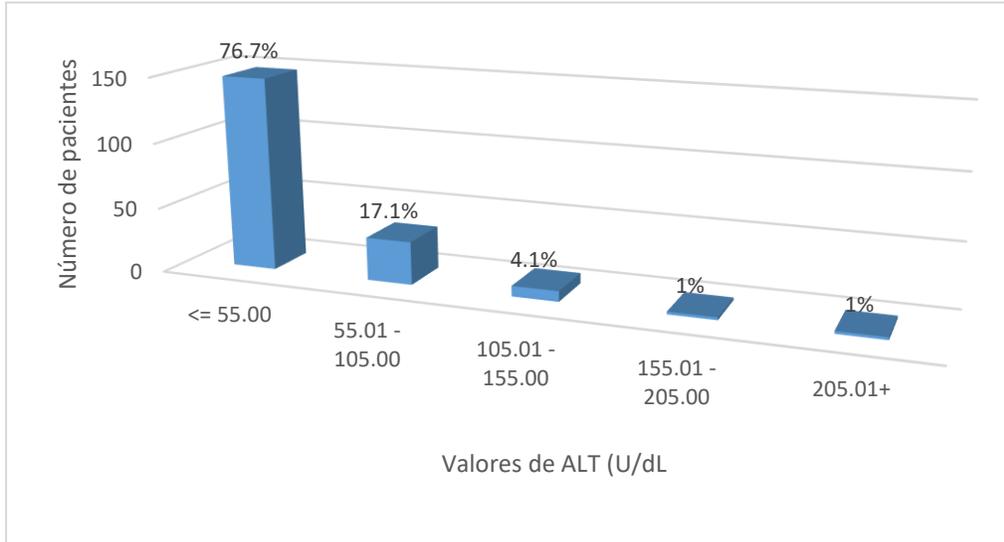
Fig. 9 Deshidrogenasa láctica sérica en pacientes internados por COVID-19



Fuente. Hoja de recolección de datos

Las cifras elevadas de DHL se presentaron en el 86% de los pacientes. El punto de corte fue de 350 U/L, para considerar cifras por encima de parámetros normales, los niveles de DHL de 250 a 500 y más de 500 U/L son factores independientes de alto riesgo asociados a la progresión de la severidad de la enfermedad.

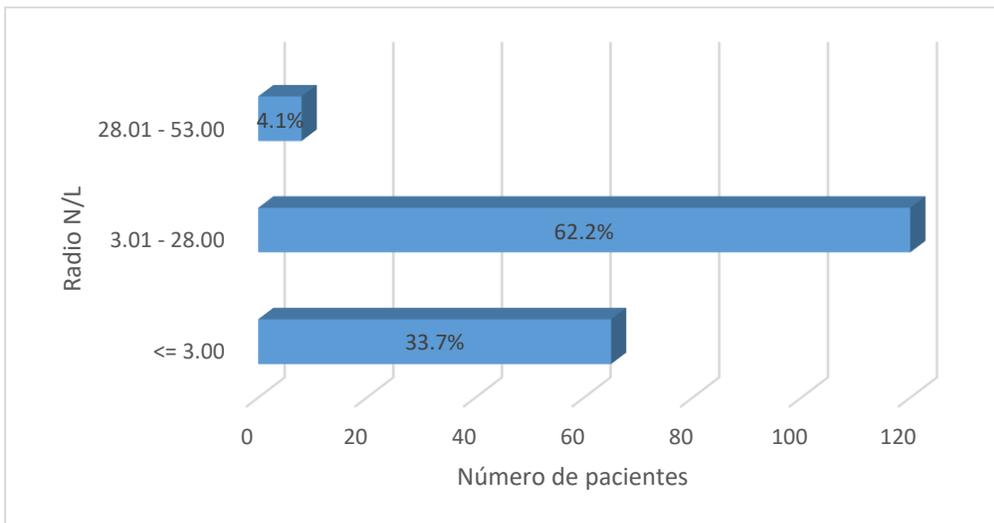
Fig. 10 Valores de Alanino Aminotransferasa en pacientes con COVID-19



Fuente. Hoja de recolección de datos

La elevación de la ALT fue en 23.3% (45 pacientes), su elevación en estudios previos se asocia con progresión de la severidad de la enfermedad por covid-19 en este estudio no se presentó incremento importante de esta enzima.

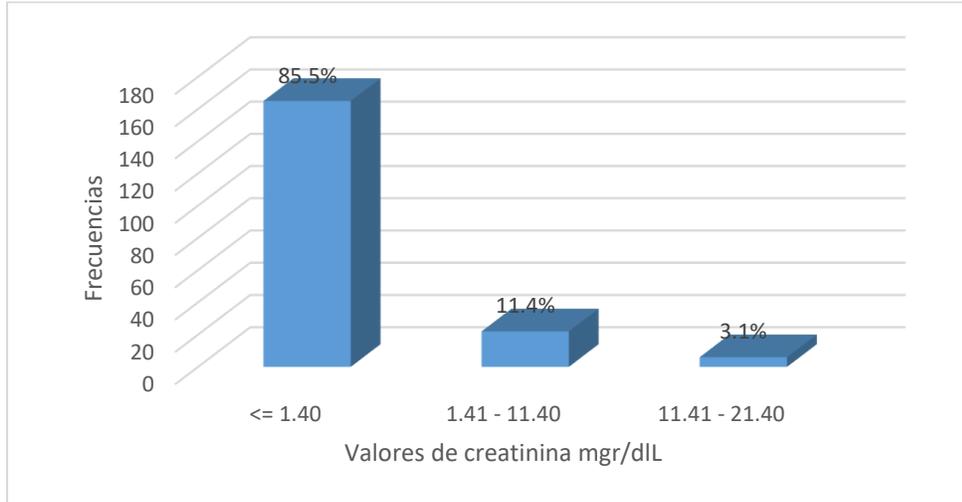
Fig. 11 Radio Neutrófilos-Linfocitos en pacientes con COVID-19



Fuente. Hoja de recolección de datos

El radio N-L también es un biomarcador que se asocia a la severidad de la infección por COVID-19, su elevación por encima de 3.00 se presentó en 66.3% (120 pacientes).

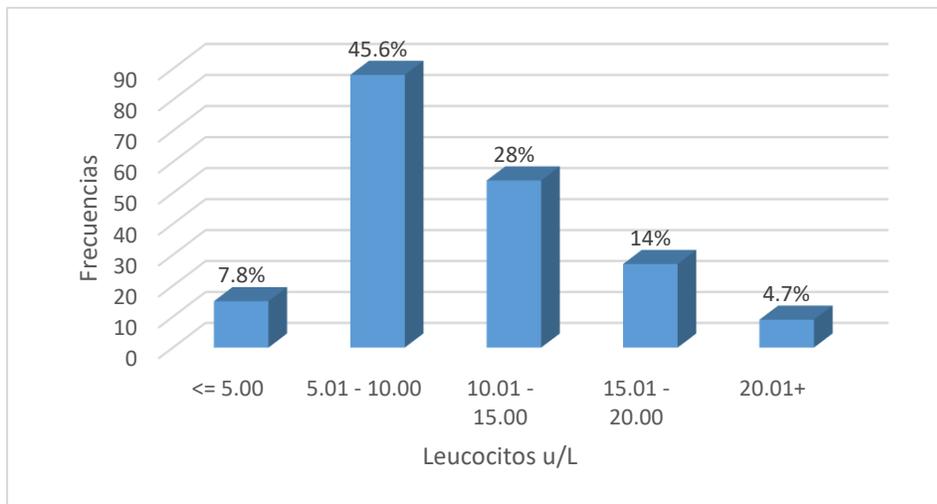
Fig. 12 Creatinina sérica en pacientes afectados por COVID-19



Fuente. Hoja de recolección de datos

El punto de corte de la creatinina sérica para considerarla elevada fue de 1.40 mgr/dl, los pacientes que presentaron elevación fue el 14.5% (28 pacientes) .

