

Artículo Original

Parámetros bioquímicos y biometría hemática de pacientes con COVID-19 moderado y grave en terapia intensiva de un hospital básico de Ecuador

Biochemical parameters and blood count of patients with moderate and severe COVID-19 in intensive care at a basic hospital in Ecuador

<https://doi.org/10.52808/bmsa.7e6.625.015>

Jazmín Beatriz Anzules Guerra ^{1,*}

<https://orcid.org/0000-0002-2789-5831>

Ingebord Josephine Véliz Zevallos ¹

<https://orcid.org/0000-0001-7693-6604>

Katiuska Elizabeth Loor Vélez ¹

<https://orcid.org/0000-0003-3503-4342>

Johanna Mabel Sánchez Rodríguez ^{2,3}

<https://orcid.org/0000-0002-7799-1151>

Luis Marcelo Delgado Saldarriaga ⁴

<https://orcid.org/0000-0002-9482-6879>

Luisa María Alcívar Cedeño ⁵

<https://orcid.org/0000-0002-3450-9687>

Margarita Jazmín Encalada Morales ¹

<https://orcid.org/0000-0002-3738-7734>

Recibido: 03/07/2022

Aceptado: 09/10/2022

RESUMEN

La infección por COVID-19 se presenta principalmente de forma leve y grave, ésta última hace necesaria la hospitalización y soporte respiratorio por complicaciones como el síndrome respiratorio agudo severo (SARS), cuyo curso clínico ha sido ampliamente descrito; sin embargo, la alteración de los perfiles de laboratorio no ha sido establecida de manera precisa. Se realizó un estudio retrospectivo para determinar parámetros bioquímicos y biometría hemática en 32 pacientes con COVID-19 moderado y grave, recluidos en el Hospital Básico "Raúl Maldonado Mejía" de Cayambe, Ecuador y evaluar su utilidad como indicadores de gravedad. Se revisaron las historias clínicas, obteniendo datos clínicos, bioquímicos y hematimétricos. Se observó mayor proporción de casos COVID moderado y grave en hombres, y de la forma grave en ambos géneros, con un promedio de edad entre 45-73 años. Las comorbilidades más frecuentes fueron: hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y obesidad. Los parámetros bioquímicos y hematimétricos con peor pronóstico para gravedad fueron: elevación de la actividad de lactato deshidrogenasa (LDH), alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), niveles de proteína C reactiva (PCR), prolongación del tiempo de protrombina (TP), conteo total de leucocitos, índice neutrófilo/linfocito (INL) y disminución de linfocitos. Los parámetros bioquímicos (LDH, PCR, ALT, AST), de coagulación (TP) y hematimétricos (recuento de leucocitos, linfocitos e INL), pueden ser útiles indicadores de gravedad en pacientes con COVID-19, permitiendo identificar precozmente pacientes con enfermedad moderada y evitar el desarrollo de la forma más severa de la enfermedad y sus complicaciones.

Palabras clave: COVID-19, parámetros bioquímicos, biometría hemática, biomarcadores, gravedad

ABSTRACT

COVID-19 infection occurs mainly in mild and severe forms, the latter requiring hospitalization and respiratory support due to complications such as severe acute respiratory syndrome (SARS), the clinical course of which has been widely described; however, the alteration of laboratory profiles has not been precisely established. A retrospective study was carried out to determine biochemical parameters and blood counts in 32 patients with moderate and severe COVID-19, confined at the "Raúl Maldonado Mejía" Basic Hospital in Cayambe, Ecuador, and to evaluate their usefulness as indicators of severity. Medical records were reviewed, obtaining clinical, biochemical and hematometric data. A higher proportion of moderate and severe COVID cases was observed in men, and the severe form in both genders, with an average age between 45-73 years. The most frequent comorbidities were: arterial hypertension (HTA), type 2 diabetes mellitus (DM2), congestive heart failure (CHF) and obesity. The biochemical and blood count parameters with the worst prognosis for severity were: elevation of lactate dehydrogenase (LDH) activity, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), C-reactive protein (CRP) levels, prothrombin time (PT) prolonged, total leukocyte count, ne index utrophil/lymphocyte (INL) and decreased lymphocytes. Biochemical parameters (LDH, CRP, ALT, AST), coagulation (PT) and blood counts (leukocyte count, lymphocytes and INL) can be useful indicators of severity in patients with COVID-19, allowing early identification of patients with moderate disease and avoid the development of the most severe form of the disease and its complications.

Keywords: COVID-19, biochemical parameters, blood count, biomarkers, severity.

¹ Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Técnica de Manabí, Portoviejo, Ecuador.

² Facultad de Medicina, Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí, Manta, Ecuador.

³ Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Estatal del Sur de Manabí, Jipijapa, Ecuador.

⁴ Ministerio de salud Pública, Dirección Distrital 13d04, Vigilancia de Salud Pública, Ecuador.

⁵ Hospital Oncológico Dr. Julio Villacreses Colmont, Portoviejo, Ecuador.

