



Tesis para optar a título a especialidad de medicina interna

Biomarcadores séricos asociados con gravedad en pacientes con COVID 19 moderado – grave, hospitalizados en Hospital SERMESA Bolonia en periodo enero 2021- octubre 2022

Autora: Dra. Amy Yahoska Sevilla Valle.

Residente III año especialidad Medicina Interna Hospital SERMESA Bolonia.

Tutora científica: Dra. Rosa Natalia Fonseca.

Médico especialista en Medicina Interna.

Sub especialista en Unidad de Cuidados Intensivos.

(Jefa de UCI Hospital Manolo Morales – Hospital Cruz Azul).

Punto focal Nicaragua.

Tutora metodológica: Dra. Martha Magaly Argüello Morales.

Cirujana general UNAN Managua.

Cirugía laparoscópica, Hospital Rooselvet, Guatemala.

Cirugía endocrina, Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona – España.

Máster en investigaciones Biomédicas, UNAN Managua.

Managua Marzo 2023.

i. Dedicatoria

A Dios por haberme dado la oportunidad de culminar exitosamente mis estudios y este trabajo que es el resultado de mucho sacrificio, esfuerzo y empeño. A mi madre que con mucho esfuerzo, dedicación y entrega incondicional, me apoyó y me enseñó desde un principio a ser una persona integral, a mi hija pues ella es la inspiración y razón de mí existir, a mi papá que me ve cumplir mi sueño desde el cielo; siempre creyeron en mí. A mis profesores por darme el pan de la enseñanza, fruto que hoy se torna tangible, al finalizar mi especialidad.

ii. Agradecimiento

- Agradezco principalmente a Dios por darme la sabiduría entendimiento y mi fortaleza.
- Agradezco eternamente a mi madre, amiga, compañera y cómplice por apoyarme de todas mis locuras, decisiones, mis logros y sueños y por acompañarme en los momentos que la he necesitado.
- Agradezco al Hospital SERMESA Bolonia, por abrirme la puerta y darme la oportunidad de formarme como médico internista.
- Agradezco a Dra. Natalia Fonseca quien siempre creyó en mí, por su apoyo, su confianza y amistad.
- Agradezco a la Dra. Magaly Arguello por su apoyo, paciencia y perseverancia durante la investigación metodológica.
- Agradezco a mis maestros que han compartido sus conocimientos, inyectándonos muchos entusiasmos contribuyendo en la culminación de mi formación profesional.
- Agradezco a los pacientes que contribuyeron y me brindaron la información necesaria para la culminación de mi tesis, muchos de ellos in memoriam.

iii. Carta aval del tutor científico

Por este medio, hago constar que el protocolo de la especialidad médica titulada; **“Biomarcadores séricos asociados con gravedad en pacientes con covid-19 moderado-grave, hospitalizados en hospital SERMESA, Bolonia en periodo enero 2021 – octubre 2022”**, elaborado por el (la) sustentante **Amy Yahoska Sevilla Valle**, Médico **Residente 3er año** de medicina interna cumple los criterios de coherencia metodológica de un trabajo protocolo guardando correctamente las correspondencia necesaria entre problema, objetivos, hipótesis de investigación, tipo de estudio, conclusiones y recomendaciones, cumple los criterios de la calidad y pertinencia, abordo en profundidad de un tema complejo y demostró las hipótesis propuesta para este estudio, cumple con la fundamentación bioestadística, que le dan el soporte técnico a la coherencia metodológica del presente trabajo de posgrado, cumpliendo de esta manera con los parámetros de calidad necesarios para su defensa, como requisito parcial para promover de año en **“Especialidad en medicina interna”**, que otorga la facultad de ciencias médicas, de la UNAN Managua .

Se extiende el presente **Aval del Tutor Científico**, en la ciudad de Managua, a los 03 días del mes de febrero del año dos mil veinte y tres.

Dra. Rosa Natalia Fonseca
Internista – Intensivista

iv. Resumen

Con el objetivo de analizar los **biomarcadores séricos asociados a gravedad en pacientes con covid-19 moderado-grave, hospitalizados en hospital SERMESA, Bolonia en periodo enero 2021 – octubre 2022**: Se realizó un estudio observacional de correlación con enfoque cuantitativo donde se analizaron los datos sobre aspecto sociodemográfico, características de los pacientes al ingreso, biomarcadores predominantes en las fases de infección, así como la asociación de estos a gravedad. Del análisis y discusión los resultados obtenidos se alcanzaron las siguientes conclusiones: se observó una media de 70 años de edad del sexo masculino, procedencia urbana, categoría INSS pensionado, los escores pronósticos concordaron con la clasificación clínica según las fases de la enfermedad, siendo el que más concuerda con la gravedad la escala NEWS-2, la fase pulmonar y fase inicial las más prevalentes, la diabetes y enfermedad renal moderada a severa fueron las comorbilidades más frecuentes además con días de enfermedad cercano a una semana, más del 60% de pacientes fallecieron, todos los biomarcadores resultaron elevados por encima de sus cortes para gravedad, la ferritina no demostró superioridad en cuanto a severidad en relación con índice neutrófilo-linfocito ni Dimero D, demostrando (estos dos últimos mencionados) que existe una asociación significativa entre ambos marcadores y la gravedad de la enfermedad por covid-19 con alta sensibilidad y especificidad.

Palabras claves: Covid-19, biomarcadores séricos, gravedad.

Summary

With the objective of analyzing the serum biomarkers associated with severity in patients with moderate-severe covid-19, hospitalized at the SERMESA hospital, Bologna in the period January 2021 - October 2022. An observational correlation study was carried out with a quantitative approach where data on sociodemographic aspect, characteristics of patients at admission, predominant biomarkers in the phases of infection as well as as the association of these to severity, correlating them with the type of discharge. From the analysis and discussion of the results obtained, the following conclusions were reached: an average of 70 years of age was observed, male, urban origin, INSS pensioner category, the prognostic scores agreed with the clinical classification according to the phases of the disease, being the that most agrees with the severity of the NEWS-2 scale, the pulmonary phase and initial phase the most prevalent, diabetes and moderate to severe kidney disease were the most frequent comorbidities, in addition, with days of illness close to one week, more than 60% of patients died, all biomarkers were elevated above their cut-offs for severity, ferritin did not demonstrate superiority in terms of severity in relation to the neutrophil-lymphocyte index or Dimer D, demonstrating (the latter two mentioned) that there is a significant association between the two markers and severity of covid-19 disease with high sensitivity and especificity.

Keywords: Covid-19, serum biomarkers, severity.

i. Dedicatoria
ii. Agradecimientos
iii. Carta aval del tutor
iv. Resumen
Índice general

Índice de tablas.....	9
Índice de figuras.....	10
Índice de anexos.....	11
1. Introducción.....	12
2. Antecedentes.....	14
3. Justificación.....	16
4. Planteamiento del Problema.....	17
5. Objetivos.....	19
6. Marco Teórico.....	20
6.1 Fisiopatología.....	20
6.2 Socio demografía.....	22
6.3 Biomarcadores.....	24
6.5 Escores pronósticos en Covid-19.....	30
8. Diseño metodológico.....	33
8.5.4-Consideraciones éticas.....	41
8.5.5- Procedimiento para la recolección de datos.....	41
8.5.6- Plan de tabulación y análisis estadístico.....	41
8.5.7- Plan de análisis estadístico.....	42
9. Resultados.....	43

10. Discusión de resultados.....	48
12. Recomendaciones.....	52
13. Bibliografía	53
ANEXO.....	56

Índice de tablas

Tabla 1. Características sociodemográficas de los pacientes.....	43
Tabla 2. Condición clínica de ingreso según escalas pronósticas, biomarcadores y fase de infección covid-19	44
Tabla 3. Índice de comorbilidad de Charlson y días de enfermedad	45
Tabla 4. Biomarcadores séricos según gravedad de la enfermedad.....	46
Tabla 5. Área bajo la curva INL	47

Índice de figuras

Figura 1. Edad de los pacientes.....	43
Figura 2. Curva COR INL.....	47

Índice de anexos

Anexos 1. Instrumento de recolección	57
Anexos 2. Estadio de gravedad de la enfermedad SARS-COV-2 (COVID-19).....	59
Anexos 3. Clasificación clínica COVID-19 Ministerio de Salud Nicaragua (MINSA)	60
Anexos 4. Clasificación clínica organización mundial de la salud (OMS)	61
Anexos 5. Índice de comorbilidad de Charlson	62
Anexos 6.Escala Quickcovid	63
Anexos 7.The National Early Warning Score 2 (NEWS-2)	63
Anexos 8.Índice de Rox (IROX).....	64
Anexos 9.Quick SOFA (qSOFA).....	64
Anexos 10. Sexo de los pacientes	64
Anexos 11.Procedencia de los pacientes.....	65
Anexos 12. Categoría de atención de los pacientes	65
Anexos 13. Edad de los pacientes	66
Anexos 14. Clasificación clínica del covid19 por gravedad.....	66
Anexos 15. Fase de la infección por covid19	67
Anexos 16. Estatus de los pacientes.....	67
Anexos 17.Escalas pronósticas de los pacientes	68
Anexos 18. Biomarcadores de los pacientes	69
Anexos 19. Prueba para una muestra T de Student.....	69
Anexos 20.Índice de Charlson	70
Anexos 21. Biomarcadores dicotomizados.....	70
Anexos 22. Dias de la enfermedad por COVID.....	71
Anexos 23. Curvas COR Dímero D.....	72
Anexos 24.Curvas COR PCR	72
Anexos 25.Curvas COR LDH.....	73
Anexos 26. Curvas COR Ferritina	73

1. Introducción

El Hospital SERMESA Bolonia es el Hospital sede en Managua, este forma parte de la gran red SERMESA que tiene presencia a nivel nacional, en 6 departamentos en total con múltiples sedes en cada uno de ellos, Hospital Bolonia proporciona una atención especializada a población geriátrica, cuenta con el servicio de medicina interna en sus modalidades de hospitalización y consulta externa.

La infección por SARS-CoV-2 ("severe acute respiratory síndrome coronavirus 2") es la causante del cuadro clínico característico de Covid-19, responsable de la declaración de emergencia el pasado 30 de Enero del año 2020. El periodo de incubación -el tiempo transcurrido entre la exposición al virus (momento de la infección) y la aparición de los síntomas de la COVID-19- es en promedio, de entre cinco y siete días, pero puede ascender hasta los 14 días (Sanchez Valverde, 2021) .

Debe saberse que el cuadro clínico se clasifica en cuadros leves, moderados o severos, dentro de ellos: las infecciones leves y moderadas comprenden el 80,9% de los casos registrados; las graves, el 13,8% y las críticas, el 4,7%. La edad se ha relacionado con la severidad de la enfermedad. En China, predominaron los pacientes de 30 y 65 años, representando el 71.45%. Sin embargo, en el contexto europeo, la infección prevaleció en los adultos mayores: 49.9% en España, 58.1% en Holanda, 36.0% en Italia y 27.0% en Alemania (Sanchez Valverde, 2021) .

Como factores de riesgo para presentar un tipo grave de enfermedad y fallecer se han citado la edad avanzada, el tabaquismo y las enfermedades tales como la diabetes, la hipertensión, las cardiopatías, las neumopatías crónicas y el cáncer. La realización de análisis con múltiples variables ha hecho posible confirmar que la edad avanzada, las puntuaciones altas en la escala de evaluación secuencial de la insuficiencia orgánica (SOFA) y las concentraciones de dímero D > 1µg/l en el momento del ingreso se asocian a mayor muerte (Sanchez Valverde, 2021) .

En relación a los marcadores séricos que puedan orientarnos hacia la estratificación de la gravedad, y pronóstico se han estudiado numerosos parámetros, indicadores de la función renal, LDH, ferritina, PCR, incluyendo indicadores del recuento celular (neutrófilos totales y linfocitos totales). Se disponen de diversos estudios respecto a la correlación de los parámetros séricos en la primera visita a emergencia y la evolución subsecuente del paciente.

La importancia de estudiar estos biomarcadores de manera específica y dirigida, es proporcional a la predicción de gravedad de dicha enfermedad, tomando en cuenta las fases evolutivas, así como los marcadores inflamatorios que destacan en cada una de ellas.

Por lo anterior, se realizó un estudio descriptivo, correlacional, evaluando factores de riesgo a través de escala de Charlson con los biomarcadores en pacientes con covid moderado y grave.

2. Antecedentes

A nivel Internacional

En China se realizó un meta-análisis, que incluye 24 estudios (5,637 pacientes), los autores buscaron estudios sobre la asociación de trombocitopenia y la gravedad de la COVID-19, no restringieron su búsqueda por idiomas de publicación, acá hacen referencia que no hay evidencia que el SARS-COV2 pueda infectar directamente la médula ósea o hematopoyesis de las células madres sino más bien, que modulan la producción de plaquetas en otros niveles (Xiaolong, 2021).

En Estados Unidos, un meta-análisis publicado en febrero 2021 realizado con 6320 pacientes, confirma la utilidad diagnóstica y pronóstico de diversos marcadores hematológicos e inmunológicos, en particular el recuento de neutrófilos, hacen referencia a que debería considerarse en la estratificación del riesgo y para optimizar el tratamiento (fawzy, 2020) .

Los cohortes con niveles elevados de dimero D (OR:3.14), procalcitonina (OR:4.76) e IL-6 (OR:2.10) tuvieron las probabilidades más altas de progresión a enfermedad grave. El modelo de decisión (sensibilidad 100% y especificidad 81%) mostró la elevada precisión del recuento de neutrófilos (umbral superior a $3.74 \times 10^9/l$) para la identificación de pacientes con riesgo particularmente alto de COVID-19 grave (fawzy, 2020) .