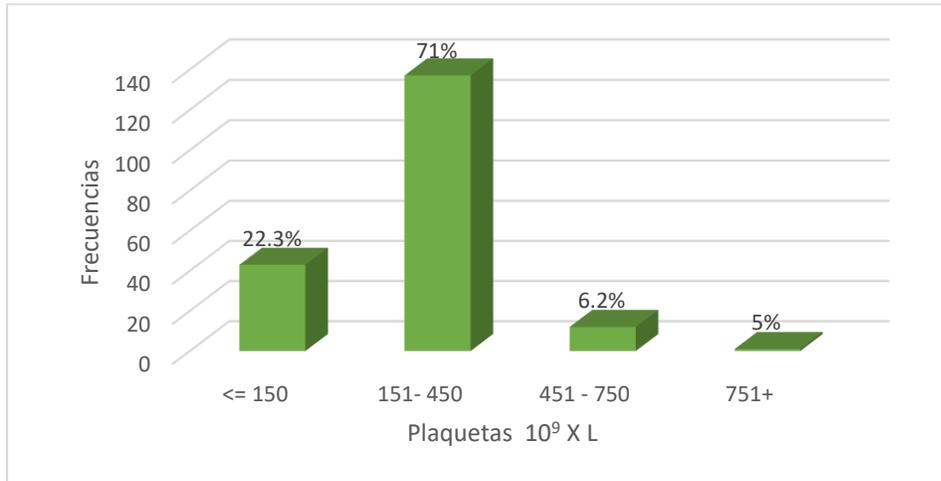
Fig. 13 Recuento leucocitario al ingreso del paciente



Fuente. Hoja de recolección de datos

El recuento leucocitario es un biomarcador hematológico, el cual se eleva en procesos infecciosos, como observamos en el gráfico 13 este se encontró elevado en el 46.7% (90 pacientes) y solo en 7.8% presentaron leucopenia (15 pacientes)

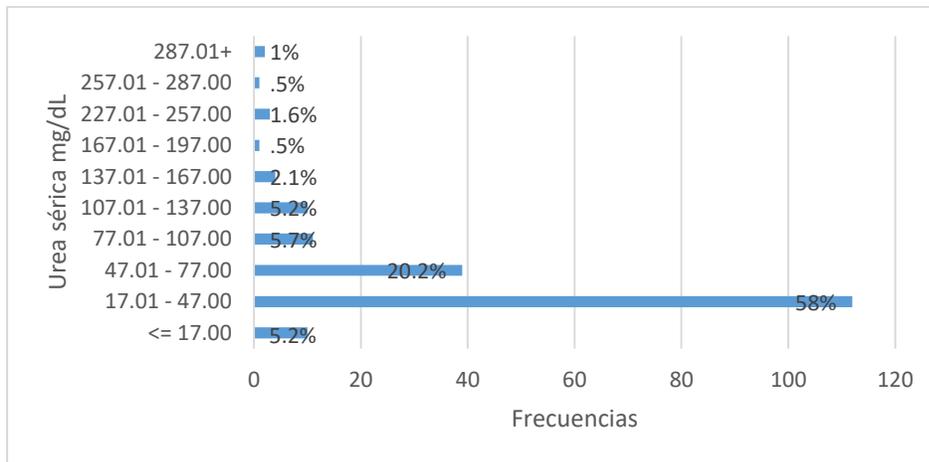
Fig. 14 Recuento plaquetario en pacientes afectados por COVID-19



Fuente. Hoja de recolección de datos

La trombocitopenia se observó en el 22.3% (43 pacientes) de los pacientes, el 71% presentaron cifras dentro de parámetros normales.

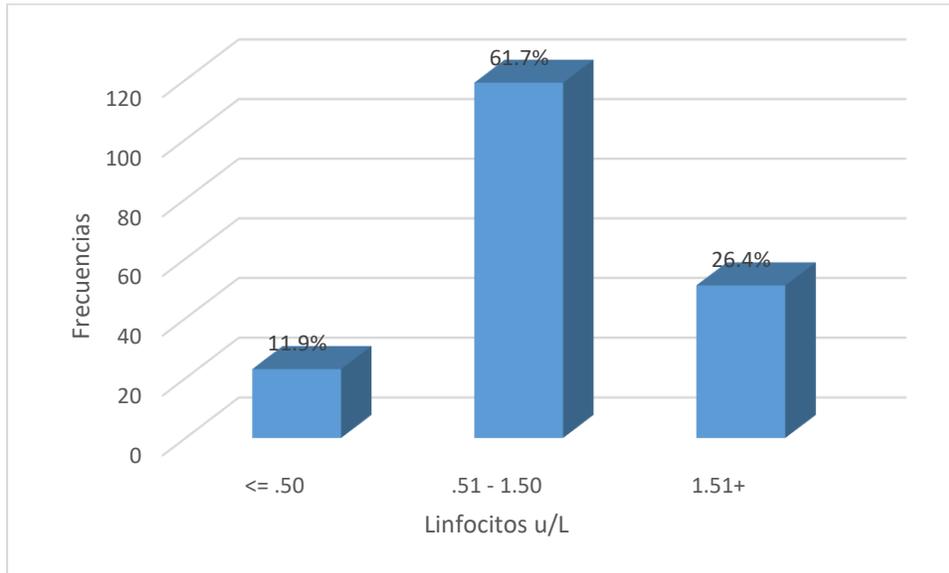
Fig. 15 Urea sérica en pacientes que fueron hospitalizados por infección por COVID-19



Fuente. Hoja de recolección de datos

Las cifras elevadas de urea (por arriba de 47mg/dl) se presentó en 36.8%, como se observa en la fig. 15

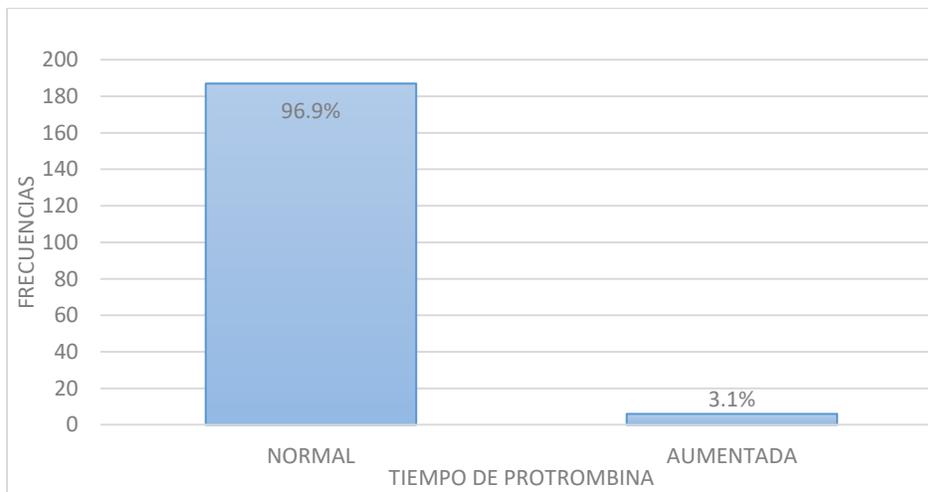
Fig. 16 Linfocitos en pacientes con COVID-19



Fuente. Hoja de recolección de datos

En relación a los linfocitos solo el 26.4% (51 pacientes) no presentaron linfopenia.

