

Asociación entre la clínica y la sobrevivencia de pacientes con diagnóstico de COVID-19 atendidos en el Hospital General de Manta

Association between clinic and survival of patients diagnosed with COVID-19 treated at the General Hospital of Manta

Jorge Grisaldo Zambrano Mera¹ Jean Carlos Álava Villamar²

Derly Franco Cunalata³ Lilian Sosa Fernández-Aball⁴

Ivón Howland Álvarez^{5*}

Resumen

El análisis de los factores asociados con la mortalidad por COVID-19 requiere de información complementaria, clínica y analítica específicas, que se manifiestan durante la evolución de la enfermedad. En este trabajo se estableció la relación entre variables analíticas, clínicas y la sobrevivencia de los pacientes con diagnóstico de COVID-19 en el Hospital General de Manta, desde mayo a octubre de 2021. Se realizó una investigación de tipo observacional, descriptiva retrospectiva y de corte transversal, mediante el análisis de las historias clínicas de 33 pacientes clasificados según la gravedad de la enfermedad. El promedio de edad fue 62 años, 55 % de los pacientes fueron hombres y no hubo diferencia entre recuperados y fallecidos en cuanto a género y grupos etarios. La hipertensión arterial y la diabetes mellitus fueron las comorbilidades más frecuentes. La presencia de coinfección mayoritariamente con *Klebsiella pneumoniae* fue un factor asociado a la mortalidad. Todas las pruebas de laboratorio mostraron diferencias entre pacientes recuperados y fallecidos al momento del egreso, excepto las siguientes: conteo de linfocitos absolutos, dímero D, sodio, glucosa y TGP. El dímero D a pesar de no mostrar diferencia su valor excedió 6 veces el valor normal de la prueba en los pacientes fallecidos.

Palabras clave: COVID-19; marcadores sanguíneos; sintomatología clínica; gravedad.

Abstract

Analysis of the factors associated with COVID-19 mortality requires specific clinical and analytical complementary information that are manifested during the evolution of the disease. In this study, the relationship between analytical and clinical variables and survival of patients diagnosed with COVID-19 at the General Hospital of Manta from May to October 2021 was established. An observational, retrospective descriptive and cross-sectional research was conducted by analyzing the medical records of 33 patients classified according to the severity of the disease. The average age was 62 years-old, 55% of the patients were men and there was no difference between recovered and deceased patients in terms of gender and age groups. Arterial hypertension and diabetes mellitus were the most frequent comorbidities. The presence of coinfection mostly with *Klebsiella pneumoniae* was a factor associated with mortality. All laboratory tests showed differences between recovered and deceased patients at discharge, except the following: absolute lymphocyte count, D-dimer, sodium, glucose and TGP. D-dimer despite showing no difference its value exceeded 6 times the normal value of the test in deceased patients.

Keywords: COVID-19; blood markers; clinical symptomatology; severity.

*Dirección para correspondencia: ihowlandalvarez@gmail.com

Artículo recibido el 15-03-2022 Artículo aceptado el 19-04-2022 Artículo publicado el 28-06-2022

Fundada 2016 Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Técnica de Manabí, Ecuador.

¹Programa de Maestría en Biomedicina, Instituto de Posgrado, Universidad Técnica de Manabí. Hospital de Especialidades de Portoviejo, Manabí, Ecuador, jmlaboratorio@hotmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4025-5246>

²Hospital General de Manta. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Técnica de Manabí, Portoviejo, Ecuador, alava1063@utm.edu.ec, <https://orcid.org/0000-0002-8628-1856>

³Hospital General de Manta, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Técnica de Manabí, Portoviejo, Ecuador, dfranco4936@utm.edu.ec, <https://orcid.org/0000-0002-0190-770X>

⁴Universidad Técnica de Manabí, Facultad de Ciencias de la Salud, Portoviejo, Ecuador, lilian.sosa@utm.edu.ec, <https://orcid.org/0000-0002-3460-4297>

⁵Universidad Técnica de Manabí, Facultad de Ciencias de la Salud, Portoviejo, Ecuador, ivon.howland@utm.edu.ec, <https://orcid.org/0000-0003-0958-5562>

Introducción

En diciembre del 2019, en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei en China, se originó un brote de casos de neumonía de origen desconocido, denominada como COVID-19¹. Esta enfermedad declarada como pandemia el 11 de marzo de 2020 por la Organización Mundial de la Salud (OMS), es causada por el virus taxonómicamente descrito como SARS-CoV-2².

Esta enfermedad ha afectado a millones de personas a nivel mundial, siendo más vulnerables personas con edad avanzada y aquellas que presentan comorbilidades como la hipertensión arterial, diabetes mellitus, inmunodeficiencias, entre otros. Los estudios sugieren que el sistema inmunitario falla en realizar exitosamente su función de defensa ante este virus, en consecuencia, fallan los mecanismos de control y respuesta fisiológica³.