Así mismo la internación en unidades de cuidados intensivos se asoció con recuento elevado de glóbulos blancos (OR:5.21), neutrófilos (OR:6.25) y dimero-D (OR:4.19) y con el tiempo de protrombina prolongado (OR:2.18). Los pacientes con niveles altos de IL-6 (OR:13.87), PCR (OR:7.09), dimero-D (OR:6.36) y neutrófilos (OR:6.25) tuvieron el riesgo más alto de mortalidad (fawzy, 2020) .

En la revista norteamericana "Therapeutic advances in respiratory disease" se publicó una revisión sistemática de literatura electrónica con el fin de comparar la severidad de la enfermedad COVID-19 con los siguientes biomarcadores: PCR, Procalcitonina, Dimero-D y ferritina. Tomaron en cuenta un total de 5350 pacientes de 25 estudios, encontrando que la elevación de PCR se asoció a un pronóstico pobre con un OR:1.84, $P < 0.001$ (96%), un PCR mayor de 10mg/L tiene una sensibilidad 51% y una especificidad del 86% (Ian Huang, 2020) .

Una elevación de procalcitonina se asoció a una mala evolución con un OR:3.92 $P < 0.001$ (85%) mayor de 0.5ng/ml tiene una sensibilidad de 88% y especificidad de 68%, una elevación del Dimero D (OR:2.93) $P < 0.001$ incluida la mortalidad (77%), un subgrupo de Dimero D elevado mayor de 0.5mg/L presentó una sensibilidad de 69% y especificidad de 69%, la elevación de la ferritina sérica (OR:0.64) $P < 0.0001$ (76%) (Ian Huang, 2020) .

Nacionales:

A nivel centroamericano no se encontraron artículos similares con evidencia científica significativa en relación a este tema.

3. Justificación

Originalidad: Haciendo búsqueda de estudios científicos similares en Nicaragua no existen estudios que evalúan los biomarcadores como herramienta asociativa de evolución clínica tórpida, no obstante debe tomarse en cuenta que esta es una enfermedad emergente, con nuevas características de presentación de la enfermedad así como evolución variable, condicionada por factores intrínsecos y extrínsecos de los pacientes, con cambios paraclínicos que pueden ser monitoreados y asociarlos con la evolución clínica favorable o desfavorable, con tiempo suficiente para intervención oportuna.

Conveniencia Institucional. Es importante para la institución lograr estratificar a los pacientes oportunamente y al mejor costo, optimizando recursos institucionales, tomando en cuenta la disponibilidad de casos, siendo Bolonia punto de referencia nacional de pacientes covid-19.

Relevancia social: Al tratarse como una enfermedad emergente debe estratificarse la gravedad con las herramientas disponibles a nivel local y nacional, ya que no disponemos de instrumentos más costosos y estos, no han demostrado predecir gravedad.

Importancia e implicaciones prácticas económicas y productivas: Con este estudio se pretende analizar los biomarcadores mayormente asociados a gravedad para disminuir las complicaciones, estancia intrahospitalaria y predecir que pacientes tienen riesgo de complicaciones, realizar terapias de forma oportuna, así mismo tener instrumentos que nos permitan brindar egresos tempranos en aquellos pacientes que no se prevea futuras descompensaciones.

4. Planteamiento del Problema

La pandemia Covid-19 ha presentado un impacto en diversos sectores, especialmente en el ámbito de la salud, tornándose una crisis sanitaria con tasas de mortalidad elevadas a nivel mundial, la mayoría de los casos se diagnosticaron tardíamente dada la asistencia tardía a unidades de salud por el temor de población a dicha patología emergente, su eficiente abordaje terapéutico va de la mano con estadificación correcta la cual se caracteriza por estadios clínicos asociados a marcadores inflamatorios.

Delimitación

En el hospital SERMESA Bolonia, se realizó categorización de los pacientes con COVID-19 según protocolo MINSA, para determinar tratamiento médico y destino al momento del ingreso, así como, su modificación según evolución; utilizando escores predictores con sus respectivos marcadores inflamatorios, dichos biomarcadores no están caracterizados de manera evolutiva en ningún estudio.

Formulación

A partir de la caracterización y delimitación del problema antes expuesta, se plantea la siguiente pregunta principal del presente estudio: ¿Cuál es el comportamiento de biomarcadores séricos y su asociación con gravedad en pacientes diagnosticados con Covid-19 Moderado – Grave Hospitalizados en SERMESA Bolonia en sala de respiratorio en período comprendido entre enero 2021 – octubre 2022?

Sistematización:

Las preguntas de sistematización son las siguientes:

1. ¿Cuáles son las características sociodemográficas de la población en estudio?
2. ¿Cuál es la condición clínica de los pacientes al momento del ingreso hospitalario según escalas pronósticas de gravedad para COVID-19, biomarcadores séricos, fase de la infección, clasificación clínica de COVID19 y estatus al momento del egreso en la población en estudio?
3. ¿Cuáles son las comorbilidades según índice de Charlson y cuáles son los días de la enfermedad al ingreso de la población en estudio?
4. ¿Qué relación hay entre los biomarcadores inflamatorios elevados con la fase de gravedad de la población en estudio?
5. ¿Cuál es la sensibilidad y especificidad de biomarcadores asociados a mayor gravedad de los pacientes que fueron hospitalizados?

5. Objetivos

Objetivo General

Evaluar comportamiento de biomarcadores séricos asociados a gravedad en pacientes diagnosticados con Covid-19 Moderado – Grave Hospitalizados en SERMESA Bolonia en sala de respiratorio en período comprendido entre enero 2021 – octubre 2022

Objetivos Específicos

- 1- Describir las características sociodemográficas de los pacientes diagnosticados con Covid-19 Moderado – Grave Hospitalizados en SERMESA Bolonia en sala de respiratorio en período comprendido entre Enero 2021 – Octubre 2022.
- 2- Identificar condición clínica al ingreso según escalas pronósticas de gravedad para COVID-19, biomarcadores séricos, fase de la infección, clasificación clínica de COVID19 y estatus al momento del egreso en pacientes diagnosticados con Covid-19 Moderado – Grave hospitalizados en SERMESA Bolonia en sala de respiratorio en período comprendido entre Enero 2021 – Octubre 2022.
- 3- Mencionar las comorbilidades según índice de Charlson y los días de la enfermedad al ingreso de los pacientes diagnosticados con Covid-19 Moderado – Grave Hospitalizados en SERMESA Bolonia en sala de respiratorio en período comprendido entre Enero 2021 – Octubre 2022
- 4- Asociar la relación de los biomarcadores séricos elevados según fase de gravedad de los pacientes diagnosticados con Covid-19 Moderado – Grave Hospitalizados en SERMESA Bolonia en sala de respiratorio en período comprendido entre Enero 2021 – Octubre 2022.
- 5- Determinar la sensibilidad y especificidad de los biomarcadores que se asociaron a gravedad según el fase de gravedad de los pacientes hospitalizados con Covid-19 Moderado – Grave Hospitalizados en SERMESA Bolonia en sala de respiratorio en período comprendido entre Enero. 2021 – Octubre 2022.

6. Marco Teórico

El SARS-CoV-2 es un virus de la familia Coronaviridae, subfamilia coronavirus (CoV) y género β . Este se ha convertido en una amenaza inminente para toda la humanidad por ser el agente causal de la pandemia COVID-19, la cual llevó, por un lado, a la declaratoria de emergencia sanitaria a nivel mundial por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y, por otro, a instituir estrictas medidas de control para prevenir su contagio por parte de muchos gobiernos (Gutierrez, 2020)

6.1 Fisiopatología

En cuanto a la fisiopatología presentada en esta entidad, aunque las lesiones pulmonares han sido consideradas como las principales consecuencias de esta infección, a medida que avanza el conocimiento sobre el virus se han identificado también lesiones a nivel cardiaco, hepático y renal, que potencian la severidad de la infección y generan un mayor deterioro de los pacientes, su ingreso a las Unidades de Cuidados Intensivos y un mayor riesgo de mortalidad. Con base en esto, diversas investigaciones se han encaminado a determinar aquellos hallazgos clínicos y paraclínicos que puedan ser relevantes frente al pronóstico de los pacientes (Siddiqi, 2020)

La enfermedad COVID-19 se asemeja al SARS en términos de replicación viral en el tracto respiratorio inferior, y generación de viremia secundaria, seguida de un ataque extenso contra los órganos diana que expresen ACE2, como el corazón, los riñones, el tracto gastrointestinal entre otros. Este proceso de propagación viral se correlaciona con el deterioro clínico que ocurre, principalmente, alrededor de la segunda semana después del inicio de la enfermedad. No obstante, se ha reconocido generalmente que la evolución de la enfermedad hasta la etapa tardía no solo se atribuye al daño viral directo, sino que también a consecuencia de un efecto inmunomediado inducido por el SARS-CoV-2 (Siddiqi, 2020) .

Es importante destacar que se han encontrado dos características distintivas en pacientes graves y críticos con COVID-19; la primera, es el aumento progresivo de la inflamación (hiperinflamación o tormenta inflamatoria); la segunda, una tendencia exagerada a la hipercoagulación. Aunque el concepto de tormenta inflamatoria (tormenta de citocinas) sigue siendo controvertido, no hay

duda de que la inflamación inmunomediada juega un papel importante en la patogénesis de COVID-19, tal como lo hizo en el SARS (Siddiqi, 2020).

El curso clínico de la infección por SARS-CoV-2 inicia con un período de incubación que varía entre 5 a 7 días, aunque podría llegar hasta los 14 días (tiempo utilizado como margen de seguridad en las cuarentenas), una vez el paciente desarrolla síntomas podría dividirse en tres fases: fase de viremia (I) para la mayoría de las personas implica un período de incubación (5-14 días) asociado con síntomas leves, y a menudo no específicos, como malestar general, fiebre y tos seca, (Anexo cuadro 1) (Siddiqi, 2020).

Durante este período, el SARS-CoV-2 se multiplica y establece la residencia en el huésped, centrándose principalmente en el sistema respiratorio; Fase aguda, (fase de neumonía o fase II) la multiplicación viral y la inflamación localizada en el pulmón es la norma, durante esta etapa los pacientes desarrollan una neumonía viral con tos, fiebre y, posiblemente, hipoxia (definida como una PaO_2 / FiO_2 de <300 mmHg), las imágenes con radiografía de tórax o tomografía computarizada en esta etapa revelan infiltrados bilaterales u opacidades en vidrio esmerilados (Siddiqi, 2020) .

Y, por último, la Fase grave (hiperinflamación o fase III) una minoría de pacientes con COVID-19 pasará a la tercera y más grave etapa de la enfermedad (aproximadamente un 15% casos) que se manifiesta como un síndrome de hiperinflamación sistémica extrapulmonar. En esta etapa los marcadores de inflamación sistémica están marcadamente elevados, particularmente, la interleucina (IL) -2, IL-6, IL-7, factor estimulante de colonias de granulocitos, la proteína inflamatoria de macrófagos 1- α , el factor de necrosis tumoral- α , la proteína C reactiva, la ferritina y el dímero D (Siddiqi, 2020) .

La clasificación clínica utilizada en este estudio es según los criterios establecidos del ministerio de salud Nicaragua (MINSa), esta clasificación se ajustó según los cambios en la normativa nacional (Anexo cuadro 2,3)

6.2 Socio demografía

6.2.1 Edad

Acorde a lo publicado en una revista de impacto "The lancet infectious disease" en 2020 un estudio observacional de 1334 casos en China, reporta que los casos que se presentaron de mayor gravedad y asociados a mortalidad fueron los pacientes en edades mayores de 60 años con un 13.4% contra los menores de 60 años un 6.4%, los casos de sobre infección, fatalidad y peor pronóstico aumentaban con la edad, hasta llegar a un 18.44% en pacientes mayores de 80 años (Verity, 2020) .

Evidentemente, el virus SARS-CoV-2 presenta un riesgo sustancial de mortalidad para adultos de mediana edad e incluso riesgos mayores para personas mayores: la tasa de afectación mortal es muy baja para niños y adultos jóvenes (p. ej., 0,002 % a los 10 años y 0,01 % a la edad 25), pero aumenta al 0,4 % a los 55 años, al 1,4 % a los 65 años, al 4,6 % a los 75 años, al 15 % a los 85 años y supera el 25 % a partir de los 90 años, según un meta análisis de 113 estudios de Inglaterra y Estados unidos (Levin, 2020) .

La Organización Mundial de la Salud (OMS), publicó un artículo donde relaciona la distribución etaria estandarizada de las defunciones por COVID-19 en 22 países americanos y europeos, con diferentes indicadores de las características de las poblaciones y de los sistemas de salud (Faintin, 2021) .

Se encontró la existencia de diferencias importantes de distribución por grupo de edad entre los países después de haber estandarizado sobre la pirámide de edades a nivel mundial, la proporción de personas menores de 60 años superior en América latina y Estados Unidos que en Canadá o Europa región occidente. La proporción estandarizada de personas mayores de 60 años dentro de las personas fallecidas por COVID-19, es elevada" (Faintin, 2021) .

6.2.2 Sexo

Según la revista "The lancet" la perspectiva de género en determinadas enfermedades es una realidad en todo el mundo y en casos de COVID-19 no hay excepción. Aunque los datos desglosados por sexo muestran un número igual de casos entre hombres y mujeres, hay diferencias en la vulnerabilidad y mortalidad a la enfermedad. La evidencia emergente sugiere que mueren más hombres que mujeres posiblemente debido a "la inmunología basada en el sexo (López., 2020).