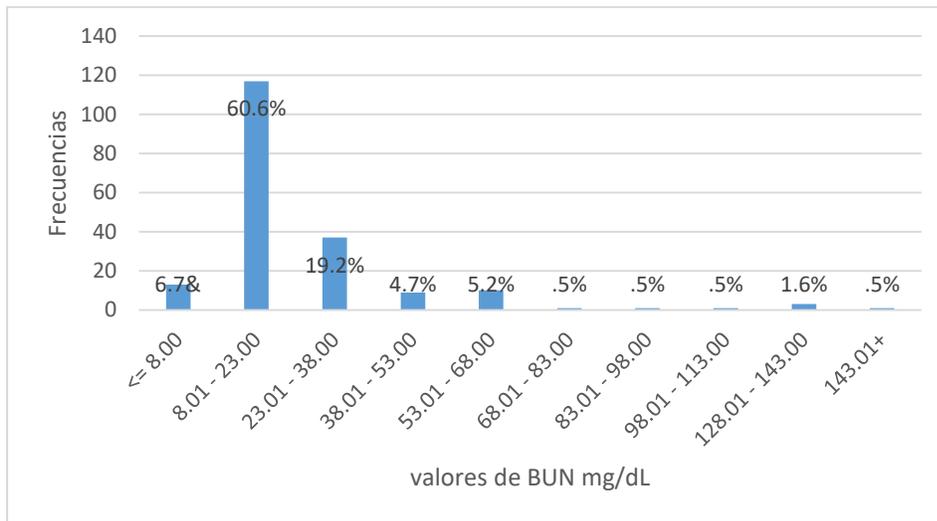
Fig. 17 Tiempo de Protrombina en pacientes con COVID-19



Fuente. Hoja de recolección de datos

El tiempo de protrombina se encontró normal en el 96.9% (187 pacientes)

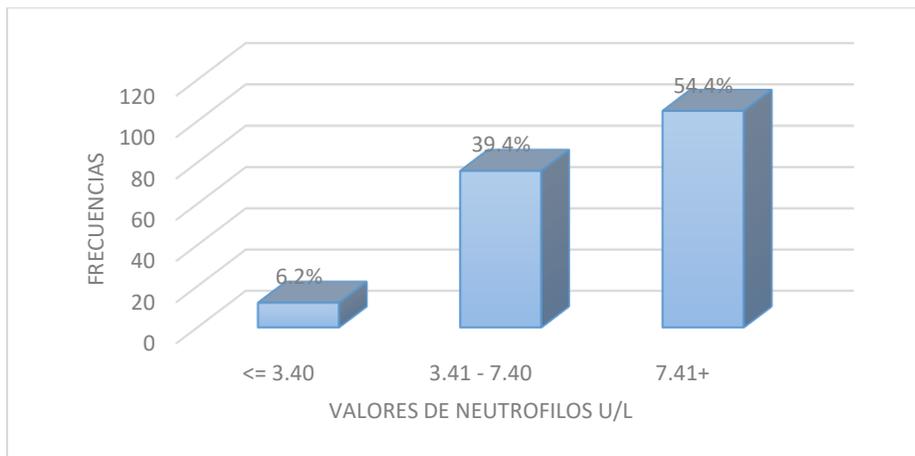
Fig. 18 Grupos de valores de Nitrógeno Ureico en Sangre en pacientes afectados por COVID-19



Fuente. Hoja de recolección de datos

Los valores altos de BUN se consideraron por arriba de 23 mg/dl y se observaron en 32.7% (62 pacientes).

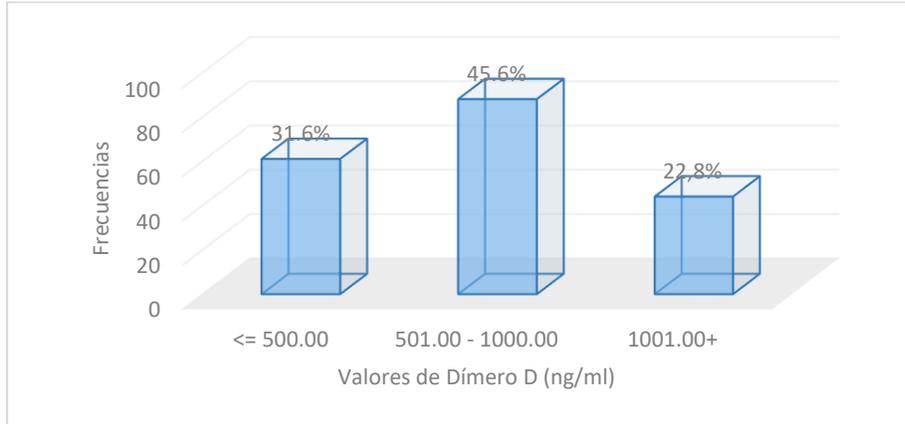
Fig. 19 Valores de Neutrófilos en pacientes con infección por COVID-19



Fuente. Hoja de recolección de datos

La neutrofilia es un biomarcador que se encuentra con mucha frecuencia y se asocia a severidad de la enfermedad por COVID-19, esta se comportó alta en un porcentaje muy alto de pacientes (54.4%, 105 pacientes).

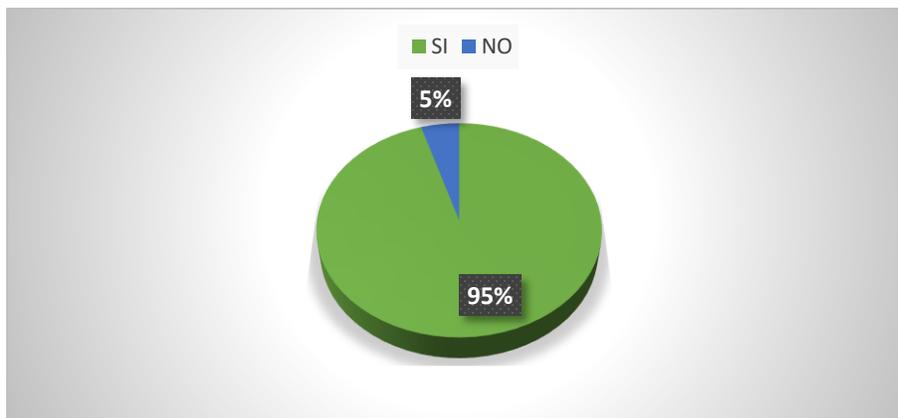
Fig. 20 Dímero D en pacientes con COVID-19



Fuente. Hoja de recolección de datos

El dímero D es otro biomarcador que se asocia a casos severos por la infección con cifras por arriba de 500 ng/ml, como se observa en la figura 20 de este estudio el 45.6% (88 pacientes) presento valores entre 500 y 1000 ng/ml y el 22.8% (44 pacientes) tenían un dímero por arriba de 1000 ng/ml.

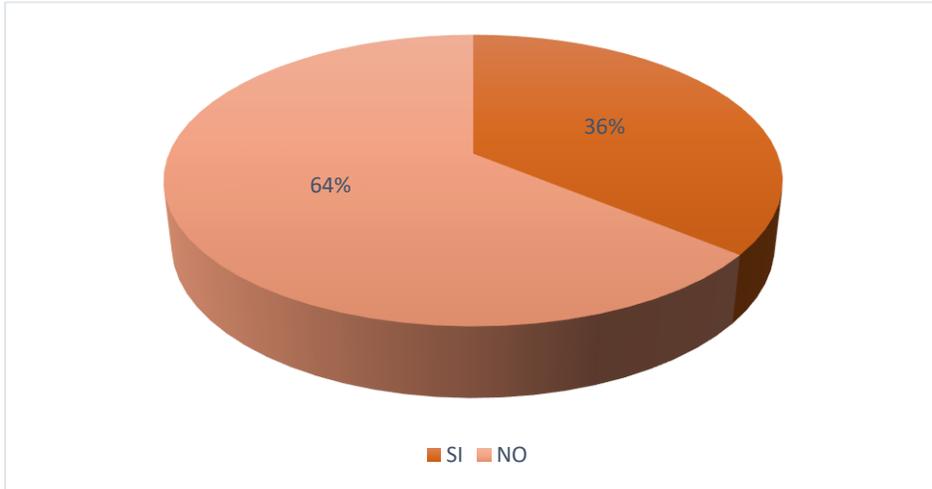
Fig. 21 Gravedad de la enfermedad al ingreso del paciente



Fuente. Hoja de recolección de datos

Solo el 5% (9 pacientes) al momento de su hospitalización no presentaban enfermedad grave, el 95% (182 pacientes) presentaban cuadros graves de la enfermedad.