La COVID-19 es una enfermedad que puede llevar al paciente a un cuadro grave y causar complicaciones y la muerte del mismo. Estudios han demostrado la utilidad de factores clínicos (disnea, hipotensión arterial), imagenológicos (extensión creciente de infiltrados pulmonares) y marcadores de laboratorio como hipoxemia, linfopenia, trombocitopenia, incremento en la concentración de proteína C reactiva (PCR), lactato deshidrogenasa (LDH), interleucina 6 (IL-6), ferritina, dímero D y del cociente neutrófilos linfocitos (CNL), en la predicción de complicaciones y en la identificación de las formas graves y críticas de la enfermedad^{4,5}.

Una recomendación propuesta por la OMS estableció una clasificación de la gravedad de la COVID-19, basándose en diferentes parámetros como el pulso, presión arterial sistólica, frecuencia respiratoria, temperatura corporal y nivel de conciencia, lo que permite clasificar a los pacientes con enfermedad moderada, grave y muy grave; ayudando a que esta medida prioritaria alivie la carga del sistema sanitario y reduzca la tasa de letalidad de los pacientes con esta enfermedad⁶.

En la actualidad se disponen de diversos marcadores sanguíneos que ayudan a determinar el deterioro de los individuos con COVID-19, las diferentes complicaciones que se pueden presentar en esta enfermedad y el riesgo de mortalidad. Dentro de estas complicaciones destacan el síndrome hiperinflamatorio que se ha asociado a una elevación progresiva de los neutrófilos, aumento de ferritina y creatinfosfoquinasa miocárdica y aumento de la IL-6; la activación excesiva de la coagulación se ha evidenciado por un aumento de los valores plasmáticos de dímero D, una prolongación en el tiempo de protrombina y una disminución de las plaquetas, asociados a eventos trombóticos⁷. Niveles altos de las transaminasas y de creatinina en casos graves sugieren que la COVID-19 conlleva un mayor riesgo de deterioro de la función hepática y renal⁸.

El Hospital General de Manta, en la provincia de Manabí, tiene un área específica donde se atienden a los pacientes con COVID-19, así como también el área de Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) que trata a los individuos que se han complicado debido a la evolución de esta enfermedad, por ende, es de vital importancia que el grupo multidisciplinario entre profesionales de salud conozcan estos parámetros predictores de la gravedad de la enfermedad para que la atención a los pacientes sea la más adecuada. No se han encontrado estudios estadísticos en la ciudad de Manta ni en la provincia de Manabí que evidencien la relación entre la clínica y la supervivencia de los pacientes con COVID-19, razón por la cual se llevó a cabo esta investigación mediante la revisión de las historias clínicas de los pacientes diagnosticados con la enfermedad clasificados en algún grado de gravedad que llegaron a ese hospital en el periodo de estudio.

Metodología

Se realizó una investigación de tipo observacional, descriptiva con enfoque retrospectivo y corte transversal en el Hospital General de Manta, de la provincia de Manabí durante el período de mayo a octubre de 2021. Se revisaron las historias clínicas de los pacientes con COVID-19. La muestra quedó constituida por aquellos individuos que cumplieran con los criterios de inclusión (variables clínicas necesarias para el desarrollo de este trabajo, variables sociodemográficas y de laboratorio). El tipo de

muestreo fue no probabilístico. Se recolectaron los datos de las historias clínicas depositadas en las bases de datos de la institución hospitalaria AS-400 y Datalab, se realizó una base de datos en *Microsoft Excel* para llevar a cabo el análisis estadístico de los datos. Se usaron estadísticos descriptivos, tales como frecuencia o porcentaje para las variables categóricas mientras que las numéricas se describieron mediante mediana y rango intercuartílico. Se utilizó la prueba exacta de Fisher (para variables categóricas) y la prueba U de Mann-Whitney (variables numéricas continuas) para comparar las características entre fallecidos y los recuperados. Se consideró un valor de $p \leq 0,05$ como estadísticamente significativo utilizando el programa estadístico IBM SPSS® versión 25.0 para *Windows*.

En el trabajo se respetaron los principios éticos establecidos y aprobados en la Declaración de Helsinki; se tomaron en consideración los permisos necesarios de la institución de salud donde se realizó el proyecto, que además fue revisado y aprobado por el Comité de Bioética de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Técnica de Manabí.

Resultados y discusión

Se analizaron las historias clínicas de 33 pacientes con diagnóstico de COVID-19 que asistieron al Hospital General de Manta desde mayo a octubre de 2021. El 55 % de los pacientes estudiados fueron masculinos (18 individuos) y 45 % femeninos (15 individuos), de los cuales hubo 21 recuperados y 12 fallecidos, de estos últimos hubo igualdad entre mujeres y hombres (6 por cada uno), las evidencias demuestran que los individuos masculinos desarrollan, en un mayor porcentaje, cuadros clínicos graves y críticos^{9,10}. Sin embargo, al ver la progresión de la enfermedad de individuos en estado grave o crítico, no hubo diferencias entre hombre y mujeres en la muestra estudiada.