Debe tomarse en cuenta el mayor número de receptores a la enzima convertidora de angiotensina (que forma parte de sistema renina angiotensina aldosterona) en el sexo masculino en relación con el sexo femenino, clave en la severidad y fisiopatología de la enfermedad.

En un estudio publicado en revista de alto impacto "Jama internal medicine", estudio de cohorte de 211 pacientes en el Hospital Wuhan Jinyintan, China relaciona la presentación de la enfermedad mayormente en el género masculino en un 63.7% y este hecho, como un factor predisponente a desarrollar síndrome de distress respiratorio agudo (Chaomin, 2020) .

6.2.3 Procedencia

La procedencia hace referencia al lugar de origen, lugar de donde proviene el paciente, sea este de origen rural (departamentos) o urbano (Managua), tomando en cuenta las diversas sede de la red SERMESA en relación a rural y los diversos hospitales a nivel nacional que realizaron traslado de pacientes hacia Hospital Bolonia.

6.2.4 Categoría de atención

La categoría de atención infiere en si el pacientes es asegurado per cápita (paciente entre 18-60 años con vida laboral activa y cotizante activo de instituto nacional de seguridad social) si es pensionado mayor de 60 años, convenio (convenio colectivo) refiere a familiares de trabajadores de red SERMESA y ley general de salud todo persona que amerite atención urgente de personal de salud, según la ley número 423.

6.3 Biomarcadores

6.3.1 Índice neutrófilo-linfocito

Se han realizado diversos estudios, dentro de ellos uno en México, prospectivo, longitudinal y analítico, partieron de un estudio previo por Cataudella y colaboradores donde reportaron la relación proporcional de neumonía severa con el índice de neutrófilos / linfocitos (INL). En la unidad de cuidados intensivos del hospital regional "Lic. Adolfo López", con respecto a la curva de ROC, el cual es un análisis cuya finalidad determina un valor de corte con alta sensibilidad a predecir un suceso (Montalvo, 2022) .

Arrojó un resultado significativo solo con en INL cuando el paciente se encontraba en la UCI con un área bajo la curva de 0.728 (P:0.004) demostró una especificidad de 80%, por lo que buscaron un punto de corte en la población mexicana, dado que Reyes-Galvéz y colegas reportaron en sepsis que un valor de 18.1 – 36 o incluso mayor, es un valor de INL que se asocia con estado crítico de la enfermedad de forma modesta con la escala de APACHE (Montalvo, 2022) .

De acuerdo con esos puntos de corte previamente descrito, la población que analizaron no reportó asociación significativa mientras se encontraban en el servicio de urgencias: probablemente que la respuesta inflamatoria aguda aún no se desarrollaba en su totalidad o la sintomatología primaria solo era insuficiencia respiratoria que ameritaba su hospitalización y posterior pase a la UCI donde este valor si fue significativo (p:0.022) (Montalvo, 2022) .

En un meta-análisis que incluyó seis estudios de China en los cuales se utilizaron los índices INL e índice linfocito-PRC en pacientes con COVID-19, se observó que el INL aumentó de forma significativa en la forma grave de COVID19 (media de 2.4, IC 95 % = 0.98-3.82), mientras que el ILR disminuyó (media de 0.912, IC 95 % = -1.2750.550). Si bien ambos reflejaron el estado de inflamación y mal pronóstico en los pacientes con COVID-19, no se buscó un punto de corte específico para mortalidad (Li, 2020)

En un estudio de 21 hospitales de la provincia de Sichuan se encontró el valor > 9.8 como punto de corte para asociar el INL con mayor incidencia de SIRA y requerimiento de asistencia mecánica ventilatoria y que un INL de 11 constituía el punto de corte para demostrar SIRA moderada a severa (definida por un índice de oxigenación menor a 150), con área bajo la curva

de 0.749 (IC 95 % = 0.624-0.850). En otros estudios se definió que un INL \geq 3.3 se asoció a severidad de la enfermedad y su valor predictor aumentó cuando la edad fue mayor de 49.5 años (Ponti, 2020)

En el estudio mexicano, transversal analítico de pacientes hospitalizados por COVID-19 grave en un hospital de especialidades: el INL $>$ 12 se asoció a mortalidad, a diferencia de otros autores que lo han utilizado como predictor de severidad, lo cual probablemente explique el punto de corte más alto que los reportados con anterioridad. Todos los pacientes analizados tenían una forma grave de la enfermedad, en la cual es de gran importancia determinar la probabilidad de desenlace fatal (Albarran, 2020) .

Las diferencias en los puntos de corte reportados pueden tener otras causas. Debe considerarse que estos índices no son específicos para COVID-19. El INL se eleva en enfermedades infecciosas de toda etiología, patologías malignas, síndrome coronario agudo, hemorragia cerebral y dermatomiositis (Albarran, 2020) .

6.3.2 Dímero D

Es el principal marcador específico de la formación y degradación de coágulos de fibrina utilizado como herramienta pronóstica del desarrollo de la enfermedad en pacientes con COVID-19. Estudios preliminares han afirmado que la mayoría de muertes causadas por el SARS-CoV-2 se asocian frecuentemente a la presencia de alteraciones en la coagulación, relacionadas con la progresión de la enfermedad; incluso demostraron que los pacientes pueden tener un Dímero D elevado con 46.4%, siendo esta tasa mayor en pacientes con enfermedad grave (59.6%) (García Galicia, 2021) .

Un estudio adicional, observó un nivel elevado de Dímero D en línea con el progreso de la enfermedad, lo mencionado anteriormente propone que el uso del valor elevado de este podría ser un factor pronóstico de gravedad en pacientes COVID-19. En el mismo sentido, un estudio reportó que 138 pacientes mostraron un valor de Dímero D elevado, siendo aproximadamente 2.5 veces superior en aquellos que requirieron cuidados intensivos, de igual manera, en un estudio realizado con 221 pacientes (García Galicia, 2021) .

En mencionado estudio se evidenció que el nivel de Dímero D fue hasta de 2.4 veces más predominante en aquellos con mayor compromiso de gravedad. Sin embargo, existen ciertas limitaciones que pueden influenciar sobre los resultados de los estudios antes mencionados. Las comorbilidades pueden presentar un factor de confusión para la interpretación de los valores del Dímero D, al desconocer las diferencias entre grupos de estudio en cuanto a otras variables clínicas (García Galicia, 2021) .

Todos los estudios publicados demuestran un incremento en los valores de dímero D ($>0,5\text{mg/l}$), mientras que solo algunos revelan prolongación en el tiempo de protrombina ($\text{PT} > 12 \text{ s}$), En todos los casos, los niveles anormales de estos marcadores, en el ingreso de los pacientes, se asociaron con lesión cardíaca aguda, lo que implica que se correlacionan con la lesión miocárdica y la gravedad de la infección. Asimismo, se postula que la continua activación de la coagulación a lo largo del curso clínico de los no sobrevivientes puede ayudar a identificar pacientes deteriorados que requieren más apoyo o cuidados paliativos (Gutierrez, 2020) .

Cada vez es mayor el conocimiento sobre alteraciones de la coagulación relativamente frecuentes en pacientes con COVID-19, en especial aquellos casos más graves. La infección por SARS-CoV2 produce hipercoagulabilidad sanguínea, todo ello podría ser explicado por la excesiva activación de la cascada de la coagulación y de las plaquetas, con la subsecuente formación de depósitos de fibrina intraalveolar (microtrombos sistémicos) dada la respuesta protrombótica que intenta prevenir el daño alveolar difuso (García Galicia, 2021) .

6.3.3 Proteína C reactiva (PCR)

La proteína C reactiva (PCR) es un reactante de fase aguda, el cual ayuda a pronosticar el avance de una enfermedad o la severidad del estado inflamatorio del paciente. En el SARS-Cov-2 se instaura un estado hiperinflamatorio por lo que el resultado de esta proteína dará positivo (pruebas cualitativas) o elevado (pruebas cuantitativas) (Gutierrez, 2020) .

Se sintetiza a nivel hepático, su concentración puede aumentar o disminuir hasta un 25% durante estadios inflamatorios o infecciosos, posee una vida media entre 6 y 8 horas, aumenta rápidamente y retorna a su valor normal si el tratamiento empleado es efectivo, esto sirve como marcador para corroborar la eficiencia en el tratamiento. Su rol fisiológico consiste en establecer unión con la

fosfolina que se encuentra en la superficie de las células muertas y algunos tipos de bacterias con el fin de activar el sistema inmune del complemento (Gutierrez, 2020) .

Para el caso de la proteína C reactiva (PCR), niveles por encima de los 10 mg/L se han asociado con mayor severidad en la presentación de la infección por el SARS-CoV-2, e incluso se han correlacionado con lesión pulmonar grave. Asimismo, se ha evidenciado una relación directa entre los valores de troponina y la PCR con la gravedad de la inflamación y la lesión miocárdica (Gutierrez, 2020) .

6.3.3 Lactato deshidrogenasa (LDH)

El lactato deshidrogenasa es una enzima que se encuentra en casi todas las células vivas, la LDH cataliza la conversión del lactato en piruvato y viceversa, ya que convierte el NAD⁺ en NADH y viceversa, la LDH se expresa ampliamente en los tejidos corporales, como las células sanguíneas y en el músculo cardíaco, dado que se libera durante el daño tisular, es un marcador de lesión y enfermedades comunes, por dicho motivo (el último) llega a ser inespecífica, dado que en patologías a comunes como la insuficiencia cardíaca se observa su elevación siendo así su especificidad en covid-19 debatible (Gutierrez, 2020) .

Se han demostrado alteraciones en lactato deshidrogenasa (LDH) en pacientes con COVID-19, es de conocimiento que elevación LDH (incluso por encima de 600 U/L), se han asociado con mayor severidad en la infección, mayor probabilidad de ingresar a UCI y mayor riesgo de fallecer. Asimismo, se han relacionado de manera directa con la insuficiencia renal (Gutierrez, 2020) .

6.3.4 Ferritina

Se ha estudiado la asociación de ferritina sérica como parámetro de mal pronóstico y supervivencia en pacientes con COVID-19. Estudios afirman una supervivencia disminuida y mal pronóstico en pacientes con COVID y cifras de ferritina mayores de 1,000 ng/mL. Esto implica que la hemoglobina está disminuyendo y el grupo hemo está aumentando, por lo tanto el cuerpo acumulará demasiados iones de hierro dañinos, lo que causará inflamación en el cuerpo y aumentará la proteína C-reativa y la albúmina (García Galicia, 2021) .

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, en el cual se reclutaron 48 pacientes en la Terapia Intensiva del Hospital San Ángel Inn Universidad, con criterios de gravedad para terapia intensiva, la presencia de ferritina mayor de 1,100 ng/mL tiene una sensibilidad de 72.73%, especificidad de 73.08%, LR + de 2.70 y LR – de 0.37, este valor se asoció a intubación con un OR crudo de 7.2 y ajustado de 9.3, y la presencia de ferritina mayor de 2,507 ng/mL tiene una sensibilidad de 50%, especificidad de 88.89%, LR + de 4.5 y LR – de 0.56 121-129 (Garcia Galicia, 2021) .

Dicho valor se asoció a mortalidad con un OR crudo de 8 y ajustado de 7.8. Por tal motivo, los valores de la ferritina sérica tomados al ingreso parecen ser un fuerte marcador por arriba de 1,100 ng/mL para predecir intubación en pacientes ingresados a la UCI y con más fuerza en hombres. Con niveles por arriba de 2,500 ng/mL tiene gran capacidad para predecir la muerte. Sin embargo, estos resultados deben ser explorados en cortes más extensas para mejorar el ajuste a confusores e interacciones de los resultados (Garcia Galicia, 2021) .

6.4 Índice de comorbilidades de Charlson

En las últimas décadas se ha visto envejecimiento gradual de la población en todo el mundo, lo que se traduce en cambios en la forma en que las enfermedades crónicas se asocian en un mismo paciente y provocan descompensaciones una mayor dependencia y una hospitalización más prologada. Las comorbilidades se definen como cualquier entidad clínica adicional que haya existido o pueda ocurrir durante el curso clínico de un paciente (Gonzalez, 2020) .

El índice de comorbilidad de Charlson (Anexo cuadro 4), es la medida de comorbilidad más utilizada por la facilidad en su empleo (puntuúa con una variable continua) consta de 19 elementos correspondientes a afecciones médicas, (mayor de 3 puntos es alto riesgo de mortalidad), que se ponderan para proporcionar una puntuación total de la suma de las diferentes patologías, calcula la comorbilidad y mortalidad en un año (Gonzalez, 2020) .

Se realizó un estudio observacional de cohorte concurrente, se incluyeron pacientes mayores de 65 años ingresados en el servicio de medicina interna de un hospital terciario español (población de aproximadamente 260.000 individuos), pacientes ambulatorios mayores de 65 años adscritos a un centro de atención primaria, el criterios de exclusión fue la supervivencia estimada mayor o igual a 6 meses. Se concluyó que el índice de Charlson fue el mejor predictor de mortalidad a corto plazo después de un año de seguimiento (Gonzalez, 2020) .

6.5 Escores pronósticos en Covid-19

6.5.1 Quick-covid

La alta morbi-mortalidad asociada con COVID-19, ha desarrollado herramientas de estratificación de riesgo clínico para estos pacientes, con el fin de predecir la progresión a enfermedad grave y/o mortalidad. Puntaje de quick covid (Anexo Cuadro 5) mayor o igual a 7 puntos es considerado alto, predice el riesgo de enfermedad respiratoria crítica en 24 horas en pacientes ingresados desde el servicio de urgencias en Covid-19, fue creada para el uso exclusivo en pacientes COVID-19, con el fin de predecir progresión a insuficiencia respiratoria y mortalidad en las primeras 24 horas posteriores al ingreso (Haimovich, 2020) .