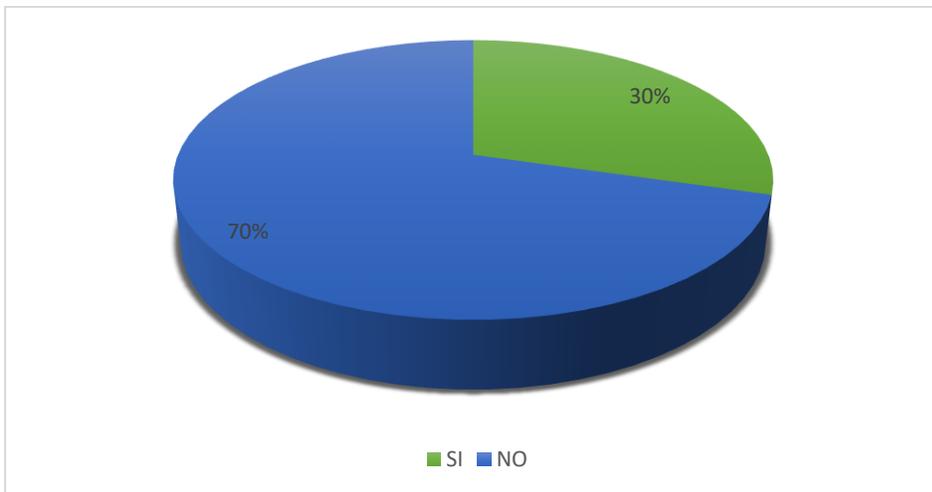
Fig. 21 Progresión de la severidad de la enfermedad durante la hospitalización



Fuente. Hoja de recolección de datos

De los 193 pacientes ingresados por infección por COVID-19, durante la estancia el 36% (69 pacientes) desarrollaron progresión de la severidad de la enfermedad.

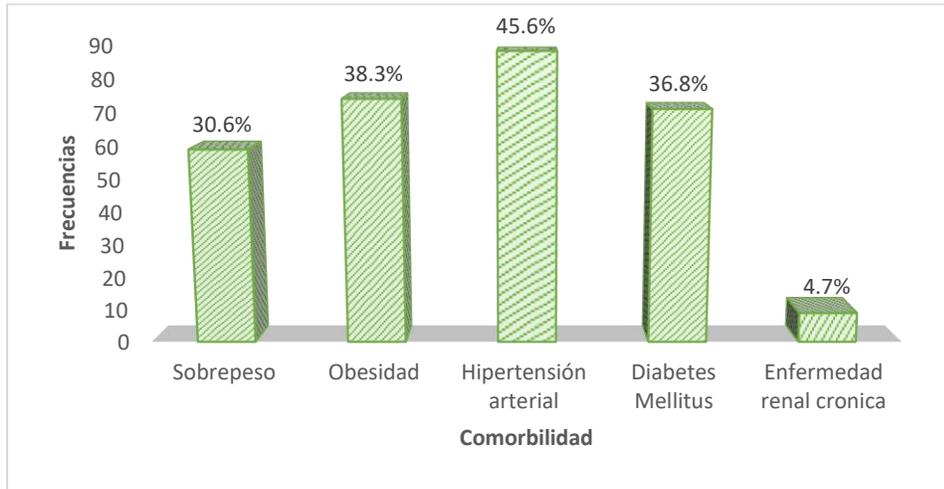
Fig. 22 Muertes por COVID-19 en el Hospital General de Pachuca



Fuente. Hoja de recolección de datos

El porcentaje de muertes que se presentó fue del 30% (57 pacientes) en pacientes con COVID-19.

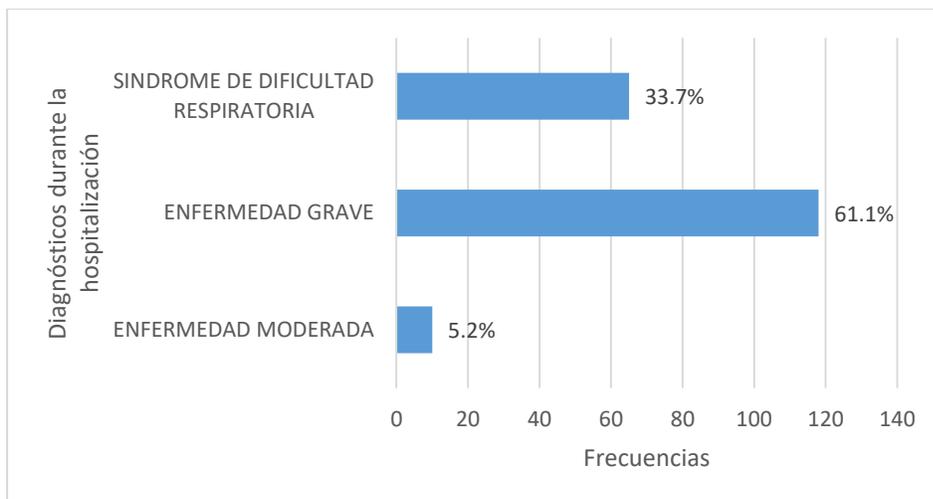
Fig. 23 Comorbilidades observadas en pacientes internados por COVID-19



Fuente. Hoja de recolección de datos

Las comorbilidades que con mayor frecuencia se observaron se muestran en la fig. 23, la de más frecuente fue la hipertensión arterial sistémica.

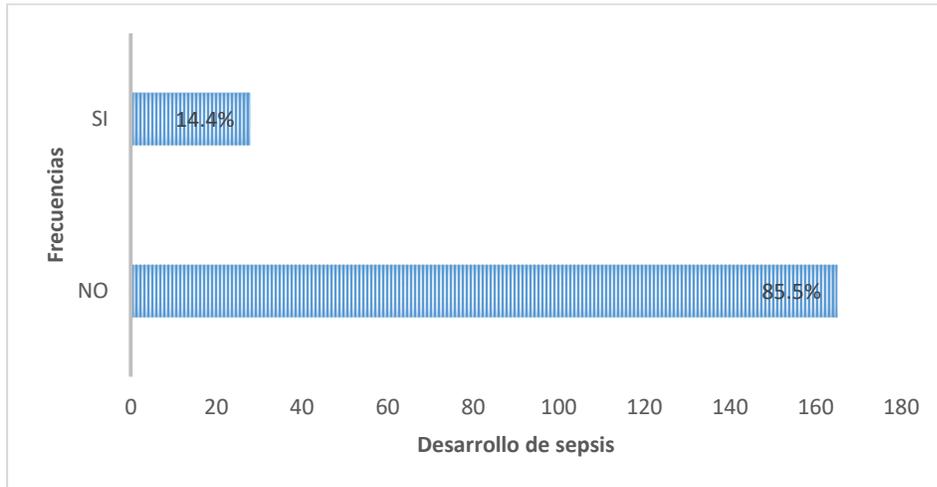
Fig. 24 Severidad de la enfermedad diagnosticada durante el internamiento de pacientes con COVID-19



Fuente. Hoja de recolección de datos

La enfermedad grave prevaleció en 61.1% (118 pacientes) 33.7% (65 pacientes) presentaron síndrome de dificultad respiratoria, como se observa en el gráfico.