En un análisis llevado a cabo por el Equipo del Sistema de Gestión de Incidentes de la Organización Panamericana de la Salud se encontró que los hombres son más propensos a un mayor riesgo de infecciones y posterior muerte, tomando en cuenta el hecho de que más del 50 % de ingresados fueron pacientes masculinos. Con un enfoque biológico y con los datos registrados, las mujeres logran activar respuestas inmunitarias más eficaces y mejor adaptadas contra los virus, lo que resulta en menor probabilidad de tener casos graves⁹. En un estudio llevado a cabo por Ferrer et al.¹⁰, en Santiago de Cuba, se evidenció que los adultos de sexo masculino fueron los más afectados, mostrando un 52,7 % frente a 47,3 % obtenido con respecto al sexo femenino; el estudio le atribuye este hecho a variaciones genéticas y hormonales que ocasionan esta diferencia de susceptibilidad entre ambos sexos, también que esta falta de susceptibilidad en las mujeres se debe a la protección del cromosoma X extra que presentan. Resultado similar fue reportado por Chen et al.¹¹ que contabilizaron mayor transmisión en los hombres en el Hospital Wuhan Jinyintan teniendo una muestra de 99 casos; en esta investigación se menciona como razón del menor porcentaje de contagios de la población femenina, a la existencia del cromosoma X extra y hormonas sexuales las cuales juegan un rol de importancia en la inmunidad innata y adaptativa.

Las diferencias de sexo en cuanto a la mortalidad por COVID-19 han sido ampliamente descritas en Ecuador, un estudio realizado por Pedreñez et al.¹² indicó que en Ecuador el sexo masculino está asociado con una mayor probabilidad de mortalidad debido a la COVID-19. Las evidencias descritas en ese trabajo demostraron que las diferencias fisiológicas basadas en el sexo influyen en la respuesta inmunitaria del hospedador a las infecciones y factores como los genes ligados al cromosoma X, las hormonas sexuales, así como la influencia del sistema renina angiotensina, pueden controlar aspectos de las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas a la infección por SARS-CoV-2. Los datos aportados en esa investigación destacaron la importancia de considerar el sexo del paciente como una variable importante en la investigación básica y clínica.

El rango etario donde se presentó la mayoría de los contagios fue de 47 a 64 años, con un total de 18 pacientes. El promedio de edad fue de 62,09 años. Li et al.¹³ analizaron parámetros de pacientes con un rango de edad de 0,5 a 97 años, con una media de 47, y determinaron que el rango etario donde

se presenta mayor número de contagios se encuentra entre 30 y 69 años, según estos autores la edad avanzada se asocia con un mayor riesgo de mortalidad en pacientes con COVID-19.

En la Tabla 1 se muestra que, al comparar edades y sexo de pacientes recuperados y fallecidos, no existieron diferencias estadísticamente significativas al momento del egreso hospitalario. En un estudio realizado por Llaro et al.¹⁴ en Perú, se reportó que la edad media de los pacientes fallecidos fue mayor de forma significativa ($p = 0,008$) que la de los recuperados. Ellos también encontraron que pacientes con una edad mayor a 60 tienen más probabilidades de fallecer.

Tabla 1. Relación entre edad y sexo de pacientes recuperados y fallecidos al momento del egreso hospitalario

Características	Egreso hospitalario			Valor <i>p</i>
	Todos los pacientes (n= 33)	Recuperados (n= 21)	Fallecidos (n= 12)	
Edad (años)*	62 (54-72)	59 (51-68)	65,5 (59-75)	0,107
	<i>Sexo</i>			
Femenino	15 (45,5 %)	9 (42,9 %)	6 (50 %)	0,731
Masculino	18 (54,5 %)	12 (57,1 %)	6 (50 %)	

Los valores se expresan como número (porcentaje).

*Mediana (Rango Intercuartil (RIQ o IQR) 25-75%).

Valor *p*: pacientes fallecidos frente a pacientes recuperados, empleando la prueba exacta de Fisher.

Al registrar las condiciones clínicas de los pacientes estudiados se encontraron los siguientes resultados: en cuanto a los antecedentes patológicos personales se logró evidenciar que el tabaquismo como factor de riesgo para enfermedades pulmonares y cardiovasculares estuvo presente en varios de los pacientes fallecidos y las comorbilidades que se presentaron en los pacientes fueron: obesidad, hipertensión arterial y diabetes; de estas la más importante presentada en la mitad de las personas fallecidas fue la diabetes. Los antecedentes más frecuentes en ambos grupos de pacientes (recuperados y fallecidos) fueron la hipertensión arterial y la diabetes.

Marín¹⁵, en su estudio llevado a cabo en Colombia, reportó que los principales antecedentes patológicos encontrados en las personas infectadas fueron la hipertensión arterial (35 %), diabetes mellitus (21 %), obesidad (12 %), tabaquismo (9 %); la hipertensión arterial se asoció con compromiso cardiovascular y varios pacientes presentaron las tres comorbilidades previamente mencionadas. Suarez et al.¹⁶ en su estudio determinaron que los pacientes que presentaban más de una comorbilidad tuvieron menos probabilidades de supervivencia, debido a que eran más propensos a desarrollar complicaciones en el curso de la enfermedad.