Esta escala valora los parámetros de frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno y tasa de flujo de oxígeno , investigaciones han encontrado que escala quick covid, tuvo mayor AUC en la curva ROC para predecir ingreso a UCI a comparación de las escalas CURB-65, la cual es una escala usada comúnmente en neumonía (Haimovich, 2020) .

6.5.2 The National Early Warning Score 2 (NEWS-2)

Es una herramienta que ayuda a identificar los cambios en las condiciones fisiológicas de los pacientes hospitalizados y el riesgo de empeoramiento con necesidad de internamiento en UCI. Esta escala evalúa los parámetros de frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno, temperatura, tensión arterial sistólica, frecuencia cardíaca y estado de alerta. Puntaje alto es mayor o igual a 6 puntos, NEWS (Anexo cuadro 6) se utiliza a menudo como un predictor preciso de la mortalidad y el ingreso en la UCI en pacientes no COVID-19.

En el estudio de Wibisono, se concluyó que la escala NEWS-2 puede ser utilizada para identificar el riesgo de muerte en pacientes con COVID-19 con una sensibilidad del 80,4% y especificidad de 89,3%, mientras que Goodacre et al., (2021) encontró que esta escala presenta sensibilidad del 98% y especificidad del 34% para predecir mortalidad. Asimismo, Jang et al., (2020) realizó comparaciones en cuanto a eficacia, encontrando que NEWS-2 fue superior a qSOFA, para predecir mortalidad a 28 días (Eric Wibisono., 2022) .

6.5.3 Índice de Rox (IROX)

El uso del índice de ROX en pacientes COVID-19 permite evaluar aquellos con alto riesgo de fallo ventilatorio, este se calcula por la relación de saturación de oxígeno (SatO₂) medida por oximetría de pulso y la fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) sobre frecuencia respiratoria (FR) (Anexo cuadro 7) . El mejor punto de corte para el índice ROX se estimó en 4,88, constituyendo un predictor de éxito, lo que significa que es poco probable que el paciente progrese a necesitar ventilación mecánica (Caltagirone, 2022) .

6.5.3 quick SOFA (qSOFA)

Un estudio observacional retrospectivo realizado en España tuvo como objetivo investigar la utilidad de la evaluación secuencial de insuficiencia orgánica Quick SOFA (qSOFA), National Early Warning Score (NEWS) y Quick NEWS para predecir insuficiencia respiratoria y muerte entre pacientes con COVID-19 hospitalizados fuera de unidades de cuidados intensivos (UCI). Se incluyeron 237 adultos hospitalizados con COVID-19 a los que se les dio seguimiento durante un mes o hasta su muerte (Lalueza, 2022) .

Los resultados refieren, la escala NEWS sería el instrumento más adecuado para predecir la falla respiratoria porque tiene el mejor AUC, una mayor sensibilidad y especificidad que qSOFA y valores similares a los de la puntuación SOFA, que es más compleja. En lo que respecta a ambos criterios de valoración, la puntuación SOFA presenta la máxima sensibilidad, mientras que qSOFA (Anexo cuadro 8) tiene la mayor especificidad (Lalueza, 2022) .

7. Hipótesis de Investigación

Los biomarcadores séricos probablemente tendrían una relación directa con la gravedad de la enfermedad, por ende todos estos podrían utilizarse de manera prioritaria y esencial para asociar gravedad de la enfermedad en los pacientes hospitalizados en SERMESA Bolonia con diagnóstico covid-19 moderado o grave en período enero 2021-octubre 2022.

8. Diseño metodológico

8.1 Tipo de estudio

De acuerdo al método de investigación el presente estudio es **observacional**, de acuerdo a la clasificación de (Hernández Sampieri, 2014) el tipo de estudio es **correlacional**. De acuerdo, al tiempo de ocurrencia de los hechos y registro de la información, el estudio es **retrospectivo** por el período y secuencia del estudio es **transversal** y según el análisis y alcance de los resultados el estudio es **analítico** por probar sensibilidad y especificidad (Pineda, 1994).

8.2 Área de Estudio.

El área de estudio responde a las Líneas de Investigación del Servicio de Medicina Interna del Hospital SERMESA, Bolonia. La presente investigación por lo geográfico, se realizó en la ciudad de Managua.

8.3 Universo y muestra

El universo (*1,298 pacientes*) fue constituido por los pacientes que ingresaron en el servicio de medicina interna en área de respiratorio del hospital SERMESA Bolonia durante el período de estudio. En base al departamento de estadísticas.

Muestra: La muestra fue un total de *297 pacientes*, obtenido mediante el programa estadístico Epi Info, internacionalmente conocido con 5% margen de error.

8.3.1 Criterios de selección de muestra.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes hospitalizados en área de respiratorio en Hospital Bolonia.
2. Pacientes con diagnóstico de neumonía atípica clasificada como moderada o grave (MINSA), el equivalente a la clasificación OMS en grave y crítica correspondientemente.
3. Pacientes con diagnóstico de neumonía atípica por RT-PCR + o indeterminada.
4. Pacientes con diagnóstico de NAT con RT-PCR negativa con sintomatología característica y tratados como tal.
5. Expedientes con información completa.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes que no cumplan criterios de inclusión.
2. Pacientes que abandonaron
3. Pacientes trasladados de unidad
4. Pacientes con otros causa de ingreso
5. Pacientes con cáncer activo y en tratamiento
6. Expedientes con información incompleta.

8.4 Matriz de Operacionalización de Variables (MOVI)

Objetivo general: Evaluar comportamiento de biomarcadores séricos asociados a gravedad en pacientes diagnosticados con Covid-19 Moderado – Grave Hospitalizados en SERMESA Bolonia en sala de respiratorio en período comprendido entre enero 2021 – octubre 2022

Objetivos Específicos	Variable Conceptual	Sub variables o dimensiones	Variable Operativa o indicador	Tipo de Variable Estadística	Categorías estadística
1. Describir las características sociodemográficas de los pacientes diagnosticados con Covid-19 Moderado – Grave Hospitalizados en SERMESA Bolonia en sala de respiratorio en período comprendido entre Enero 2021 – Octubre 2022.	1.1 Sociodemografía	1.1.1 Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Cuantitativa discreta	Años
		1.1.2 Sexo	Condición orgánica, masculino o femenina, de los animales y las plantas.	Cualitativa ordinal	1. Femenino 2. Masculino
		1.1.3 Procedencia	Lugar de origen	Dicotómica	1. Urbano 2. Rural
		1.1.4 Categoría de atención	Nominación específica a vía de atención	Cualitativa nominal	1. INSS pensionado 2. INSS asegurado 3. Convenio 4. Ley general de salud

Objetivo general: Evaluar comportamiento de biomarcadores séricos asociados a gravedad en pacientes diagnosticados con Covid19 Moderado–Grave Hospitalizados en SERMESA Bolonia en sala de respiratorio en período comprendido entre enero 2021 – octubre 2022

Objetivos Específicos	Variable Conceptual	Sub variables o dimensiones	Variable Operativa o indicador	Tipo de Variable Estadística	Categorías estadística
2. Identificar condición clínica al ingreso según escalas pronosticas de gravedad para COVID-19, biomarcadores séricos, fase de la infección, clasificación clínica de COVID19 y estatus al momento del egreso en pacientes en estudio.	2.1 Escala pronóstica en COVID 19	2.1.1 QUICK Covid	Predice el riesgo de enfermedad respiratoria crítica en 24 horas en pacientes ingresados desde el servicio de urgencias en Covid-19	Cuantitativa discreta	Puntaje
		2.1.2 NEWS-2	Determina el grado de enfermedad de un paciente y solicita la intervención de cuidados críticos	Cuantitativa discreta	Puntaje
		2.1.3 IROX	Índice predictor de intubación despues de la falla de las cánulas de alto flujo	Cuantitativa discreta	Puntaje
		2.1.4 QUICK-SOFA	Herramienta que identifica pacientes de alto riesgo de mortalidad intrahospitalaria con sospecha de infección fura de unidad de cuidados intensivos.	Cuantitativa discreta	Puntaje
	2.2 Biomarcadores	2.3.2.1 Índice neutrófilo/Linfocito	Marcador pronóstico en enfermedades cardiovasculares, oncológicas e infecciosas	Cuantitativa discreta	Puntaje
		2.2.2 Dímero	Marcador predictor de estados de hipercoagulabilidad	Cuantitativa discreta	ug/ml
		2.2.3 PCR	Marcador inflamatorio que se eleva en fases agudas de proceso infeccioso e inflamatorio.	Cuantitativa discreta	mg/dl
		2.2.4 LDH	Enzima que cataliza la conversión reversible de lactato a piruvato en espacio intracelular, utilizado como marcador inflamatorio.	Cuantitativa discreta	mg/dl
		2.2.5 Ferritina	Principal proteína almacenadora, transportadora y liberadora de forma controlada de hierro relacionada con cuadros infecciosos severos.	Cuantitativa discreta	ug/L

Objetivo general: Evaluar comportamiento de biomarcadores séricos asociados a gravedad en pacientes diagnosticados con Covid19 Moderado–Grave Hospitalizados en SERMESA Bolonia en sala de respiratorio en período comprendido entre enero 2021 – octubre 2022

Objetivos Específicos	Variable Conceptual	Sub variables o dimensiones	Variable Operativa o indicador	Tipo de Variable Estadística	Categorías estadística
2. Identificar condición clínica al ingreso según escalas pronosticas de gravedad para COVID-19, biomarcadores séricos, fase de la infección, clasificación clínica de COVID19 y estatus al momento del egreso en pacientes diagnosticados con Covid-19 Moderado – Grave hospitalizados en SERMESA Bolonia en sala de respiratorio en período comprendido entre Enero 2021 – Octubre 2022.	2.3 Fases de la infección por COVID 19	2.3 Fases de la infección	Fases o etapas en las que se desarrolla la enfermedad por COVID 19	Cualitativa ordinal	1. Fase infecciosa 2. Fase mixta 3. Fase inflamatoria
	2.4 Clasificación clínica de COVID19 por gravedad	2.4 Clasificación clínica de COVID19 por gravedad	Pacientes clasificados según gravedad por covid	Dicotómica	1. Grave 2. Moderado
	2.5 Estatus	2.5 Estatus al momento del egreso	2.5 Condición de vivo o muerto al momento del egreso	Dicotómica	1. Vivo 2. Muerto

Objetivo general: Evaluar comportamiento de biomarcadores séricos asociados a gravedad en pacientes diagnosticados con Covid-19 Moderado – Grave Hospitalizados en SERMESA Bolonia en sala de respiratorio en período comprendido entre enero 2021 – octubre 2022

Objetivos Específicos	Variable Conceptual	Sub variables o dimensiones	Variable Operativa o indicador	Tipo de Variable Estadística	Categorías estadística	
3. Mencionar las comorbilidades según índice de Charlson y los días de la enfermedad al ingreso de los pacientes diagnosticados con Covid-19 Moderado – Grave Hospitalizados en SERMESA Bolonia en sala de respiratorio en período comprendido entre Enero 2021 – Octubre 2022.	3.1 Días de la enfermedad	Días de enfermedad	2.1 Días desde el inicio de los síntomas hasta la llegada a Hospital	Cuantitativa discreta	Número	
	3.2 Índice de Charlson	3.1	Infarto agudo al miocardio.	Instrumento más utilizado en pronóstico de mortalidad en pacientes con comorbilidades. A mayor puntuación mayor riesgo de muerte al año. 0puntos 12% 1-2puntos 26% 3-4puntos 52% >5puntos 85%	Dicotómica	1: Si 0: No
		3.2	Enfermedad arterial periférica			
		3.3	Insuficiencia cardiaca			
		3.4	Antecedentes de EVC			
		3.5	Demencia			
		3.6	EPOC y asma			
		3.7	Enfermedad del tejido conectivo			
		3.8	Úlcera gastroduodenal			
		3.9	Hepatopatía leve			
		3.10	Diabetes mellitus			
		3.11	Hemiplejia / paraplejia			
		3.12	Enfermedad renal moderada a severa			
		3.13	diabetes con complicaciones crónicas.			
		3.14	Cáncer sin metástasis			
		3.15	Leucemia			
		3.16	Linfoma			
		3.17	Hepatopatía moderada a severa			
		3.18	Tumor sólido metastásico			
3.19	SIDA					

Objetivo general: Evaluar comportamiento de biomarcadores séricos asociados a gravedad en pacientes diagnosticados con Covid19 Moderado–Grave Hospitalizados en SERMESA Bolonia en sala de respiratorio en período comprendido entre enero 2021 – octubre 2022

Objetivos Específicos	Variable Conceptual	Subvariables o dimensiones	Variable Operativa o indicador	Tipo de Variable Estadística	Categorías estadística
4. Asociar la relación de los biomarcadores séricos elevados según gravedad de la enfermedad de los pacientes diagnosticados con Covid-19 Moderado – Grave Hospitalizados en SERMESA Bolonia en sala de respiratorio en período comprendido entre Enero 2021 – Octubre 2022.	4.1 Biomarcadores	4.1.1 Índice neutrófilo/Linfocito	Marcador pronóstico en enfermedades cardiovasculares, oncológicas e infecciosas	Cuantitativa discreta	puntaje
		4.1.2 Dímero	Marcador predictor de estados de hipercoagulabilidad	Cuantitativa discreta	ug/ml
		4.1.3 PCR	Marcador inflamatorio que se eleva en fases agudas de proceso infeccioso e inflamatorio.	Cuantitativa discreta	mg/dl
		4.1.4 LDH	Enzima que cataliza la conversión reversible de lactato a piruvato en espacio intracelular, utilizado como marcador inflamatorio.	Cuantitativa discreta	mg/dl
		4.1.5 Ferritina	Principal proteína almacenadora, transportadora y liberadora de forma controlada de hierro relacionada con cuadros infecciosos graves.	Cuantitativa discreta	ug/L
	4.2 Clasificación clínica de COVID19 por gravedad	4.2 Clasificación clínica de COVID19 por gravedad	Pacientes clasificados según gravedad por covid	Dicotómica	1. Grave 2. Moderado