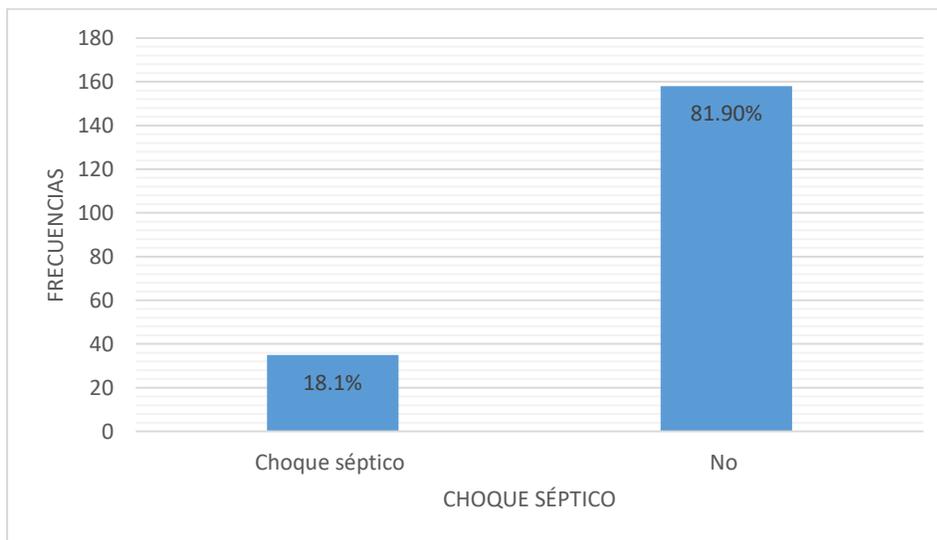
Fig. 25 Desarrollo de sepsis en pacientes hospitalizados por COVID-19



Fuente. Hoja de recolección de datos

EL 14.4% (28 pacientes) desarrollaron sepsis como se puede apreciar en la fig. 25

Fig. 26 Choque séptico en pacientes con COVID-19



Fuente. Hoja de recolección de datos

El porcentaje de pacientes que presentaron choque séptico fue del 18.1% (35 pacientes).

Fig. 27 Escala CALL para predecir ingresos a Unidad de Cuidados Intensivos y mortalidad en pacientes con infección por COVID-19



Fuente. Hoja de recolección de datos

De acuerdo a la Escala CALL el 45.5% (80 pacientes) de los pacientes tenían un riesgo de 10-40% de progresión de la severidad de la enfermedad y el 36.3% (70 pacientes) hasta el 50 % y solo el 16.6% (43 pacientes) de los pacientes hospitalizados presentaron un bajo riesgo de presentar enfermedad grave por COVID-19.

Tabla 4. Pruebas de Chi cuadrado y Odds Ratio de los diferentes biomarcadores que se evaluaron en pacientes con COVID- 19

Biomarcador	Gravedad al ingreso			Progresión de la enfermedad			Muerte		
	X <sup>2</sup>	OR	IC 95%	X <sup>2</sup>	OR	(IC 95%)	X <sup>2</sup>	OR	(IC 95%)
<b>Leucocitos</b>	0.8928	1.0969	0.2854-4.2158	9.14647e8	4.6667	2.4757-8.7968	0.0000219	4.0471	2.0793-7.8771
<b>Linfocitos</b>	0.45	0.7941	0.0434-14.5154	0.001213	0.1120	0.0235-0.5346	0.01067	0.2165	0.0607-0.7714

<b>Neutrófilos</b>	0.7248	1.2732	0.3308- 4.9011	0.00058	3.1113	1.6071- 6.0233	0.003056	2.8358	1.4015- 5.7378
<b>Plaquetas</b>	0.409	1.4956	0.0825- 27.1094	0.8648	1.1058	0.3473- 3.5204	0.9195	1.0650	0.3142- 3.6096
<b>Eosinófilos</b>	0.409	0.2563	0.0518- 1.2666	0.2202	0.6914	0.3829- 1.2485	0.06894	0.5587	0.2974- 1.0498
<b>Radio N-L</b>	0.4564	0.5488	0.1107- 2.7200	0.4424	0.7857	0.4244- 1.4546	0.2042	0.6605	0.3475- 1.2553
<b>PCR</b>	0.3858	0.4989	0.1007- 2.4711	0.004808	2.5554	1.3177- 4.9553	0.00581	2.7057	1.3142- 5.5707
<b>Ferritina</b>	0.6758	1.4101	0.2796- 7.1129	0.2377	1.6431	0.7166- 3.7677	0.2498153	1.6883	0.6871- 4.1487
<b>ALT</b>	0.707	1.4968	0.1803- 12.4247	0.2339	0.5924	0.2485- 1.4123	0.4179	0.6878	0.2771- 1.7074
<b>AST</b>	0.02579	5.2027	1.0516- 25.7405	0.05299	1.8234	0.9891- 3.3614	0.1155	1.6757	0.8784- 3.1966
<b>BT</b>	0.283	2.4985	0.1404- 44.4726	0	0.1083	0.0497- 0.2361	0.686	1.2200	0.4647- 3.2027
<b>DHL</b>	0.05167	3.8810	0.9026- 16.6866	0.2198	1.8286	0.6898- 4,8470	0.3181	1.6889	0.5982- 4,7682

<b>Creatinina</b>	0.2056	3.4601	0.1958- 61.1318	0.0008533	3.9115	1.6888- 9.0598	0.0000917	4.8295	2.0895- 11.1629
<b>Urea</b>	0.2604	3.1515	0.3846- 25.8265	7.159	5.1696	2.6259- 10.1773	5.766e-8	6.1783	3.0902- 12.3525
<b>BUN</b>	0.2304	2.5755	0.5208- 12,7368	0.00002137	3.7017	1.9982- 6.8574	8.488e-7	5.0203	2.5744- 9.7901
<b>TP</b>	0.5352	1,6520	0.3330- 8.1963	0.212	1.4857	0.7966- 2,7709	0.7383	1.1190	0.5784- 2.1652
<b>Dímero D</b>	0.6994	2.7293	0.1313- 56.7270	0.9151	1.1405	0.1016- 12.8084	0.2584	3.0150	0,1532- 59,3184

Fuente. Hoja de recolección de datos

Se calculó Chi cuadrado con los diferentes biomarcadores y su asociación con la gravedad de la enfermedad a su ingreso, progresión de la severidad de la enfermedad durante la hospitalización y con muerte del paciente con infección por COVID-19, Los biomarcadores que mostraron asociación con la gravedad de la enfermedad a su ingreso fue la AST ( $p= \mathbf{0.0257}$ ) y DHL ( $p= \mathbf{0.0516}$ ), Para la progresión de la severidad de la enfermedad los biomarcadores que mostraron significancia estadística fueron la leucocitosis ( $p= \mathbf{0.00000000914647}$ ), Linfocitosis ( $p= \mathbf{0.001213}$ ), Neutrofilia ( $p= \mathbf{0.00058}$ ), PCR elevada ( $p= \mathbf{0.004808}$ ), AST ( $p= \mathbf{0.05299}$ ), creatinina elevada ( $p= \mathbf{0.000853}$ ), BUN elevado ( $p= \mathbf{0.000021}$ ) y para la presentar muerte fue: leucocitosis ( $p= \mathbf{0.0000219}$ ), linfocitosis ( $p= \mathbf{0.01067}$ ), neutrofilia ( $p= \mathbf{0.00305}$ ), PCR elevada ( $p= \mathbf{0.00581}$ ), creatinina ( $p= \mathbf{0.0000917}$ ), urea ( $p= \mathbf{0.00000005768}$ ), BUN ( $p= \mathbf{0.000000008488}$ ).