En este trabajo no hubo una relación o asociación entre los signos y síntomas reportados tales como tos, cefalea, fiebre, mialgia, disnea y astenia entre pacientes recuperados y fallecidos, pero en cuanto a la presencia de coinfecciones hubo una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de pacientes fallecidos y el grupo de recuperados ($p = 0,004$). El 50 % del total de los individuos que fallecieron presentaron un cuadro de coinfección con predominio de *Klebsiella pneumoniae*, seguidos en este orden de *Staphylococcus aureus*, *Pseudomona aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Streptococcus viridans*, *Candida albicans*, *Escherichia coli*. Aguilera et al.¹⁷ en Cuba, concluyeron que, de los pacientes fallecidos, 69 % presentaron coinfecciones ya sea bacteriana o fúngica, con un predominio de *E. coli* y *K. pneumoniae*. La presencia de coinfecciones se considera una amenaza para los pacientes con COVID-19 debido a que algunos de estos patógenos son muy eficaces en la adquisición de mecanismos que desarrollan resistencia a fármacos y antibióticos lo que complica el tratamiento eficiente de la enfermedad poniendo como prioridad el control de las infecciones¹⁷.

La infección que causa el virus SARS-CoV-2 puede dañar a los linfocitos, lo que puede llevar al deterioro y disminución de la respuesta del sistema inmunitario durante el transcurso de la

enfermedad. Esta disminución de los linfocitos y de la función del sistema inmunitario podría ser la razón principal por lo que aparece una infección secundaria, lo que puede llevar a un cuadro grave de la enfermedad. Asimismo, la aparición de coinfecciones se ha asociado a una estancia de hospitalización prolongada, al uso de corticosteroides y al estado de enfermedad sistémica¹⁸.

En cuanto a la gravedad de los pacientes con COVID-19, según la OMS, en las historias clínicas se encontró que, del total de pacientes recuperados, 81 % tenía en las historias clínicas reportadas enfermedad moderada, mientras que un 19 % presentó enfermedad grave; en cuanto a los pacientes fallecidos, 58 % presentó enfermedad grave y el 42 % presentó enfermedad muy grave o crítica. Según Maguiña et al.¹⁹ normalmente la COVID-19 se presenta de manera leve a moderada, y en una minoría se presenta la forma grave (15 %), con fiebre, tos seca persistente, fatiga, sin neumonías; y muy grave (5 %) que se caracteriza por la presencia de neumonía viral y daño multiorgánico, en la mayoría de los casos muy graves que fallecen, esto se debe a la severidad de los signos, síntomas y progresión de la enfermedad.

Chen¹¹ registró que de los 23 pacientes graves y muy graves que pasaron a UCI, 11 de ellos fallecieron. Los pacientes en los estadios muy graves o críticos de la enfermedad presentaban comorbilidades y la edad avanzada como un factor de riesgo; asimismo, las personas en estos estadios tienden a desarrollar Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA) y posteriormente daño en la función de algunos órganos, como el riñón, corazón e hígado que pueden llevar a la muerte del paciente²⁰.

En la Tabla 2 se muestra la comparación de los parámetros de laboratorio al momento de su ingreso a la institución hospitalaria con el diagnóstico de COVID-19. Entre los pacientes recuperados y fallecidos se pudo evidenciar que en los pacientes que al final se recuperaron hubo aumento en muy pocos analitos de los estudiados tales como: dímero D, glucosa y proteína C reactiva; y solo uno de todos los parámetros mostró una diferencia estadísticamente significativa, que fue el tiempo de protrombina ($p = 0,048$) cuyo resultado medio fue superior en los pacientes que fallecieron al momento de ingresar al hospital aunque es de destacar que aun así estuvo dentro de los intervalos de referencia establecidos para ese tipo de prueba.

En los resultados obtenidos por Álvarez et al.²¹, en España no hubo alteración en muchos de los parámetros sanguíneos estudiados en los individuos recuperados. Se ha planteado que esto puede deberse a que la gran mayoría de estos pacientes se encontraba en un estadio moderado de la enfermedad o no se encontraban aún en la fase aguda de la misma²⁰.

Según lo observado en la Tabla 2, en los pacientes que fallecieron hubo un mayor número de parámetros alterados al momento del ingreso, por ejemplo, aumento de los leucocitos con una neutrofilia marcada, aumento del dímero D, de la proteína C reactiva, glucosa y LDH resultados que son comparables con el estudio de Álvarez et al.²¹, en donde dichos parámetros también se encontraban fuera del rango de referencia en los pacientes fallecidos, a excepción de los leucocitos que se encontraban en el rango normal en dicha investigación. En ese trabajo el aumento de los neutrófilos, dímero D, proteína C reactiva y LDH al ingreso hospitalario, fueron las condiciones patológicas que se relacionaron con el fallecimiento de los pacientes. Asimismo, la elevación de estos parámetros concuerda con un perfil proinflamatorio al ingreso de los pacientes, relacionado con la tormenta de citocinas y el estado hiperinflamatorio²².

Al momento del egreso se logró evidenciar que, a excepción de unos pocos analitos (linfocitos absolutos, dímero D, sodio, glucosa y TGP), todos los resultados de los parámetros estudiados mostraron una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$). Los datos de laboratorio al momento del egreso hospitalario correspondientes a los individuos recuperados evidenciaron que la mayoría de los parámetros estudiados regresaron a su rango normal en esta etapa exceptuando los valores de dímero D y del CNL que aún estuvieron elevados en los pacientes recuperados al momento del egreso, por lo que de manera general hubo mejoría lo que se manifestó en el alta hospitalaria de dichos pacientes.