Objetivo general: Evaluar comportamiento de biomarcadores séricos asociados a gravedad en pacientes diagnosticados con Covid19 Moderado–Grave Hospitalizados en SERMESA Bolonia en sala de respiratorio en período comprendido entre enero 2021 – octubre 2022

Objetivos Específicos	Variable Conceptual	Subvariables o dimensiones	Variable Operativa o indicador	Categorías estadística
5. Determina la sensibilidad y especificidad de los biomarcadores que se asociaron a gravedad según el fase de gravedad de los pacientes hospitalizados con Covid-19 Moderado – Grave Hospitalizados en SERMESA Bolonia en sala de respiratorio en período comprendido entre Enero. 2021 – Octubre 2022	5.1 Biomarcadores	5.1.1 Índice neutrófilo/Linfocito	Marcador pronóstico en enfermedades cardiovasculares, oncológicas e infecciosas	Sensibilidad % Especificidad %
		5.1.2 Dímero	Marcador predictor de estados de hipercoagulabilidad	
		5.1.3 PCR	Marcador inflamatorio que se eleva en fases agudas de proceso infeccioso e inflamatorio.	
		5.1.4 LDH	Enzima que cataliza la conversión reversible de lactato a piruvato en espacio intracelular, utilizado como marcador inflamatorio.	
		5.1.5 Ferritina	Principal proteína almacenadora, transportadora y liberadora de forma controlada de hierro relacionada con cuadros infecciosos severos.	
	5.2 Clasificación clínica de COVID19 por gravedad	5.2 Clasificación clínica de COVID19 por gravedad	Pacientes clasificados según gravedad por covid	1. Grave 2. Moderado

8.5.4-Consideraciones éticas

Métodos, técnica e instrumento para la recolección de los datos e información

A partir de la integración metodología antes descrita, se aplicó la siguiente técnica cuantitativa de investigación, que consiste en el llenado de ficha de recolección estructurada y previamente diseñada a partir de la revisión de los expedientes clínicos virtuales de los casos en estudio. (No se realizó ninguna intervención con los pacientes).

8.5.5- Procedimiento para la recolección de datos

Previa autorización institucional: del servicio de medicina interna del Hospital SERMESA Bolonia (dirección y docencia) para el acceso a la información donde se solicitaron expedientes clínicos virtuales y se revisaron para llenar la ficha de recolección de datos.

8.5.6- Plan de tabulación y análisis estadístico

Plan de tabulación:

En una fase posterior a la recolección de datos obtenidos del instrumento de recolección de datos, se estableció la correlación entre las variables para responder al problema y objetivos específicos planteados. La información obtenida se ingresó en base de datos de Excel 2013, luego se procesó la información en el Programa IBM SPSS versión 24 para Windows.

Posteriormente de acuerdo a los objetivos específicos se presentaron los resultados de análisis estadístico – descriptivo de las variables a destacarse en gráficos y tablas de forma concreta y resumida, asimismo los objetivos específicos de tipo correlacional según las variables se analizaron los objetivos con tablas de porcentajes totales y medidas de asociación.

8.5.7- Plan de análisis estadístico

De acuerdo a la naturaleza de cada una de las variables (cuantitativas o cualitativas) y guiados por el compromiso definido en cada uno de los objetivos específicos, se realizaron análisis descriptivos correspondientes a las variables nominales y/o numéricas, entre ellos: (a) El análisis de frecuencia, (b) las estadísticas descriptivas según cada caso. Además, se realizaron gráficos del tipo: (a) barras de manera univariadas para variables de categorías en un mismo plano cartesiano, (b) barras de manera univariadas para variables dicotómicas, que permitan describir la respuesta de múltiples factores en un mismo plano cartesiano, (c) gráfico de cajas y bigotes, que describen en forma clara y sintética, la respuesta de variables numéricas, discretas o continuas.

Las variables numéricas biomarcadores y escalas pronósticos en COVID19 fueron analizadas desde su naturaleza numérica. Para biomarcadores se dicotomizó únicamente la variable índice linfocitos neutrófilos para fines de valorar sensibilidad y especificidad, los otros biomarcadores no por tener respuesta significativa al realizar prueba estadística en curva de ROC. Tomando como punto de corte en este estudio el índice neutrófilo linfocito mayor de 3 puntos, LDH mayor de 400mg/dl , Ferritina mayor de 1100 ug/L, Dimero D mayor de 0.5 ug/ml.

9. Resultados

Características sociodemográficas

Sobre las características sociodemográficas de los pacientes se encontró: sexo masculino en un 76.4% de la zona urbana 97.6%, categoría de atención fue INSS pensionados en un 83.2% (ver tabla 1).

Tabla 1. Características sociodemográficas de los pacientes

	Característica	Número (n 297)	Porcentaje (%)
Sexo	Femenino	70	23.5
	Masculino	227	76.4
Procedencia	Urbano	290	97.6
	Rural	7	2.4
Categoría de atención	INSS pensionado	247	83.2
	INSS asegurado	40	13.5
	Convenio	9	3
	Ley general de salud	1	0.3

En relación a la edad de las pacientes, la figura 1 de caja y bigotes, permite interpretar un rango intercuartílico (**Q2 - Q1**) que acumula el 50 % centrado de la edad de las pacientes entre 63 y 72 años. En el Q1 se acumula el 25% de las más jóvenes por debajo de 63 años de edad y en el Q3 se acumula el 25% de las pacientes de mayor edad por encima de 82 años de edad. Siendo la media de 70.42 años.

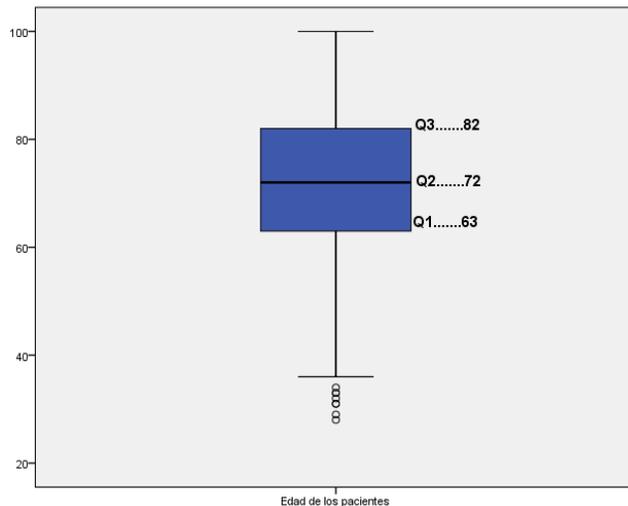


Figura 1. Edad de los pacientes

Condición clínica al ingreso según escalas pronósticas de severidad para COVID-19, biomarcadores séricos, fase de la infección, estatus y clasificación clínica de COVID19 por gravedad

La tabla 2 demuestra que la media de la escala IROX fue mayor de 5 puntos, la media de la escala NEWS-2 fue mayor de 3 puntos. En relación a los biomarcadores al ingreso de los pacientes: el índice neutrófilos/linfocitos tuvo una media mayor de 3 puntos, y la media del Dímero D 2.6. Sobre la fase de la enfermedad la fase infecciosa y mixta se presentaron en un 45.5%.

Tabla 2. Condición clínica de ingreso según escalas pronósticas, biomarcadores y fase de infección covid-19

Escalas pronósticas	Media	Desviación típica
QUICK SOFA	0.71	0.798
NEWS2	5.78	3.068
QUICK COVID	4.21	3.473
IROX	12.44	7.312
Biomarcadores	Media	
Índice neutrófilos/ linfocitos	9.5	10.67
Dímero D	2.6	6.063
PCR	149.8	109.404
LDH	400.7	302.262
Ferritina	955.4	640.486
Fase de la enfermedad	N	%
Fase infecciosa n°	135	45.5
Fase mixta n°	135	45.5
Fase inflamatoria n°	27	9.1
Clasificación clínica de COVID19 por gravedad	N	%
Grave	84	28.3
Moderada	213	71.7
Estatus	N	%
Vivo	182	61.3
Muerto	115	38.7

Comorbilidades según índice de Charlson y días de enfermedad.

Respecto a las comorbilidades asociadas (índice de Charlson) al ingreso se observa el 31.65% corresponde a Diabetes mellitus, 24.92% enfermedad renal moderada a severa y el 9.09% a neumopatías crónicas (EPOC y asma) así como una media de día de enfermedad de 7-8 días (Tabla 3).

Tabla 3. Índice de comorbilidad de Charlson y días de enfermedad

<i>Comorbilidad</i>	<i>Número (n297)</i>	<i>Porcentaje</i>
<i>Diabetes mellitus</i>	<i>94</i>	<i>31.60%</i>
<i>Enfermedad renal moderada a severa</i>	<i>74</i>	<i>24.90%</i>
<i>EPOC y asma</i>	<i>27</i>	<i>9.09%</i>
<i>Otras enfermedades</i>	<i>102</i>	<i>34.30%</i>
<i>Días de enfermedad, media (DE)</i>	<i>Media</i> <i>7.8 (±10)</i>	

Relación de los Biomarcadores séricos elevados según gravedad de la enfermedad

La prueba **Phi V de Cramer** aportó las evidencias estadísticas de un valor de **P=0.000** para el **índice neutrófilo-linfocito** y una **P=0.005** para el **Dímero D**, los cuales son **menor** que el nivel crítico de comparación (α) =**0.05**, esto indica que se obtuvo una respuesta estadística **significativa**. Por lo tanto, la prueba de **Phi V de Cramer** demostró que **existe** una asociación significativa entre **ambos marcadores y la gravedad de la enfermedad por covid-19**, no así los otros biomarcadores, tabla 4.

Tabla 4. Biomarcadores séricos según gravedad de la enfermedad

Biomarcador	Phi V de Cramer
Índice neutrófilo-linfocito	0.000
Dímero D	0.005
PCR	0.43
LDH	0.472
Ferritina	0.189

Sensibilidad y especificidad de los biomarcadores según la fase de la gravedad

La curva ROC para valorar la sensibilidad y especificidad de gravedad con covid-19 y el índice de linfocitos neutrófilos demostró un área bajo la curva de 0.78 para un valor de linfocitos/neutrófilos de 6.9, sensibilidad 79.8%, especificidad 62%, razón de verosimilitud positiva 2.1, Intervalo de confianza del 95% (1.71 – 2.57), odds 45% (0.8) razón de verosimilitud negativa 0.33, Intervalo de confianza del 95% (0.21 – 0.51) odss 12% (0.1). Los otros biomarcadores no demostraron sensibilidad ni especificidad. Ver figura y tabla.

Tabla 5. Área bajo la curva INL

Área bajo la curva

Variables resultado de contraste: Índice neutrófilos linfocitos

Área	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
.781	.031	.000	.720	.842

La variable (o variables) de resultado de contraste: Índice neutrófilos linfocitos tiene al menos un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Los estadísticos pueden estar sesgados .

- a. Bajo el supuesto no paramétrico
- b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

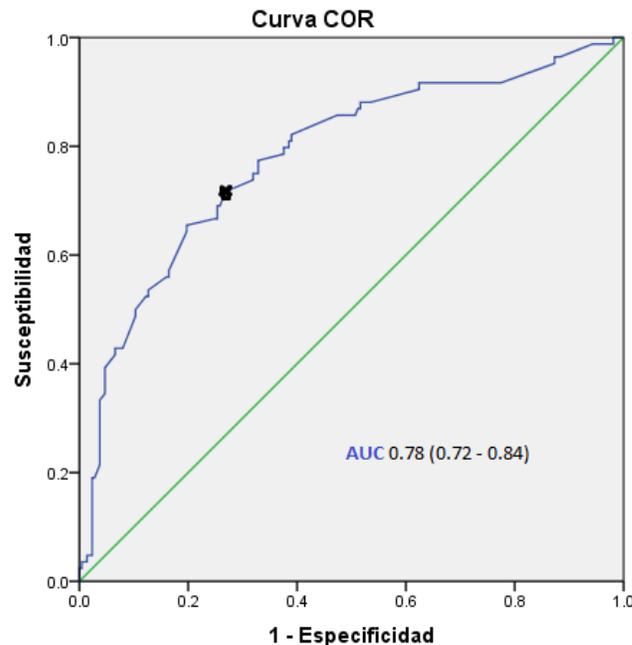


Figura 2. Curva COR INL

10. Discusión de resultados

Principales Hallazgos a partir de los Resultados obtenidos.

Como podemos observar en relación a las características sociodemográfica de los pacientes estudiados en lo concerniente a la edad, predominó una media de 70 años, resultados que guardan relación con lo que sostiene Verity (2020), quien en su estudio determina que los pacientes más afectados en China (2020) fueron pacientes mayores de 60 años, difiriendo con lo planteado en el estudio por Roman Faintin (2021), donde se estudiaron 22 países americanos y europeos los casos graves y tasas de mortalidad se presentan generalmente en individuos menores de 60 años, no obstante debe tomarse en cuenta que la pirámide de edades es diferente en cada país, y posibles sub registros en población de adultos mayores donde la acumulación de comorbilidades pueden complicar el diagnóstico de la causa de fallecimiento; de igual manera tomar en cuenta que la población atendida en periodo estudiado fue mayoritariamente geriátrica.