La prueba de Odds ratio presento significancia estadística en los biomarcadores AST Y DHL en relación a la gravedad al ingreso del paciente (**5.202** ,IC 95% 1.0516-25.7405 y 3.881, IC 95% 0.9026-16.6866), el riesgo de progresión de la severidad de la enfermedad se presentó con los siguientes biomarcadores: Leucocitos (**4.666**,IC 95% 2.4757-8.7968), neutrófilos (**3.1113**,IC 95%1.6071-6.0233), creatinina( **3.911** IC 95%1.6888-9.0598) y BUN (**3.7017** IC 95% 1.9982-6.8574), y el incremento del riesgo de presentar muerte fue con: Leucocitos (**4.0471** IC 95%2.0793-7.8771), creatinina (**4.8295** IC 95% 2.0895-11.1629), Urea (**6.1783** IC 95%3.0902-12.3525), BUN ( **5.0203** IC 952.5744-9.7901), y dímero D (**3.015** IC 95% 0,1532-59,3184)

Tabla 5 Prueba de t student de los biomarcadores evaluados y su asociación a la progresión de la enfermedad y muerte

Biomarcador	Gravedad al ingreso		Progresión de la enfermedad		de la Muerte	
	t student	IC 95%	t student	(IC 95%)	t student	(IC 95%)
<b>Leucocitos</b>	.387	-1.93660, 4.97153	.000	2.68310, 5.48585	.000	2.38312, 5.38408
<b>Linfocitos</b>	.754	-7.76771, 1.05784	.517	-.53160, .26834	.824	-.46965, .37422
<b>Neutrófilos</b>	.275	-1.41365, 4.94022	.000	2.76478, 5.31135	.000	2.36829, 5.11384
<b>Plaquetas</b>	.299	-37.58013, 121.78303	.321	-17.33531, 52.57271	.198	-12.69430, 60.85091
<b>Eosinófilos</b>	.762	-3.70801, 5.05661	.285	-2.95795, .87528	.359	-2.96358, 1.07942
<b>Radio N-L</b>	.903	-6.56436, 5.79840	.352	-1.42461, 3.98508	.754	-2.40137, 3.31136
<b>PCR</b>	.729	-13.56869, 19.35342	.009	2.42740, 16.61231	.825	-6.75522, 8.46398
<b>Ferritina</b>	.302	-423.15408, 194.79016	.014	99.57855, 872.64561	.114	-80.08065, 742.25302
<b>ALT</b>	.324	-11.90817, 35.87181	.240	-16.71544, 4.21667	.074	-20.98232, .97280

<b>AST</b>	.333	-17.59787, 51.68011	.162	-4.36384, 25.93745	.110	-2.97723, 28.90734
<b>BT</b>	.144	- .07106,.48221	.760	-.10307, .14087	.370	-.06991, .18670
<b>DHL</b>	.227	-160.31222, 671.34523	.000	174.18377, 526.39731	.010	61.00194, 440.17564
<b>Creatinina</b>	.350	-.92123, 2.58485	.013	.20940, 1.72561	.002	.47754, 2.06082
<b>Urea</b>	.133	-8.03314, 60.06599	.000	23.44174, 51.51503	.000	30.85950, 59.75903
<b>BUN</b>	.152	-4.22695, 26.971120	.000	10.15390, 23.066707	.000	13.15035, 26.49779
<b>TP</b>	.370	-.50992, 1.36463	.882	-.44298, .38082	.341	-.64280, .22337
<b>Dímero D</b>	.311	-496.29437, 1550.02867	.019	90.22678, 977.09447	.446	- 289.94350, 656.95563

Fuente. Hoja de recolección de datos

Se realizó la prueba de t student en las variables cuantitativas, los biomarcadores que se analizaron ninguno fue estadísticamente significativo como predictor de gravedad al ingreso del paciente, los biomarcadores que si se asocian a la progresión de la severidad de la enfermedad fueron: leucocitos ( $p= \mathbf{0.000}$ , IC 95%2.68310, 5.48585), neutrófilos ( $p= \mathbf{0.000}$ , IC 95%2.76478, 5.31135), PCR ( $p=\mathbf{0.009}$  IC 95% 2.42740, 16.61231), DHL ( $p= \mathbf{0.000}$  IC95%174.18377, 526.39731), Urea ( $p= \mathbf{0.000}$  IC95%174.18377, 526.39731), BUN ( $p= \mathbf{0.000}$  IC 95%10.15390, 23.066707) Y Dímero D ( $p= \mathbf{0.019}$  IC 95% 90.22678, 977.09447), En relación a la muerte de los pacientes los biomarcadores que presentaron significancia estadística fueron: leucocitos ( $p= \mathbf{0.000}$  IC 95% 2.38312, 5.38408), neutrófilos ( $p= \mathbf{0.000}$  IC 95% 2.38312, 5.38408), DHL ( $p= \mathbf{0.010}$  IC 95% 61.00194, 440.17564), Creatinina ( $p= \mathbf{0.002}$  IC 95%.47754, 2.06082), urea ( $p= \mathbf{0.000}$  IC 95% 30.85950, 59.75903), y BUN ( $p= \mathbf{0.000}$  IC 95% 13.15035, 26.49779)

## IX DISCUSION

Se realizó la revisión de 193 pacientes con infección COVID- 19 hospitalizados durante el periodo de 19 de marzo del 2020 al 19 de marzo del 2021, que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio, el promedio de edad fue de 54 años (tabla 3) contrario con lo reportado por la literatura ya que se considera que los pacientes mayores de 55 años de edad son los que presentan los casos graves de la infección por COVID-19,<sup>16</sup> otro factor importante son la presencia de comorbilidades (fig.23) y las cuales pueden ayudar a predecir la severidad de COVID-19, las observadas principalmente en este estudio fue el sobrepeso y la obesidad, hipertensión arterial, diabetes y la enfermedad renal crónica, en concordancia con la literatura revisada en la que la presencia de comorbilidades ayudan al clínico a predecir la severidad de la enfermedad<sup>16</sup>.

Se analizaron biomarcadores y sus alteraciones, Wang<sup>12</sup> refiere que son de importancia pronostica, y Ponti<sup>18</sup> puntualiza en que la identificación de biomarcadores eficaces son capaces de clasificar a los pacientes en función de su riesgo y es imprescindible para poder garantizar un tratamiento oportuno<sup>18</sup> en concordancia con estos autores en este estudio se observó que los biomarcadores hematológicos que presentaron asociación para la gravedad de la enfermedad al ingreso fueron la AST y DHL (tabla 4) la elevación de estos biomarcadores identifica a los pacientes en riesgo de complicaciones fatales <sup>33</sup>, los biomarcadores que se encontraron elevados y asociados a la progresión de la severidad de la enfermedad fueron los leucocitos, linfocitos y los neutrófilos, fueron predictores que presentaron un resultado significativo (tabla 4,5), como se demostró en el nuevo acuerdo de diagnóstico y tratamiento de la neumonía por coronavirus de 2019 donde se dieron a conocer que los glóbulos blancos , los linfocitos se asocian con la gravedad del paciente <sup>25,26</sup>, la PCR y AST (tabla 4, 5) también mostraron su asociación en la progresión de la severidad de la enfermedad, nuevamente mostrando similitud con lo reportado en la clínica Good Hope en Lima en donde determinaron que la PCR se asocia con el aumento de la probabilidad de ingreso a la unidad de cuidados intensivos al momento de la hospitalización<sup>36</sup>, otros biomarcadores que también se encontraron alterados en nuestro estudio y que mostraron asociación con la progresión de la severidad de la enfermedad fueron la creatinina, BUN y dímero D (tabla 4,5), en relación

al dímero D, Ortiz<sup>37</sup> identifico que su elevación se relaciona con la presencia de hipercoagulabilidad y con lo cual se podría explicar la gran cantidad de oclusiones de grandes vasos que ocurre durante la infección, kermalli<sup>39</sup> en su revisión también encontró a dinero D asociado a complicaciones graves de la infección por COVID-19, y finalmente para presentar muerte fueron: Leucocitos, linfocitos, neutrófilos, PCR, creatinina. Urea, BUN y el dímero D (tabla 4,5), a este respecto, Klok<sup>35</sup> en su estudio evaluó los parámetros convencionales de coagulación y revelo que el dímero D se presentaba más elevado en los no sobrevivientes al ingreso del paciente, lo cual se pudo corroborar en este estudio ya que el dinero D elevado se asoció con la presencia de pacientes que no sobrevivieron. Finalmente analizando la escala CALL, que es uno de los score utilizados para predecir ingreso a UCI y mortalidad en Mexico<sup>50</sup> en este estudio la escala CALL (fig. 26) fue un buen predictor de la progresión de la severidad de la enfermedad sus características de fácil uso y su precisión que en combinación con los biomarcadores pueden predecir la manera óptima la progresión de la enfermedad, permitir la utilización eficiente de los recursos médicos, aumentar el efecto terapéutico y reducir la mortalidad de COVID-19.