Tabla 2. Comparación de los parámetros de laboratorio al ingreso y al egreso de los pacientes con COVID-19

Exámenes	Valores de referencia	Parámetros de laboratorio de pacientes con COVID-19 al ingreso			Parámetros de laboratorio de pacientes con COVID-19 al egreso ⁺		
		Recuperados	Fallecidos	Valor <i>p</i> *	Recuperados	Fallecidos	Valor <i>p</i> *
Hematología							
Leucocitos	5000-11000 /mm ³	8500 (6700-12550)	12000 (8350-18200)	0,131	8900 (6000-11750)	16850 (12075-22300)	0,001
Plaquetas	150-450 x 10 ³ /mL	246 (185,5-354,5)	179,5 (152-306)	0,152	278 (190-431)	128,5 (57-195)	0,001
Neutrófilos absolutos	1500-7000 /mm ³	6720 (5035-10505)	10970 (6457-16510)	0,122	5640 (4155-8950)	13835 (10605-19580)	0,001
Linfocitos absolutos	1000-4000 /mm ³	1150 (920-1400)	1220 (740-1915)	0,956	1450 (1205-2070)	1035 (845-1592)	0,075
CNL	<3,13	6,5 (2,9-12,7)	9,6 (5,3-21,5)	0,163	3,71 (1,8-7,4)	12,4 (9,4-16,2)	0,001
Hemoglobina	13-18 g/dL	13 (11,9-13,8)	13,6 (13,1-14,3)	0,152	11,8 (11-13,9)	10,8 (9,8-11,5)	0,018
Coagulación							
TP	11-14,5 s	12,2 (11,5-13,3)	13,8 (12-15)	0,048	12,5 (12-12,97)	14,6 (13-18)	0,001
TTPa	20-33 s	25 (20,7-29,6)	27,5 (23-32,6)	0,326	25,15 (22,6-30,4)	39,1 (33,5-41,4)	0,001
Dímero D	0-0,5 µg/mL	1 (0,44-1,91)	0,66 (0,45-2,64)	0,817	1,47 (0,7-2,76)	3,83 (1,33-8,45)	0,061
Bioquímica							
Na	135-145 mEq/L	141 (136-143)	140,8 (139-142,8)	0,924	139 (137-142,8)	141 (135,7-145,9)	0,449
PCR	<10 mg/L	122 (36,6-240,9)	92,2 (28,4-145,8)	0,593	9,3 (4,31-42,9)	248,6 (121-315,8)	0,001
Glucosa	70-110 mg/dL	175 (127-190)	209 (145-307,5)	0,177	103,5 (84,5-135,7)	177,5 (89,7-210,7)	0,067
Urea	10-50 mg/dL	37,5 (24,5-51)	32 (27,5-47,5)	0,934	33 (25,5-60)	90 (67-145)	0,001
Creatinina	0,5-1,4 mg/dL	0,85 (0,72-1,1)	1 (0,8-1,27)	0,289	0,7 (0,55-0,8)	1,15 (0,8-3,37)	0,003
TGO	10-50 U/L	50 (35-63)	41,5 (22,5-59,2)	0,289	30 (22-46)	69 (50,7-88,5)	0,001
TGP	10-50 U/L	40,5 (27,5-61)	28 (15-42)	0,095	45 (26,5-69,5)	42 (31,5-75)	0,711
LDH	240-480 U/L	434 (408-549)	504 (431-3464)	0,213	261 (198,5-319)	492 (353-923)	0,001

*Se compararon las medias de los parámetros de laboratorio entre los pacientes fallecidos y recuperados empleando la prueba U de Mann Whitney.

+ Se consideró el valor de egreso al último valor del examen de laboratorio reportado para el paciente.

En el caso del dímero D, se ha planteado que el nivel de este analito está asociado con el pronóstico en pacientes con COVID-19, no obstante, dado que la mayoría de los estudios hasta el momento publicados se han realizado con población muy heterogénea en cuanto a la gravedad, con posible sesgo de selección y por factores de confusión tras no ajustar los resultados en poblaciones diferentes, se requiere mayor evidencia científica en este sentido²³.

Los resultados de las personas fallecidas mostraron un valor fuera del rango de referencia. Dichos analitos se han relacionado con gravedad y muerte por la COVID-19, dentro de los que destacan, una marcada leucocitosis con neutrofilia, disminución de las plaquetas y de la hemoglobina, aumento significativo del dímero D, aumento del CNL, aumento de la glucosa, proteína C reactiva y LDH. De las Heras²⁴, relaciona el aumento de los leucocitos, neutrófilos, proteína C reactiva y LDH con la gravedad de la enfermedad.

Los mecanismos contribuyentes a la muerte de los pacientes incluyen una respuesta proinflamatoria exacerbada evidenciada por el aumento de los leucocitos y los reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva, una respuesta excesiva de la coagulación identificada con la disminución de las plaquetas, mayor tiempo de protrombina y aumento de la degradación de la fibrina evidenciada con la elevación del dímero D, que contribuyen al desarrollo de complicaciones trombóticas²⁵.