En cuanto al sexo de los pacientes, predominó el sexo masculino, esto es similar con el estudio de cohorte publicado en la revista de alto impacto "jama" por Chaomin Wu et al (2020), donde hace referencia a mayor prevalencia en sexo masculino y asociado con peor evolución clínica, dentro de ella, el progreso a presentar síndrome de distress respiratorio del adulto, mayor lesión pulmonar aguda con hipoxia severa y muerte, dicho hecho que va de la mano con mayor número de receptores de enzima convertidora de angiotensina, tomando en cuenta el mecanismo de infección de dicho virus, utilizando el receptor ECA2, los cuales están presentes de manera abundante en gónadas masculinas.

En cuanto a los días de la enfermedad fue una semana en promedio, concordante con el inicio de la fase mixta o fase pulmonar, donde la sintomatología se torna florida y se hace necesaria el apoyo del personal de salud, motivo por el cual los pacientes acuden a urgencia. Dichos pacientes en general presentaron un índice de comorbilidad de Charlson de 04, destino a lo encontrado por González Silva et al (2020), esto se asocia a la edad avanzada de la muestra, paralelo al aumento de comorbilidades, por lo cual, predisposición a mala evolución, dentro de las enfermedades más frecuentes en este estudio se observó la Diabetes mellitus, enfermedad en auge en siglo XXI, similar con el estudio de

cohorte retrospectivo de 201 pacientes por Chaomin Wu et al (2020) donde las enfermedades destacadas fueron hipertensión arterial.

En relación a las escalas pronosticas utilizadas universalmente en covid-19, se estudió la escala NEWS-2 donde la media en este estudio fue de 6.78, con afectación moderada, si bien es cierto es una escala emergente en covid-19, según Eric Wibisono (2022), es la escala con mayor superioridad para valorar mortalidad en covid-19, motivo por el cual es sumamente importante su aplicación correcta a como se realizó en la muestra estudiada, dado concuerda con la fase de la enfermedad al momento de ingreso y clasificación de los pacientes en primer contacto médico hospitalario.

En cuanto a la escala qsofa, se observa que la media fue de un punto, similar al estudio de A. Lalueza et al (2022), donde hace referencia que si bien es cierto el quicksofa es una escala pronóstica elaborada para pacientes con infecciones de diversos focos y etiologías, debe recalarse que en covid-19 (a diferencia de las infecciones bacterianas) los pacientes llamativamente, no suelen presentar hipotensión por lo tanto para ser traspolable en estos pacientes el punto de corte que más se asoció a fallo respiratorio y mortalidad fue >1 punto.

En relación a la escala Quickcovid, la media fue de 4 puntos, dicha escala se utiliza como predictora de progresión respiratoria en las próximas 24 horas, dio una puntuación baja al ingreso, debe tomarse en cuenta, que un buen porcentaje de pacientes al momento del ingreso acudieron al inicio de la enfermedad y en la transición a la fase pulmonar, similar al estudio Haimovich 2020.

En cuanto a la escala IROX se obtuvo una media de 12 puntos, debe saberse que se utiliza en diversos cortes de tiempo, donde se valoraría la progresión de la patología respiratoria donde un puntaje mayor o igual a 4.8 a cualquier hora traduce menor riesgo de intubación, respaldado por el estudio de Caltarigone 2022, al igual que la escala qcovid, los pacientes cursaban en conversión de fase inicial a pulmonar por lo cual guarda relación con una escala alta.

El índice de neutrófilo/linfocito, novedoso biomarcador inflamatorio subclínico, con valor pronóstico en enfermedades cardiovasculares, oncológicas e infecciosas, con punto de corte definido mayor o igual a 3 puntos o menor de 3 puntos, punto de corte elegido por Akilli y Col, con el hemograma al momento del diagnóstico, se expresó que a partir de 6 se tiene alta sensibilidad para determinar

gravidad por covid 19, resultado concordante con múltiples estudios multicéntricos: Albarran (2020), donde afirma puntaje mayor de 3.3 se asoció a severidad de la enfermedad, Montalvo et al (2020), estudio de 21 hospitales donde asocia puntaje mayor o igual a 9 puntos traducía forma grave del Covid-19 y muerte, Luis Basbus (2020) quien asocia la mortalidad con un puntaje de INL mayor de 3 puntos para una $p=0.03$, entre otras.

El INL es una herramienta potencialmente útil, ya que en conjunto con la clínica, comorbilidades y otros estudios complementarios, podrían emplearse para establecer un pronóstico al momento del diagnóstico, tomando en cuenta que se utilizó el primer resultado de laboratorio obtenido.

Con relación a la evolución clínica de nuestra muestra de cohorte, presentaron factores de riesgo como edad (media de 71 años), así como el índice de Charlson (ya discutido), debe considerarse que, el INL se eleva en enfermedades infecciosas de toda etiología, hipertensión arterial y patologías malignas según Albarran (2020), no obstante, debe remarcar que ya se han realizado estudios como Luis Basbus (2020), donde evidencia que la elevación de $INL \geq 3$ mostraron un *odds ratio* 8 veces mayor de desarrollar COVID-19 grave independientemente de edad e hipertensión arterial; otro punto a favor de dicha herramienta.

El resto de marcadores no mostraron sensibilidad, ni falsos positivos en los pacientes de éste estudio

Como limitación del estudio, la población en muestra fue mayormente geriátrica, por lo que los resultados obtenidos podrían no ser extrapolables a otras poblaciones, además el número de pacientes fue bajo, en comparación con otros estudios o publicaciones (en poblaciones orientales). Por otra parte podría ser un fuerte, dado son escasos los estudios realizados de covid-19 en pacientes añosos, aún siendo estos "población frágil", por lo que sería beneficioso más estudios comparativos para determinar puntos de cortes específicos en este contexto poblacional, con el fin de identificar lo antes posible cuántos pacientes corren riesgo de sufrir fallo respiratorio o fallecer, para garantizar una disponibilidad adecuada de los recursos hospitalarios y equipos de soporte ventilatorio.

En este estudio se evaluaron los datos de la biometría hemática al ingreso, al momento del diagnóstico, momento clave para el *triage* y la decisión de la complejidad que requerirá el paciente para su tratamiento y seguimiento, no se consideró la variación longitudinal del INL en función del tiempo y la evolución clínica.

11. Conclusiones

En un periodo de 21 meses según los resultados se concluye lo siguiente:

1. Los pacientes con covid 19 fueron adultos mayores, de predominio masculinos, de procedencia urbana y categoría pensionados.
2. La escala pronóstica NEWS-2 fue la más asertiva en determinar gravedad de pacientes, el biomarcador índice neutrófilo-linfocito fue el más sensible y específico en relación a mortalidad, los pacientes se presentaron en la fase infecciosa y mixta en casi su totalidad, más del 70% tenían covid moderado, más del 60% fallecieron.
3. La diabetes y enfermedad renal moderada a severa (según la clasificación de Charlson), fueron las comorbilidades más frecuentes además con días de enfermedad cercano a una semana.
4. Se encontró únicamente correlación estadística significativa con el índice de linfocitos-neutrófilos y dímero D con la gravedad de la enfermedad por covid en fase moderada y grave de la enfermedad.
5. Solo se encontró sensibilidad y especificidad entre el índice linfocitos neutrófilos con la gravedad de la enfermedad por covid cercana al 80% no así del resto de los biomarcadores.

12. Recomendaciones

A los emergenciólogos del servicio de urgencia:

- 1- Implementar el uso frecuente de índice neutrófilo – linfocito en el *triage* de emergencia para determinar la gravedad de pacientes con covid-19 y estimar evolución clínica.

A los internistas del servicio de medicina interna:

- 2- Entrenar a los médicos residentes en formación al cálculo del índice neutrófilo linfocito así como su utilización en los pacientes ingresados con covid-19 para determinar gravedad de la enfermedad.

A los residentes del servicio de medicina interna:

- 3- Brindar un seguimiento estricto a los pacientes con índice neutrófilo linfocito mayor de 3 puntos por su alta asociación a mortalidad.

Al servicio de docencia

- 4- Realizar estudios longitudinales comparativos a largo plazo.

13. Bibliografía

- A. Lalueza., J. L. (2022). Utilidad de las escalas de sepsis para predecir el fallo respiratorio y la muerte en pacientes con COVID-19 fuera de las Unidades de Cuidados Intensivos. *ELSEVIER*. doi:10.1016/j.rce.2020.10.004
- Albarran, A. (2020). Asociación de los índices neutrófilo/linfocito y linfocito/proteína C reactiva con mortalidad COVID-19. *Gaceta Mexicana de medicina*, 156. Obtenido de [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132020000600563#:~:text=Los%20%C3%ADndices%20neutr%C3%B3filo%2Flinfocito%20\(INL,pacientes%20hospitalizados%20por%20COVID%2D19.](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132020000600563#:~:text=Los%20%C3%ADndices%20neutr%C3%B3filo%2Flinfocito%20(INL,pacientes%20hospitalizados%20por%20COVID%2D19.)
- Almeida Jr. (2020). Niveles séricos de ferritina y mortalidad en pacientes internados en COVID-19. *sociedad iberoamericana de información científica*.
- Caltagirone, R. (01 de agosto de 2022). Utilidad del Índice ROX Como Predictor de Fallo respiratorio, mortalidad y complicaciones en pacientes con covid-19 sin soporte ventilatorio invasivo. *Research gate*. doi:10.5281/zenodo.6949776
- Carter B. (2020). Proteína C reactiva como marcador pronóstico en covid-19. *International Journal of epidemiology*, 145-146.
- Chaomin, W. (2020). Factores de riesgo asociados con el síndrome de dificultad respiratoria aguda y la muerte en pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 Neumonía en Wuhan, China. *Jama internal medicine*, 934-943. doi:doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994
- Eric Wibisono., E. W. (08 de Marzo de 2022). El puntaje nacional de alerta temprana (NOTICIAS) 2 predice la mortalidad hospitalaria de los pacientes con COVID-19. *Annals of medicine and surgery*. doi:10.1016/j.amsu.2022.103462
- Faintin, R. (2021). Defunciones por Covid 19: distribución por edad y uniuiversalidad de la cobertura médica en 22 países. *Revista panamericana de la salud*, 1-9. doi:10.26633/RPSP.2021.42

- fawzy. (2020). Valor diagnóstico y pronóstico de los marcadores hematológicos e inmunológicos COVID-19. *SCIELO*. Obtenido de <https://www.siicsalud.com/dato/resiicompleto.php/164418>
- Garcia Galicia, C. (2021). Asociación de ferritina con deterioro ventilatorio y mortalidad debido a COVID-19 en terapia intensiva. *SCIELO*(3), 121-129. doi:10.35366/100000
- Gonzalez, S. (Julio de 2020). Utilidad del índice de comorbilidad de Charlson en personas ancianas. *Revista clínica de medicina de familias*. Obtenido de https://scielo.oscii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699695X2021000200005
- Gutierrez, J. (15 de Enero de 2020). Valor pronóstico de los marcadores bioquímicos en pacientes con COVID-19. *Scielo*, 18, 1-35. doi:doi.org/10.22490/24629448.4186
- Haimovich, A. (2020). Desarrollo y validación del Quick COVID-19 Severity Index: una herramienta de pronóstico para la descompensación clínica temprana. (elsevier, Ed.) *Annals of emergency medicine*, 442-453. doi:doi.org/10.1016/j.annemergmed.2020.07.022
- Hernández Sampieri, R. F. (2014). Metodología de la investigación (6ta ed).
- Ian Huang, R. P. (2020). C- reactive proteina, procalcitonin, D-dimer and ferritin in severe coronavirus disease-2019. *Therapeutic advances in respiratory disease*. doi:10.1177/1753466620937175
- Laluzza, A. (Mayo de 2022). Utilidad de las escalas de sepsis para predecir el fallo respiratorio y la muerte en pacientes con COVID-19 fuera de las Unidades de Cuidados Intensivos. *Revista Clínica Española*. doi:doi.org/10.1016/j.rce.2020.10.004
- Levin, A. (8 de Diciembre de 2020). Evaluación de la especificidad por edad de las tasas de mortalidad por infección por COVID-19: revisión sistemática, metanálisis e implicaciones de política pública. *Springer Revista Europea de Epidemiologia*, 35(12), 1123–1138. doi:<https://doi.org/10.1007/s10654-020-00698-1>
- Li, S. (2020). Is neutrophilia associated with mortality in COVID-19 patients? A meta-analysis and meta-regression. *PUBMED*. doi: <https://doi.org/10.1111/ijlh.13298>

- Luis Basbus., M. L. (Noviembre de 2020). Índice neutrófilo - linfocito como factor pronóstico de COVID-19. *Scielo*. Obtenido de http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802020000500005
- Montalvo, A. (2022). Índice neutrofilos/linfocitos un predictor de mortalidad en pacientes con infección por SARS-CoV-2. *Revista de medicina critica*, 130-135. doi:DOI:10.35366/100001
- Pineda, E. A. (1994). Metodología de la investigación.
- Piura, J. (2012). Metodología de la investigación científica. Un enfoque integrador (7ma edición). Managua, Nicaragua. 10-15.
- Ponti, G. (2020). Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. doi:DOI:10.1080/10408363.2020.1770685
- Sanchez Valverde, A. (2021). Fisiopatología, historia natural y diagnóstico COVID-19. *Revista Eugenio Espejo*(núm 2), 98 - 114. doi:10.37135/ee.04.11.13
- Siddiqi, H. (2020). Fisiopatología covid19 una propuesta de estadificación clínico terapéutica. *Intramed*. Obtenido de <https://www.intramed.net/contenido.asp?contenido=95766>
- Verity, R. (2020). Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *The lancet. infectious diseases.*, 669-677. Obtenido de [https://www.thelancet.com/article/S1473-3099\(20\)30243-7/fulltext#:~:text=Estimates%20of%20the%20population%20level,from%208%25%20to%2036%25](https://www.thelancet.com/article/S1473-3099(20)30243-7/fulltext#:~:text=Estimates%20of%20the%20population%20level,from%208%25%20to%2036%25).
- Xiaolong, Z. (Mayo de 2021). Asociación de trombocitopenia con la severidad en COVID-19. *PUBMED*. doi:DOI: 10.1091/labmed/lmaa067

ANEXO

Anexos 1. Instrumento de recolección



Instrumento de recolección de datos

Nombre: _____ Expediente: _____ No Ficha: _____

Objetivo 1. Características sociodemográficas.