## **X CONCLUSIONES**

1.- La media de edad de la población estudiada fue de 54 años con predominio del sexo masculino, las comorbilidades observadas en los pacientes fueron, sobrepeso y obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus y enfermedad renal crónica.

2.- Los biomarcadores que mostraron significancia estadística fueron:

Biomarcadores hematológicos: Ninguno de estos biomarcadores se asociaron con la presencia de gravedad de la infección en el momento del ingreso, pero para la progresión de la severidad de la enfermedad fueron los leucocitos, linfocitos y neutrófilos y en relación a los pacientes que no sobrevivieron los leucocitos linfocitos y neutrófilos se encontraron con significancia estadística.

Biomarcadores de inflamación: PCR se asoció a la progresión de la severidad de la enfermedad y la presencia de muerte en pacientes con infección por COVID-19.

Biomarcadores bioquímicos: La AST y DHL su elevación al ingreso del paciente se asocia a la gravedad de la enfermedad, para la progresión de la severidad de la enfermedad los

biomarcadores que se elevaron fueron AST, creatinina y BUN y para presentar muerte fueron la creatinina, urea y BUN.

Biomarcadores de coagulación: Dímero D se asoció a la progresión de la severidad de la enfermedad y la muerte del paciente con COVID-19.

3.- La escala CALL se asoció a la progresión de la severidad de la enfermedad en un porcentaje concordante con los pacientes que durante la hospitalización evolucionaron a cuadros graves de la infección.

## **XI RECOMENDACIONES**

Se recomienda ante todo paciente con definición operacional compatible con casos sospechoso de COVID-19 la toma de muestras de laboratorio que incluyan biomarcadores hematológicos, bioquímicos, de inflamación y de coagulación para identificación de la enfermedad, como marcadores pronósticos que sugieran gravedad de la enfermedad.

Se sugiere el uso de la escala CALL en el área de urgencias como escala validada para ayudar a decidir el destino intrahospitalario, ya sea UCI o Piso en base al riesgo de progresión de la enfermedad.

Se propone canalizar los recursos hospitalarios pertinentes para la atención de pacientes con alto riesgo de presentar gravedad de la enfermedad en base a comorbilidades, criterios clínicos de severidad y biomarcadores, para que los pacientes tengan acceso temprano y oportuno a cuidados hospitalarios, evitar los efectos deletéreos de la hipoxemia, así por consecuencia, disminuir la mortalidad de los pacientes con COVID-19 o bien su ingreso a piso aquellos con menores comorbilidades y severidad en los biomarcadores.

Se invita al personal de salud que atiende a pacientes con COVID-19 a realizar más investigación sobre los biomarcadores y con una población más representativa, así como posibles cambios de la presentación y evolución de la enfermedad debido a las nuevas variantes que actualmente está presentando el SARS-CoV-2.

## IX. ANEXOS



**Secretaría de Salud de Hidalgo**  
**Hospital General de Pachuca**  
**Subdirección de Enseñanza e Investigación**  
**Jefatura de Investigación**



Formulario de Registro para el Protocolo de estudio:

### **BIOMARCADORES DE SEVERIDAD EN PACIENTES ADULTOS HOSPITALIZADOS POR COVID-19 EN EL HOSPITAL GENERAL**

I.D	Ferritina valor:	BT Valor	Monocitos Valor
	Normal	Normal	Normal
	Aumentada	Aumentada	Aumentada
Edad	Disminuida:	Disminuida:	Disminuida:
	PCR valor	AST Valor	Eosinófilos Valor
	Normal	Normal	Normal
Sexo	Aumentada	Aumentada	Aumentada
	Disminuida:	Disminuida:	Disminuida:
	DHL valor	ALT Valor	Radio N-L Valor
Talla	Normal	Normal	Normal
	Aumentada	Aumentada	Aumentada
	Disminuida:	Disminuida:	Disminuida:
Peso	Creatinina Valor	Leucocitos Valor	Plaquetas Valor
	Normal	Normal	Normal
	Aumentada	Aumentada	Aumentada
IMC	Disminuida:	Disminuida:	Disminuida:
	Urea Valor	Linfocitos Valor	T.P Valor
	Normal	Normal	Normal
IMC	Aumentada	Aumentada	Aumentada
	Disminuida:	Disminuida:	Disminuida:
	BUN Valor	Neutrófilos Valor	Dímero D valor
IMC	Normal	Normal	Normal
	Aumentada	Aumentada	Aumentada
	Disminuida:	Disminuida:	Disminuida:

Gravedad al ingreso	Progresión de la enfermedad durante la hospitalización	Muerte
1.- Si 2.- No	1.- Si 2.- No	1.- Si 2.- No
Diagnostico al ingreso  1.- Enfermedad leve 2.- Enfermedad moderada 3.- Enfermedad grave 4.- Enfermedad crítica	Diagnósticos durante la hospitalización  1.- Enfermedad leve 2.- Enfermedad moderada 3.- Enfermedad grave 4.- Síndrome de dificultad respiratorio aguda (SDRA) a) SDRA Leve b) SDRA moderado c) SDRA grave 5.- Sepsis 6.- Choque séptico	
Puntaje CALL		
1.- Clase A _____ 4 a 6 Puntos Riesgo de Progresión > 10%	2.- Clase B _____ 7 a 9 Puntos Riesgo de Progresión 10% - 40%	3.- Clase C _____ 10 a 13 Puntos Riesgo de Progresión < 50%

#### Sistema de Puntaje CALL

Parámetro	Puntaje	Niveles de Riesgo
<i>Comorbilidad</i>		
<i>Ausente</i>	1	Clase A
<i>Presente</i>	4	4 a 6 Puntos
<i>Edad</i>		Riesgo de Progresión > 10%
≤ 60 Años	1	
>60 Años	3	Clase B
<i>Linfocitos</i>		7 a 9 Puntos
>1.0 × 10 <sup>9</sup> /L	1	Riesgo de Progresión 10% - 40%
≤ 1.0 x10 <sup>9</sup> /L	3	
<i>Deshidrogenasa Láctica</i>		Clase C
≤ 250 U/L	1	10 a 13 Puntos
250 – 500 U/L	2	Riesgo de Progresión < 50%
> 500 U/L	3	

*Comorbilidad definida como tener al menos uno de los siguientes: hipertensión, diabetes, enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar crónica o infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) durante al menos 6 meses*

### **XIII. BIBLIOGRAFÍA**

1. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17(3):181-192. doi: 10.1038/s41579-018-0118-9.
2. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol.* 2020 Dec;41(12):1100-1115. doi: 10.1016/j.it.2020.10.004.
3. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med.* 2021 Jan;174(1):69-79. doi: 10.7326/M20-5008.
4. J.A Quesada. Período de incubación de la COVID-19: revisión sistemática y metaanálisis. *Rev Clín Esp.* 2021 Feb; 221(2) 109-117.
5. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020 Jun;20(6):363-374. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8.
6. Kuba K, Imai Y, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2 in lung diseases. *Curr Opin Pharmacol.* 2006 Jun;6(3):271-6. doi: 10.1016/j.coph.2006.03.001.
7. Chen IY, Moriyama M, Chang MF, Ichinohe T. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Viroprotein 3a Activates the NLRP3 Inflammasome. *Front Microbiol.* 2019 Jan 29;10:50. doi: 10.3389/fmicb.2019.00050. PMID: 30761102; PMCID: PMC6361828.
8. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol.* 2017 Jul;39(5):529-539. doi: 10.1007/s00281-017-0629-x.
9. Metah P. COVID-19: consider cytokine storm and immunosuppression. *The Lancet.* 2020 Mar; 395(10229): 1033-1034. doi: 10.1016 / S0140-6736 (20) 30628-0.
10. Gralinski LE, Baric RS. Patología molecular de las infecciones emergentes por coronavirus. *J Pathol.* Enero de 2015; 235 (2): 185-95. doi: 10.1002 / ruta.4454.

11. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, Lim GH, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol.* 2020 Jun;95(6):E131-E134. doi: 10.1002/ajh.25774.
12. Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, et al. Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. *J Infect Dis.* 2020 May 11;221(11):1762-1769. doi: 10.1093/infdis/jiaa150.
13. Maquet J, Lafaurie M, Sommet A, Moulis G. Thrombocytopenia is independently associated with poor outcome in patients hospitalized for COVID-19. *Br J Haematol.* 2020 Sep;190(5):e276-e279. doi: 10.1111/bjh.16950.
14. Agbuduwe C, Basu S. Haematological manifestations of COVID-19: From cytopenia to coagulopathy. *Eur J Haematol.* 2020 Nov;105(5):540-546. doi: 10.1111/ejh.13491.
15. Iba T, Levy JH, Levi M, Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020 Sep;18(9):2103-2109. doi: 10.1111/jth.14975.
16. Gallo Marin B. et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev Med Virol.* 2021;31:e2146. DOI: 10.1002/rmv.2146.
17. Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS.* 2010 Nov;5(6):463-6. doi: 10.1097/COH.0b013e32833ed177.
18. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2020 Sep;57(6):389-399. doi: 10.1080/10408363.2020.1770685.
19. Ji D, Zhang D, Xu J, Chen Z, et al. Prediction for Progression Risk in Patients With COVID-19 Pneumonia: The CALL Score. *Clin Infect Dis.* 2020 Sep 12;71(6):1393-1399. doi: 10.1093/cid/ciaa414.
20. Chan JF, Kok KH, Zhu Z, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect.* 2020 Jan 28;9(1):221-236. doi: 10.1080/22221751.2020.1719902.

21. PAHO. Actualización Epidemiológica Enfermedad por Coronavirus (COVID-19). [Online].; 2021 Available from: <https://www.paho.org/es/documentos/actualizacion-epidemiologica-enfermedad-por-coronavirus-covid-19-9-febrero-2021>.
22. Secretaría de Salud del Gobierno de México. Lineamiento Estandarizado para la Vigilancia Epidemiológica y por Laboratorio de la enfermedad respiratoria viral. [Online].; 2021 [cited 2021 03 21. Available from: <https://www.gob.mx/salud/documentos/lineamiento-estandarizado-para-la-vigilancia-epidemiologica-y-por-laboratorio-de-la-enfermedad-respiratoria-viral>.
23. Secretaría de Salud del Gobierno de México. Nuevo Coronavirus en el mundo COVID-19. Comunicado Técnico Diario. [Online].; 2021 [cited 2021 03 21. Available from: <https://www.gob.mx/salud/prensa/nuevo-coronavirus-en-el-mundo-covid-19-comunicado-tecnico-diario-264388?idiom=es>.
24. Released by National Health Commission & National Administration of Traditional Chinese Medicine on March 3 2020. Diagnosis and treatment protocol for novel coronavirus pneumonia (trial version 7). *Chin Med J (Engl)*. 2020; 133:1087–1095.
25. Du R-H, Liang L-R, Yang C-Q, et al. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study. *Eur Respir J*. 2020; 55:2000524.
26. Zhang G, Zhang J, Wang B, et al. Analysis of clinical characteristics and laboratory findings of 95 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Respir Res*. 2020;21(1):74.
27. Tang N, Li D, Wang X, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844–847.
28. Lin L, Lu L, Cao W, et al. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect*. 2020; 9:1–14.

29. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506.
30. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507–513.
31. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020.
32. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020;323(16):1574.
33. Zhang C, Wu Z, Li J-W, et al. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int J Antimicrob Agents*. 2020. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2020.105954
34. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020 Apr;18(4):844-847. doi: 10.1111/jth.14768.
35. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020 Jul;191:145-147. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013
36. Lozano, Y., Palacios, E. V. Factores asociados a la hospitalización de pacientes con COVID-19 en la Unidad de Cuidados Intensivos de una clínica en 2020. *Horizonte Médico (Lima)*, 2021;21(1).
37. Ortiz Mónica, Valencia Natalia, Moreno Eder, et al. ACV y covid-19: una revisión de los estudios observacionales publicados en época de pandemia. *Acta Neurol Colomb*. 2020 June 36(2): 63-74. <https://doi.org/10.22379/24224022280>

38. Ipanaqué, C., Hilario, K., Huamán, L., Jiménez, Y., Julián-Guevara, K., Isla, F., & Huamán-Saavedra, J. J. Biomarcadores asociados al pronóstico de formas severas y críticas de COVID-19. *Revista ciencia y tecnología*, 2021;16(1).
39. Kermali, M., Khalsa, R. K., Pillai, K., Ismail, Z., & Harky, A. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19—A systematic review. *Life sciences*, 2020;117788.
40. Malik, P., Patel, U., Mehta, D., et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ evidence-based medicine*, 2021;26(3), 107-108.
41. Keddie, S., Ziff, O., Chou, M. K., et al. Laboratory biomarkers associated with COVID-19 severity and management. *Clinical immunology*, 2020; 221, 108614.
42. Zhui F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
43. Lin SH, Zhao YS, Zhou DX, Zhou FC, Xu F. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): cytokine storms, hyper-inflammatory phenotypes, and acute respiratory distress syndrome. *Genes Dis*. 2020 Dec;7(4):520-527. doi: 10.1016/j.gendis.2020.06.009.
44. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med*. 2012 Oct;38(10):1573-82. doi: 10.1007/s00134-012-2682-1.
45. Jiménez E, Fontán-Vela M, Valencia J, et al. Characteristics, complications and outcomes among 1549 patients hospitalised with COVID-19 in a secondary hospital in Madrid, Spain: a retrospective case series study. *BMJ Open*. 2020 Nov 10;10(11):e042398. doi: 10.1136/bmjopen-2020-042398.
46. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020 May 26;323(20):2052-2059. doi: 10.1001/jama.2020.6775.

47. Zhou F, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
48. García Ramos, H. M. Capacidad de predicción del CALL score, MULBSTA score y CURB-65 score para predicción de ingreso a UCI y mortalidad en paciente con neumonía COVID-19 en un hospital nacional del Perú, 2021.
49. Lopez-Castaneda, S., García-Larragoiti, N., Cano-Méndez, A., et al. Inflammatory and Prothrombotic Biomarkers Associated With the Severity of COVID-19 Infection. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 27,2021; 1076029621999099.
50. Mejía-Vilet, J. M., Córdova-Sánchez, B. M., Fernández-Camargo, et al. Puntaje de riesgo para predecir el ingreso a una unidad de cuidados intensivos en pacientes con Covid-19: puntaje ABC-GOALS. *Salud Pública de México*,2021;63(1), 1-12.