El CNL cobra importancia debido a que su resultado expresa la respuesta inflamatoria que se tiene en diversos procesos infecciosos, también se lo asocia a patologías gastrointestinales, ginecológicas y enfermedades cardiovasculares, una disminución del recuento de linfocitos se puede relacionar a la progresión del COVID-19 debido a que estos migran a los pulmones, lo cual tiene significancia en la gravedad de la enfermedad. La variación de estas cifras refleja la presencia de un proceso inflamatorio con incremento de citocinas circulantes²⁶.

Los valores del dímero D son un importante marcador patológico, cuya depuración es principalmente renal y por el sistema retículo endotelial. En personas que padecen COVID-19 se ha descrito que este marcador se eleva debido a la fibrinólisis sistémica de los coágulos que se forman en la microvasculatura pulmonar y trombos venosos, generados por la digestión de fibrina depositada en el espacio aéreo alveolar, en pacientes con estadios severos de la enfermedad²⁷.

En cuanto a la proteína C reactiva, sus valores elevados se deben a la inflamación sistémica y daño tisular ya que, en la interacción entre el virus y el sistema inmunitario, las células inmunitarias innatas como los macrófagos contribuyen a la inflamación excesiva y la liberación de citocinas proinflamatorias como la IL-1 e IL-6²⁸. La enzima lactato deshidrogenasa se encuentra en todas las células de los tejidos y su valor tiende a incrementar cuando existe daño tisular, es un indicador independiente de gravedad en COVID-19, cuando el organismo sufre de hipoxia o inflamación severa su valor en suero aumenta²⁹.

El valor promedio de glucosa encontrado en los pacientes se correspondió con el hecho de que la diabetes fue una comorbilidad común en los casos estudiados estando presente valores muy elevados en el 24 % de los pacientes recuperados y en el 50 % de los pacientes fallecidos. Es de destacar que algunos de los casos incluso presentaron hiperglicemia, sin embargo, no tenían diagnóstico de diabetes mellitus en las historias clínicas.

En Tabla 3 se muestra que no hubo diferencias estadísticamente significativas para ferritina y fibrinógeno, entre recuperados y fallecidos, aunque es evidente la hiperferritinemia que se observa en los pacientes fallecidos. La procalcitonina sí mostró diferencia significativa entre grupos ($p = 0,035$). Marta et al.³⁰, en España, mencionan que tanto la ferritina como el fibrinógeno presentaron diferencias significativas entre los valores obtenidos de pacientes recuperados y fallecidos, tanto en niveles séricos como en pacientes que presentaban estos parámetros, e incluso los asocian a la elevación de la PCR.

En cuanto a la procalcitonina, De la Cruz et al.³¹, en su estudio llevado a cabo en México, lo consideró también un marcador de nivel de gravedad y se presentó en todos los pacientes estudiados, recuperados y fallecidos, los niveles séricos de PCT y ferritina se encontraron significativamente

elevados, sobretodo en pacientes críticos y disminuyeron en pacientes recuperados. Los valores elevados de procalcitonina pueden indicar la presencia de una infección bacteriana que complica el curso clínico de la enfermedad, así como también eleva la probabilidad en 5 veces de padecerla, y que está asociado a la gravedad de la COVID-19³². La elevación de esta proteína está ligada a endotoxinas bacterianas y citocinas inflamatorias las cuales se activan durante el desarrollo de una infección respiratoria. La respuesta inflamatoria juega un papel importante en la COVID-19 y la tormenta de citocinas proinflamatorias aumenta su severidad; se sabe que los valores altos de procalcitonina predicen bacteriemia³³.

Tabla 3. Niveles séricos de Procalcitonina (PCT), Ferritina y Fibrinógeno en pacientes con COVID-19 durante su estadía hospitalaria

Indicador	Todos los pacientes	Recuperados	Fallecidos	p*
PCT (ng/mL)	0,51 (0,16-1,42)	0,18 (0,1-0,9)	0,59 (0,54-0,65)	0,035
Ferritina (ng/mL)	582 (349-918)	526 (355-627)	1392 (955-1830)	0,066
Fibrinógeno (mg/dL)	517 (355-663)	419 (348-519)	384 (154-615)	0,072

Los valores se expresan como mediana (rango intercuartílico).

*p-valores se calcularon usando la prueba U de Mann-Whitney.

La ferritina es un marcador importante y se ha descrito en la literatura por su destacado papel como mediador del sistema inmunológico y como molécula de señalización; es una proteína que induce la expresión de moléculas proinflamatorias, a la vez que tiene una acción inmunosupresora, por lo que sus valores elevados constituyen un marcador de procesos inflamatorios al contribuir al desarrollo de la tormenta de citocinas³⁴.