Edad _____ Sexo _____ Procedencia _____ Categoría: _____ Religión: _____

Objetivo 2. Comorbilidades según índice de Charlson y los días de la enfermedad

Días de la enfermedad _____ Índice de Charlson puntaje total _____

Hepatopatía leve _____

Hepatopatía moderada a severa _____

Diabetes mellitus _____

Diabetes con complicaciones crónicas _____

Hemiplejía/Paraplejía _____

Leucemia _____

Enfermedad renal moderada a severa _____

Insuficiencia cardíaca _____

Infarto agudo al miocardio _____

Cáncer sin metástasis _____

Enfermedad arterial periférica _____

Linfoma _____

Demencia _____

Tumor sólido metastásico _____

Antecedentes de EVC _____

SIDA _____

Enfermedad del tejido conectivo (LEG, AR, SAF) _____ Asma _____

Úlcera gastroduodenal _____

EPOC _____

Objetivo 3. Condición clínica de ingreso según escalas pronosticas para COVID-19

QUICK – COVID_____

QUICK-SOFA_____

NEWS – 2_____

IROX_____

biomarcadores

Índice neutrófilo/linfocito_____

PCR_____

Ferritina_____

Dimero D_____

LDH_____

Fase de la infección por COVID19

Infección temprana_____

Fase pulmonar_____

Fase hiperinflamatoria_____

Objetivo # 4 Analizar la relación de los biomarcadores séricos elevados según fase de la gravedad.

Índice neutrófilo/linfocito_____

PCR_____

Ferritina_____

Dimero D_____

LDH_____

Covid Moderado_____

Covid Grave _____

Objetivo # 5 Analizar la relación de los biomarcadores séricos que se asociaron con severidad según el tipo de egreso

Índice neutrófilo/linfocito_____

PCR_____

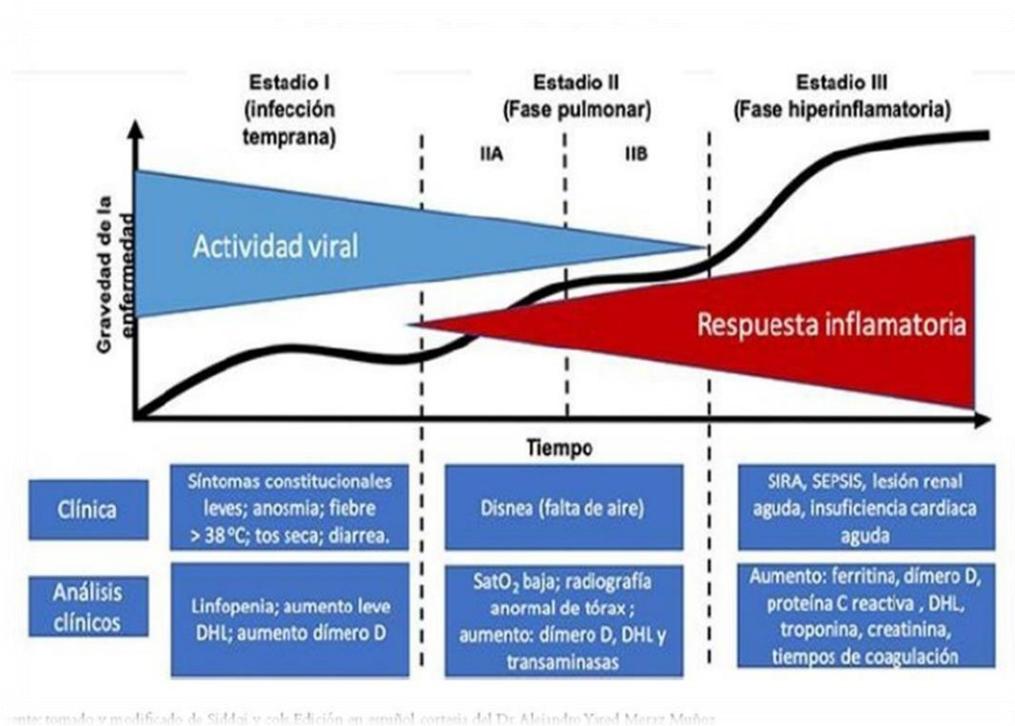
Ferritina_____

Dimero D_____

LDH_____

Vivo _____ Muerto_____

Anexos 2. Estadio de gravedad de la enfermedad SARS-COV-2 (COVID-19)



Caso Leve

No cumple criterios para caso Grave ni Moderado, exceptuando pacientes mayores de 60 años y/o presencia de comorbilidades se manejarán como casos moderados.

Caso Moderado

Parámetros Clínicos	Parámetros Bioquímicos
NEWS-2: 3 o 4 pts	Linfocitos <1000/uL
QSOFA 1 pt	Dímero D >0.5 - <1 ug/mL
CRB-65: 1 pt	Ferritina > 400 - <1000 ug/L
Q-COVID 4-9 pts	LDH > 600 mg/dL
Cociente Neutrófilos/Linfocitos > 3.5 LDH > 600 mg/dL	
Cociente Neutrófilos/Linfocitos > 3.5	

Caso Grave

Parámetros Clínicos	Parámetros Bioquímicos
NEWS-2: ≥ 5 pts	Linfocitos <1000/uL
QSOFA ≥ 2 pts	Dímero D >1 ug/mL
CRB-65: ≥ 2 pts	Ferritina > 1000 ug/L
Q-COVID ≥ 7 pts	LDH >600 mg/dL
Escala de trabajo respiratorio: ≥ 5 pts	

Fuente: Guía práctica manejo COVID-19 Hospital Bolonia

Enfermedad no grave

Se define como la ausencia de todo signo de COVID-19 grave o crítica.

Enfermedad grave

Saturación de oxígeno < 90% con aire ambiente; frecuencia respiratoria > 30 respiraciones por minuto en adultos ; signos de disnea grave (uso de músculos accesorios, incapacidad para terminar las frases al hablar y, en los niños, tiraje intercostal muy pronunciado, quejido espiratorio, cianosis central o presencia de cualquier otro signo general de alarma).

Enfermedad crítica

Se define atendiendo a los criterios de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), síndrome séptico, choque séptico u otros procesos patológicos que normalmente harían necesario realizar intervenciones de apoyo vital, tales como la ventilación mecánica (invasiva o no invasiva) o el tratamiento con vasopresores

Fuente: Guía práctica manejo COVID-19 Hospital Bolonia

Anexos 5. Índice de comorbilidad de Charlson

Enfermedad	Puntuación
Infarto de miocardio	1
Insuficiencia cardiaca	1
Arterial periférica	1
Cerebrovascular	1
Demencia	1
Respiratoria crónica (EPOC y asma)	1
Enfermedades del tejido conectivo (lupus, poliomielitis, polimialgia reumática, artritis reumatoide, etc.)	1
Úlcera gastroduodenal	1
Hepatopatía crónica leve (sin hipertensión portal)	1
Diabetes mellitus	1
Hemiplejía	2
Insuficiencia renal crónica moderada/severa	2
Diabetes mellitus con lesión de órganos diana	2
Tumor o neoplasia sólida (sin metástasis)	2
Leucemia	2
Linfoma	2
Hepatopatía crónica moderada/severa	3
Tumor o neoplasia sólida con metástasis	6
Sida definido (no incluye portadores sintomáticos)	6
Grado de comorbilidad: 0-1 puntos: sin comorbilidad; 2 puntos: comorbilidad baja; >3 puntos: comorbilidad alta. Predicción de mortalidad (mortalidad/año): • Seguimientos cortos (<3 años): 0 (12%); 1-2 (26%); 3-4 (52%); >5 (85%).	

Fuente: Guía práctica manejo COVID-19 Hospital Bolonia

Anexos 6. Escala Quickcovid

Interpretación: Puntaje menor de 4 puntos leve, de 5- 6 puntos moderado mayor o igual a 7 grave.

Frecuencia Respiratoria	≤22 0 pts	23-28 1 pt	>28 2pts
Saturación	>92% 0 pts	89-92% 2 pts	≤88% 5pts
Flujo oxígeno	≤2 0 pts	3-4 4 pts	5-6 5pts

Fuente: Guía práctica manejo COVID-19 Hospital Bolonia

Anexos 7. The National Early Warning Score 2 (NEWS-2)

Interpretación: Puntaje menor de 3 riesgo clínico bajo, 3 -6 riesgo clínico medio y mayor de 6 riesgo alto.

NEWS 2 (National Early Warning Score 2).

Parámetro fisiológico	Escala						
	3	2	1	0	1	2	3
Frecuencia respiratoria	≤ 8		9-11	12-20		21-24	≥ 25
Saturación de oxígeno (SpO ₂)	≤ 91	92-93	94-95	≤ 96			
SpO ₂ en caso de EPOC	≤ 83	84-85	86-87	88-92 ≤ 93 sin O ₂	93-94 con O ₂	95-96 con O ₂	≥ 97 con O ₂
¿Oxígeno suplementario?		Sí		Aire ambiente			≥ 220
Tensión arterial sistólica	≤ 90	91-100	101-110	111-219			
Frecuencia cardíaca	≤ 40		41-50	51-90	91-110	111-130	≥ 131
Nivel de consciencia				Alerta			C, V, D, I
Temperatura	≤ 35.0		35.1-36.0	36.1-38.0	38.1-39.0	≥ 39.1	

Fuente: Guía práctica manejo COVID-19 Hospital Bolonia

Anexos 8. Índice de Rox (IROX)

Interpretación: Puntaje mayor o igual a 4.8 a cualquier hora, menor riesgo de entubación orotraqueal.

$$\text{IROX} = (\text{Spo2}/\text{Fio2})/\text{FR}$$

2 horas	6 horas	12 horas	Todo el tiempo
<3	<3.5	<4	> 5

Fuente: Guía práctica manejo COVID-19 Hospital Bolonia

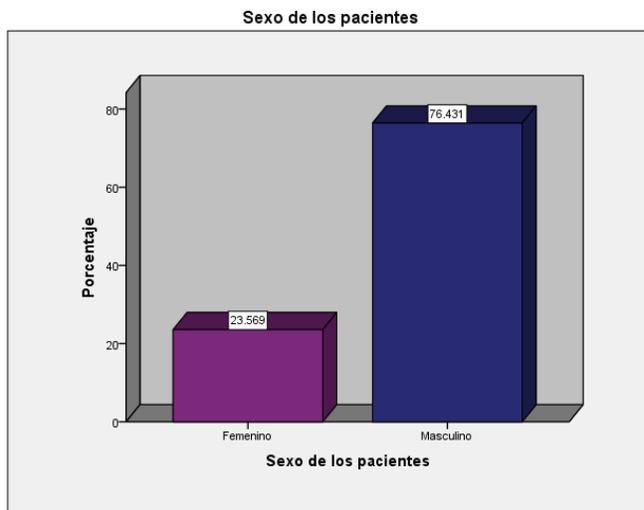
Anexos 9. Quick SOFA (qSOFA)

Interpretación: >1pt: Sepsis mortalidad 10%

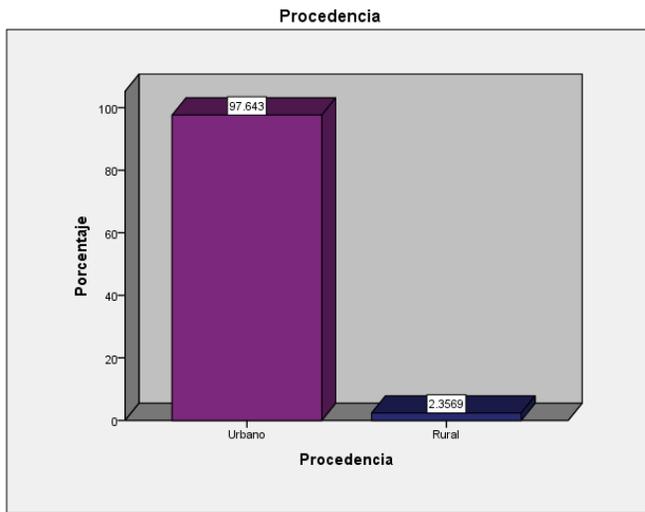
Glasgow <13 pts FR \geq 22 PAS \leq 100 mmHg
--

Fuente: Guía práctica manejo COVID-19 Hospital Bolonia

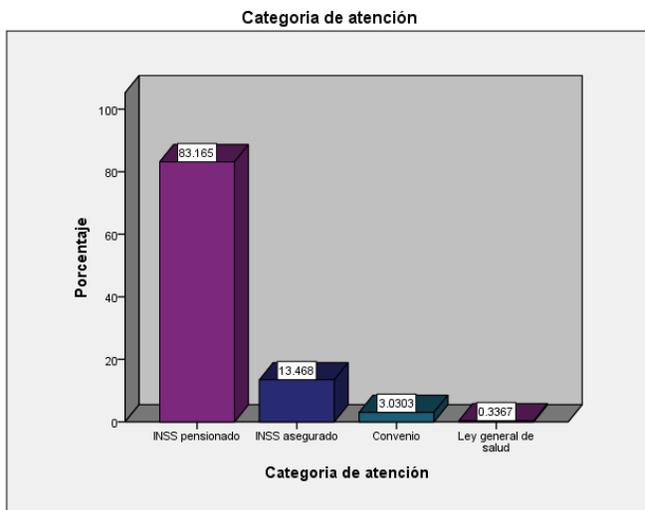
Anexos 10. Sexo de los pacientes



Anexos 11. Procedencia de los pacientes



Anexos 12. Categoría de atención de los pacientes

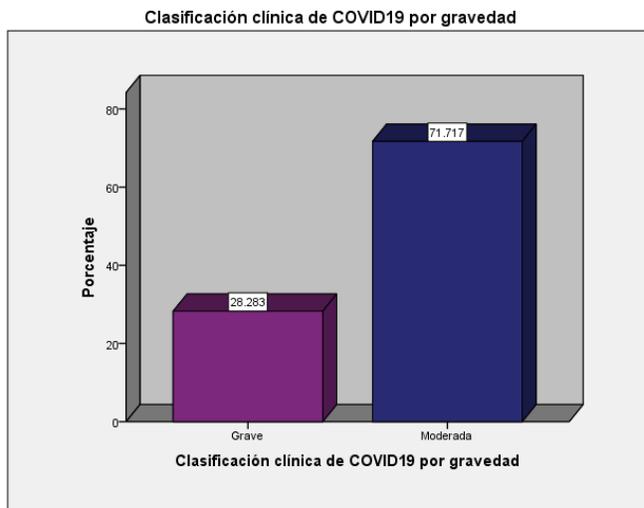


Anexos 13. Edad de los pacientes

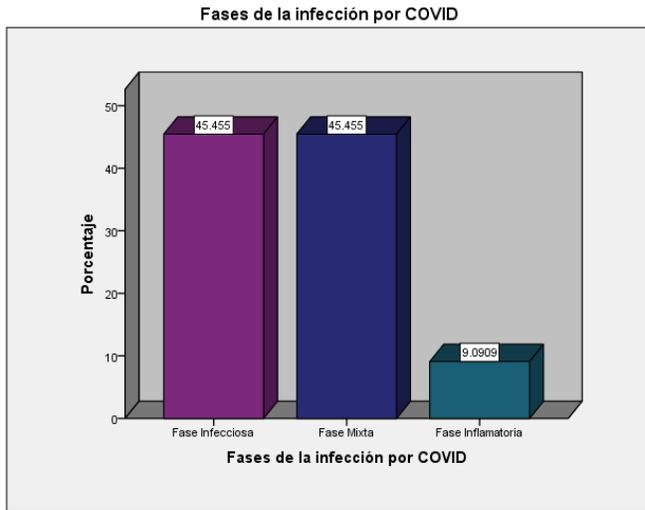
Descriptivos

			Estadístico	Error tít.
Edad de los pacientes	Media		70.12	.873
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	68.40	
		Límite superior	71.84	
	Percentiles	25	63.00	
		50	72.00	
		75	82.00	
	Media recortada al 5%		70.95	
	Moda		64.00	
	Mediana		72.00	
	Varianza		226.262	
	Desv. tít.		15.042	
	Mínimo		10	
	Máximo		99	
	Rango		89	
	Desv. tít.		15	
	Amplitud intercuartil		19	
Asimetría		-.859	.141	
Curtosis		.842	.282	

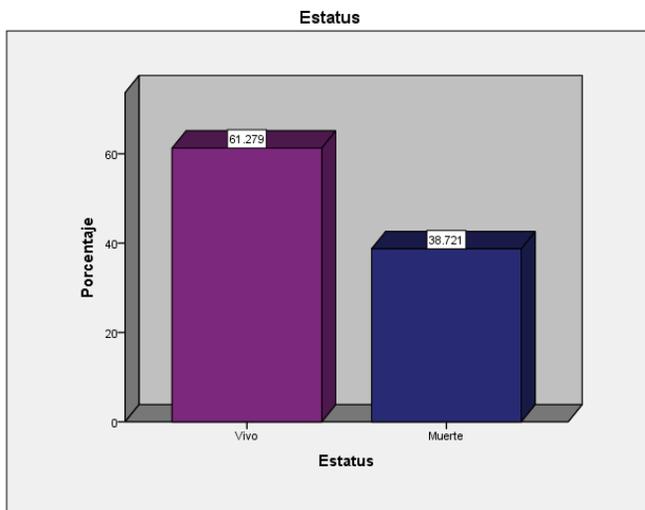
Anexos 14. Clasificación clínica del covid19 por gravedad



Anexos 15. Fase de la infección por covid19



Anexos 16. Estatus de los pacientes



Estadísticos

		QUICK	IROX	NEWS2	QUICK COVID
N	Válidos	297	297	296	297
	Perdidos	0	0	1	0
Media		0.70	12.44	5.78	4.21
Mediana		1.00	11.43	5.00	5.00
Moda		0	22	4	0
Desv. típ.		0.798	7.312	3.068	3.473
Varianza		0.636	53.464	9.415	12.065
Rango		3	25	15	15
Mínimo		0	1	0	0
Máximo		3	26	15	15
Percentiles	25	0.00	5.20	4.00	0.00
	50	1.00	11.43	5.00	5.00
	75	1.00	20.00	8.00	6.00
Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	0.61	11.60	5.43	3.80
	Límite superior	0.79	13.27	6.13	4.60

Anexos 18. Biomarcadores de los pacientes

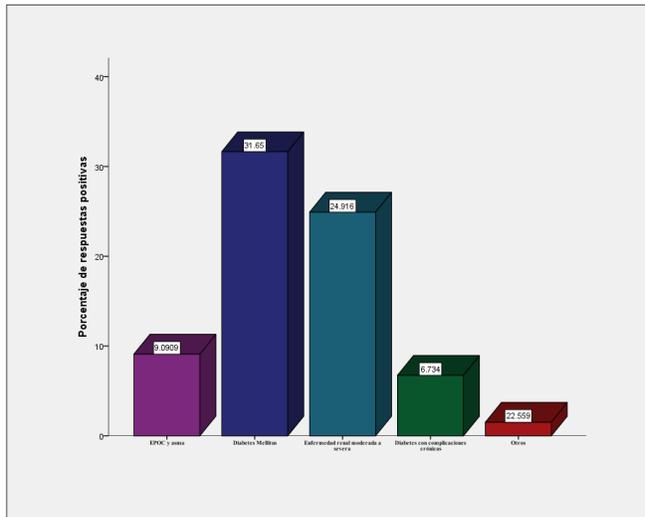
Estadísticos

		Índice neutrófilos linfocitos	Dímero	PCR	LDH	Ferritina
N	Válidos	297	297	297	297	297
	Perdidos	0	0	0	0	0
Media		9.5469	2.6269	149.8845	400.7761	955.4669
Mediana		6.8000	.9000	134.0000	353.0000	896.0000
Moda		3.00	.60	154.00	303.00	2000.00
Desv. típ.		10.67016	6.06399	109.40428	302.26276	640.48607
Varianza		113.852	36.772	11969.297	91362.776	410222.407
Rango		117.00	59.90	1010.80	4104.30	6023.00
Mínimo		0.00	.10	.20	76.70	2.00
Máximo		117.00	60.00	1011.00	4181.00	6025.00
Percentiles	25	4.0000	.6000	69.3000	247.5000	457.5000
	50	6.8000	.9000	134.0000	353.0000	896.0000
	75	11.0000	2.0500	206.0000	466.5000	1315.5000
Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	8.3284	1.9345	137.3910	366.2590	882.3262
	Límite superior	10.7654	3.3194	162.3780	435.2932	1028.6075

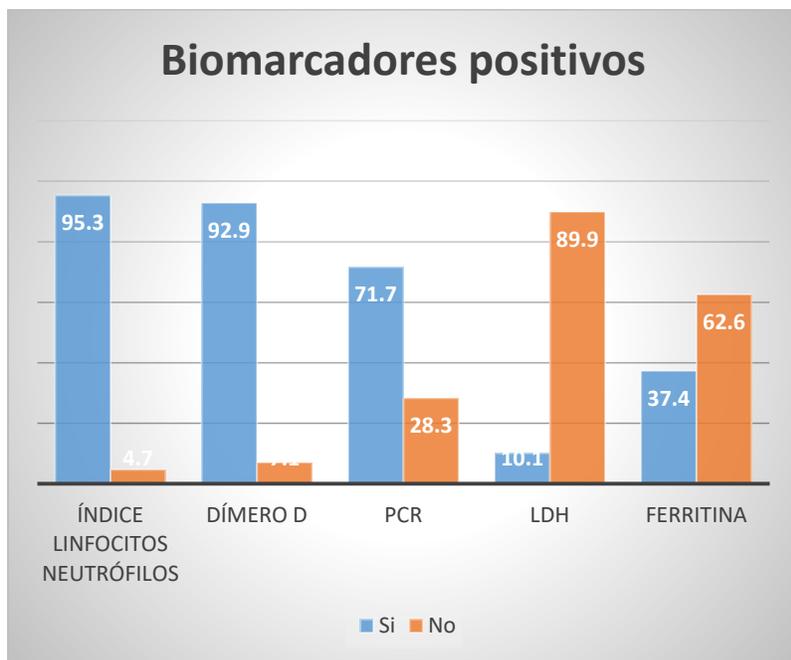
Anexos 19. Prueba para una muestra T de Student

	Valor de prueba = 0					
	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
					Inferior	Superior
Índice neutrófilos linfocitos	15.419	296	.000	9.54690	8.3284	10.7654
Dímero	7.466	296	.000	2.62694	1.9345	3.3194
PCR	23.610	296	.000	149.88451	137.3910	162.3780
LDH	22.850	296	.000	400.7761	366.259	435.293
Ferritina	25.709	296	.000	955.467	882.33	1028.61

Anexos 20. Índice de Charlson



Anexos 21. Biomarcadores dicotomizados

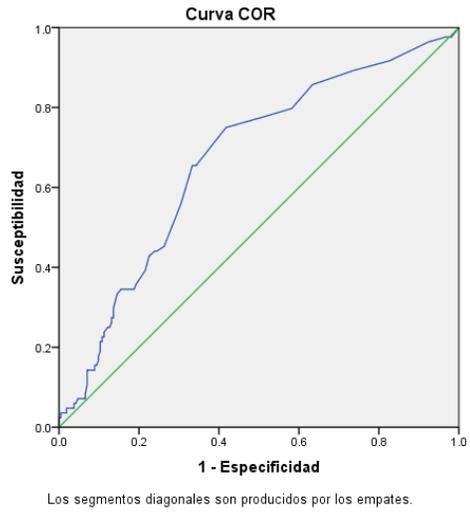


Descriptivos

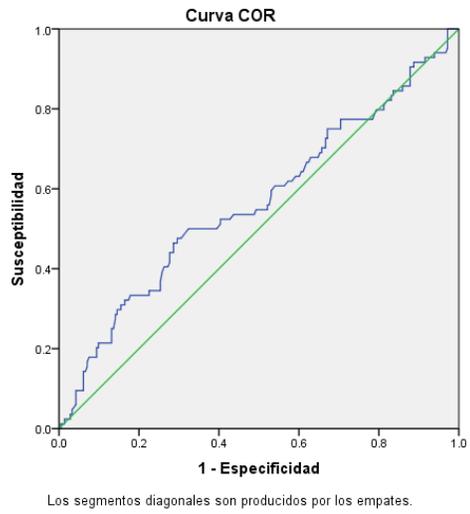
		Estadístico	Error típ.
Dias de enfermedad	Media	7.60	.241
	Intervalo de confianza para la media al 95%		
	Límite inferior	7.13	
	Límite superior	8.08	
	Percentiles		
	25	5.00	
	50	7.00	
	75	10.00	
	Media recortada al 5%	7.40	
	Moda	8.00	
	Mediana	7.00	
	Varianza	17.179	
	Desv. típ.	4.145	
	Mínimo	0	
	Máximo	25	
	Rango	25	
	Amplitud intercuartil	5	
	Asimetría	.812	.141
	Curtosis	.910	.282

Anexos 22. Dias de la enfermedad por COVID

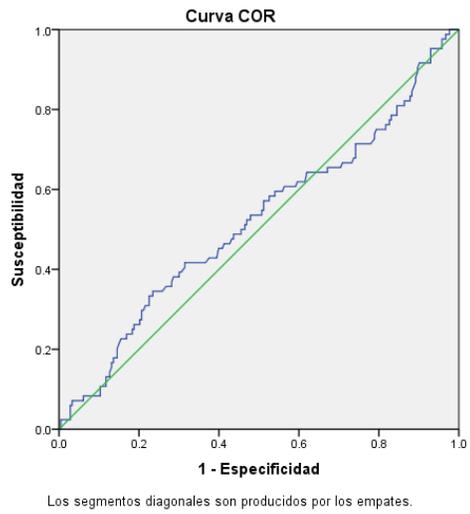
Anexos 23. Curvas COR Dímero D



Anexos 24. Curvas COR PCR



Anexos 25. Curvas COR LDH



Anexos 26. Curvas COR Ferritina