Conclusiones

En la muestra analizada en este estudio predominó el sexo masculino y el promedio de edad de los pacientes estudiados estuvo en la sexta década de vida. No existieron diferencias estadísticamente significativas entre las edades y el sexo de los pacientes recuperados y fallecidos. La hipertensión arterial y la diabetes mellitus fueron los antecedentes patológicos personales más frecuentes en los pacientes, mientras que el tabaquismo y la diabetes fueron los más importantes en los pacientes fallecidos. La presencia de coinfección fue estadísticamente significativa entre recuperados y fallecidos, siendo *K. pneumoniae* la bacteria de mayor predominio. La mayoría de las pruebas de laboratorio mostraron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes recuperados y fallecidos al momento del egreso, excepto las siguientes: conteo de linfocitos absolutos, dímero D, sodio, glucosa y TGP. El dímero D, a pesar de no mostrar diferencia estadística, su valor excedió 6 veces el valor normal de la prueba en los pacientes fallecidos. La determinación de procalcitonina mostró diferencias estadísticamente significativas entre pacientes recuperados y fallecidos.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Referencias bibliográficas

1. Aguilar P, Enriquez Y, Quiroz C, Valencia E, De León J, Pareja A. Pruebas diagnósticas para la COVID-19: la importancia del antes y el después. *Horiz Med (Lima)* [Internet]. 2020;20(2):e1231. Disponible en: <https://doi.org/10.24265/horizmed.2020.v20n2.14>
2. Ulloa R, Ivankovich G, Yamazaki M. Síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19 en niños y adolescentes: un llamado al diagnóstico. *Rev Chilena Infectol* [Internet]. 2020;37(3):199-201. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v37n3/0716-1018-rci-37-03-0199.pdf>
3. Velázquez L. La COVID-19: reto para la ciencia mundial. *An Acad Cienc Cuba* [Internet]. 2021;10(2). Disponible en: <http://revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/763>
4. Xavier A, Silva J, Almeida J, Conceicao J, Lacerda G, Kanaan S. COVID-19: manifestaciones clínicas y de laboratorio en infección con el nuevo coronavirus. *J Bras Med Lab* [Internet]. 2020;56:1-9. Disponible en: https://cdn.publisher.gn1.link/jbpml.org.br/pdf/pt_v56a0049.pdf
5. Espinosa A. Acompañando la marcha de la pandemia de COVID-19. Una mirada desde Cienfuegos. *Medisur* [Internet]. 2020;18(3):313-21. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ms/v18n3/1727-897X-ms-18-03-313.pdf>
6. Kyung S, Tae L, Seung H. Clasificación del grado de gravedad y resultados de la COVID-19, República de Corea. *Boletín de la Organización Mundial de la Salud* [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/bulletin/volumes/99/1/20-257758-ab/es/> [2021.03.22].
7. Farmacéuticos. Coronavirus: COVID-19, Informe técnico [Internet]. Disponible en: <https://www.portalfarma.com/Profesionales/campanaspf/Asesoramiento-salud-publica/infeccion-coronavirus-2019-nCoV/Documents/Informe-tecnico-Coronavirus.pdf> 2020 [consultada 2021.03.22].
8. Brookes L. El papel de los biomarcadores de pruebas de laboratorio en el diagnóstico, la estratificación de riesgos y la supervisión de los pacientes de COVID-19 [Internet]. Disponible en: <https://www.siemens-healthineers.com/uy/news/lab-tests-covid-19.html> 2020 [consultada 2021.05.7].
9. Equipo del Sistema de Gestión de Incidentes (IMST) / Oficina de Equidad, Género y Diversidad Cultural (EGC). Diferencias por razones de sexo en relación con la pandemia de Covid-19 en la Región de las Américas. De enero del 2020 a enero del 2021. PAHO. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/diferencias-por-razones-sexo-relacion-con-pandemia-covid-19-region-americas> 2021 [consultada 2021.05.7].
10. Ferrer E, Sánchez E, Poulout A, del Río G, Figueredo D. Caracterización clínica y epidemiológica de pacientes confirmados con la COVID-19 en la provincia de Santiago de Cuba. *Medisan* [Internet]. 2020;24(3):473-85. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192020000300473&lng=es
11. Chen N, Zhou M, Doung X, Qu J, Gong R, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* [Internet]. 2020;39(10223). Disponible en: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(20\)30211-7.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(20)30211-7.pdf)
12. Pedrañez AB, Mosquera JA, Muñoz NE, Tene DM, Robalino Congacha JG. El sexo como factor de riesgo de la mortalidad por COVID-19. Caso Ecuador. *Kasmera* [Internet]. 2021;49(2):e49235672. Disponible en: <https://doi.org/10.5281/zenodo.5175260>
13. Li H, Wang S, Zhong F, Bao W, Li Y, Liu L, Wang H, He Y. Age-Dependent Risks of Incidence and Mortality of COVID-19 in Hubei Province and Other Parts of China. *Front Med* [Internet]. 2020; 7:190. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00190>
14. Llaro M, Guzman R, Gamarra B, Campos K. Esquemas terapéuticos y factores asociados a mortalidad en pacientes con cuadro severa de COVID-19 atendidos en Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren 2020. *Horizonte Médico (Lima)* [Internet]. 2021;21(1):e1346. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.24265/horizmed.2021.v21n1.07>
15. Marín A. Características clínicas básicas en los primeros 100 casos fatales de COVID-19 en Colombia. *Rev Panam Salud Pública* [Internet]. 2020;44:e87. Disponible en: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.87>
16. Suárez V, Suarez M, Oros S, Ronquillo E. Epidemiología de COVID-19 en México: del 27 de febrero al 30 de abril de 2020. *Rev Clin Esp* [Internet]. 2020;220(8):463-71. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014256520301442>

17. Aguilera Y, Díaz Y, Ortiz L, Gonzalez O, Lovelle O, Sánchez M. Infecciones bacterianas asociadas a la COVID-19 en pacientes de una unidad de cuidados intensivos. *Rev Cub Med Mil* [Internet]. 2020;49(3):e0200793. Disponible en: <http://www.revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/793/539>
18. Chen X, Liao B, Cheng L, Peng X, Xu X, Li Y, et al. The microbial coinfection in COVID-19. *Appl Microbiol Biotechnol* [Internet]. 2020;104:7777-85. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00253-020-10814-6>
19. Maguiña C, Castelo R, Tequen A. El nuevo Coronavirus y la pandemia del Covid-19. *Rev Med Hered* [Internet]. 2020;31:125-31. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rmh/v31n2/1729-214X-rmh-31-02-125.pdf>
20. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020;20:30079-85. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
21. Álvarez L, Carrera F, El-Qutob D, Robustillo M, Girona A, Pin M, et al. Estudio descriptivo de un cohorte de pacientes con COVID-19 hospitalizados en España. *Gac Méd Méx* [Internet]. 2021;157:80-7. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/gmm/v157n1/0016-3813-gmm-157-1-80.pdf>
22. Escobar G, Matta J, Taype W, Ayala R, Amado J. Características clínicoepidemiológicas de pacientes fallecidos por COVID-19 en un Hospital Nacional de Lina, Perú. *Rev Fac Med Hum* [Internet]. 2020;20(2):180-5. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rfmh/v20n2/2308-0531-rfmh-20-02-180.pdf>
23. Moreno G, Carbonell R, Bodí M, Rodríguez A. Revisión sistemática sobre la utilidad pronóstica del dímero-D, coagulación intravascular diseminada y tratamiento anticoagulante en pacientes graves con COVID-19. *Medicina Intensiva* [Internet]. 2021;45:42-55. Disponible en: <https://www.medintensiva.org/es-pdf-S021056912030187X>
24. De las Heras S, Rodríguez J, Carretero M, Sosa M. Utilidad de los parámetros de laboratorio en el pronóstico de los pacientes ingresados por COVID-19. *Rev Med Lab* [Internet]. 2020;1(2):61-8. Disponible en: <https://www.revistamedicinadelaboratorio.es/articles/00040/show>
25. Zhou F, Du R, Fan G, Liu G, Liu Z, Xiang J, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* [Internet]. 2020;395:1054-62. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30566-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30566-3/fulltext)
26. Paredes S Morán I. Radio de Neutrófilos/Linfocitos como predictor de mortalidad en pacientes adultos con COVID-19 [Internet]. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/52472/1/CD-3298-PAREDES%20MACIAS-MORAN%20VERA.pdf> Universidad de Guayaquil; 2020 [consultada 2021.06.20].
27. Riley R, Gilbert A, Dalton J, Pai S, McPherson R. Widely used types and clinical applications of D-dimer assay. *Lab Med* [Internet]. 2016;47(2):90-102. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/labmed/lmw001>
28. Gaibor M, Carrillo K, Matute J. Incidencia de falsos positivos por COVID-19, mediante determinación de Proteína C Reactiva [Internet]. Disponible en: <http://dspace.unach.edu.ec/handle/51000/7118> Universidad Nacional de Chimborazo, 2020 [consultada 2021.06.20].
29. Li C, Ye J, Chen Q, Hu W, Wang L, Fan Y, et al. Elevated Lactate Dehydrogenase (LDH) level as an independent risk factor for the severity and mortality of COVID-19. *Aging (Albany NY)* [Internet]. 2020;12(15):15670-881. Disponible en: <https://doi.org/10.18632/aging.103770>
30. Marta J, Corroza J, Ostolaza A. Factores de riesgo y predictores de gravedad en pacientes hospitalizados por COVID-19: análisis de 52 casos. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2020;155(8):360-1. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.06.012>
31. De la Cruz E, Jiménez C, López C, Cadena D, Díaz J, Escobar A, González J. Niveles de procalcitonina y ferritina predicen la gravedad de Covid-19 en pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos. *Salud Públ Méx* [Internet]. 2021;63(5):583-4. Disponible en: <https://doi.org/10.21149/12951>
32. Espinoza G, Granja M, Heredia M, León C, Orquera A, Ortega M. Consenso de recomendaciones de Hematología sobre el tratamiento de COVID-19 [Internet]. Disponible en:

- <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2020/07/2.0-Conseso-de-recomendaciones-de-Hematolog%C3%ADa-sobre-el-tratamiento-de-COVID-19-1.pdf> 2020 [consultada 2021.06.20].
33. Girón N, Anchundia S, Valero N. Procalcitonina: Utilidad clínica como marcador pronóstico en la evolución de covid-19. 2021. Polo del Conocimiento [Internet]. 2021;6(7):397-417. Disponible en: <https://doi.org/10.23857/pc.v6i7.2856>
 34. Martín G, Caballero J, Bobillo J, Díaz J. Contribuciones analíticas para el estudio de pacientes con infección covid-19. Sanac [Internet]. Disponible en: https://www.sanac.es/images/site/covid2019/2020_Callejon_y_cols_Contribuciones_analiticas.pdf 2020 [consultada 2021.06.20].