* Autor de Correspondencia: jazmin.anzules@utm.edu.ec



Introducción

A nivel global, hasta mediados de 2022 se han registrado más de 513 millones de casos confirmados de coronavirus tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) o COVID-19, con más de 6,3 millones de defunciones (OMS, 2022). El espectro clínico de los pacientes con COVID-19, es amplio y variable, con un período de incubación de 5 – 14 días aproximadamente; algunos pacientes pueden permanecer asintomáticos o presentar síntomas leves como fiebre, tos y fatiga extrema, ameritando atención ambulatoria, no obstante, 30% de los pacientes infectados desarrolla la forma grave de la enfermedad, que requiere hospitalización y soporte respiratorio y 5% son pacientes críticos que requieren admisión en la unidad de cuidados intensivos debido a una respuesta inmune disfuncional, con infiltración masiva de células inflamatorias y niveles elevados y persistentes de citoquinas que da lugar a complicaciones graves como el síndrome de dificultad respiratoria aguda (Anka *et al.*, 2021; Yildirim *et al.*, 2021), choque séptico y/o falla multiorgánica, que incluye daño renal (Han & Ye, 2021; Peiris *et al.*, 2021), edema pulmonar profuso (Luks & Swenson, 2020; Cui *et al.*, 2021), trastornos cardíacos como arritmias o síndrome coronario agudo (Guzik *et al.*, 2020; Patone *et al.*, 2022; Tobler *et al.*, 2022), alteraciones tromboticas como tromboembolia pulmonar (Paterson *et al.*, 2020; Sadeghi *et al.*, 2021; McGettrick *et al.*, 2021), asociados a dificultad respiratoria, que puede llevar a la muerte a los pacientes, especialmente a adultos mayores con comorbilidades (Bardi *et al.*, 2021; OPS, 2021; Martínez *et al.*, 2022; Peñaloza, 2022).

La evidencia acumulada sugiere que la gravedad del curso clínico responde a un estado de hiperinflamación que se asocia a la secreción exacerbada de citoquinas ante la presencia del SARS-CoV-2, generando una respuesta inmunitaria innata y adaptativa disregulada en el propio huésped y en consecuencia, comprometiendo los tejidos adyacentes, con subsecuente activación de mecanismos de reparación y fibrosis, que provoca una persistente disfunción orgánica (Melo *et al.*, 2021; Parra *et al.*, 2020; Yongzhi, 2021). La experiencia clínica ha permitido cierta protocolización en el tratamiento, pero aún se necesitan herramientas que permitan una mejor clasificación inicial de la gravedad, con el fin de optimizar recursos y atención a pacientes que puedan desarrollar una enfermedad más crítica (Liang *et al.*, 2020), siendo fundamental predecir e intervenir en la enfermedad lo antes posible. En tal sentido, diversos estudios han evaluado las características clínicas en pacientes con COVID-19 leve y grave, se han desarrollado ciertos modelos de predicción, incluido el modelo de identificación de poblaciones de alto riesgo, diagnóstico y pronóstico de la infección, cuyos factores predictivos se basan en las particularidades clínicas básicas e imagenología característica de pacientes infectados con el virus (Álvarez-Mon *et al.*, 2021; Khemasuwan *et al.*, 2020; Deng *et al.*, 2021; Dolci *et al.*, 2021; Dong *et al.*, 2021; Velasco-Rodríguez *et al.*, 2021).

Como puede apreciarse, el curso clínico de COVID-19 ha sido ampliamente descrito a nivel mundial, sin embargo, la alteración en los perfiles de laboratorio no ha sido establecida de manera precisa para ayudar a prevenir complicaciones en los pacientes (Lippi & Plebani, 2020). En ese sentido, la identificación de indicadores y/o biomarcadores que se relacionan con la progresión de la enfermedad, el daño celular y orgánico, es útil para la detección, tratamiento y predicción de gravedad de la enfermedad (Collazos, 2022; Du *et al.*, 2020). Es por ello que diversas investigaciones han demostrado que biomarcadores como la proteína C reactiva, la deshidrogenasa láctica (LDH), troponina T, ferritina, parámetros hematológicos y dímero D son útiles en la práctica clínica porque permiten categorizar mejor a los pacientes según el estado de severidad, contribuyendo a identificar aquellos que podrían presentar síndrome agudo respiratorio grave, coagulación intravascular diseminada (CID) o insuficiencia orgánica múltiple, siendo éstas las complicaciones que con más frecuencia se asocian a fallecimiento de los pacientes debido al estado de hiperinflamación sostenida e hipoxia que sufren los diferentes órganos (Kermali *et al.*, 2020; Zeng *et al.*, 2020; Letelier *et al.*, 2021).

Ante este panorama, se realizó un estudio retrospectivo con el objetivo de determinar parámetros bioquímicos y biometría hemática en pacientes con COVID-19 moderado y grave, ingresados en terapia intensiva del Hospital Básico "Raúl Maldonado Mejía de Cayambe, Ecuador y evaluar su utilidad como indicadores de gravedad de la enfermedad; lo que puede contribuir al manejo adecuado y pronóstico del curso clínico de pacientes con COVID-19.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio de cohorte, retrospectivo, transversal, en un grupo de 32 pacientes con cuadros graves y moderados de COVID-19, diagnosticados mediante la prueba de reacción en cadena de la polimerasa, en tiempo real para SARS-CoV-2 e ingresados en terapia intensiva del Hospital Básico "Raúl Maldonado Mejía" de Cayambe, Ecuador, en el periodo junio - agosto de 2020. Para ello se revisaron las historias clínicas, obteniendo datos clínicos, bioquímicos y hematimétricos, excluyendo aquellos pacientes fallecidos en las primeras 24 horas de ingreso; los referidos de otros hospitales o hacia otras casas asistenciales, mujeres en estado de gestación, menores de 18 años y con información insuficiente de su evolución clínica y resultados de laboratorio

Se evaluó variables clínicas tales como: curso clínico de la enfermedad (moderada o grave) en función del género y edad de los pacientes, presencia y tipo de comorbilidades, días de hospitalización y condición de egreso. Se obtuvo información acerca de parámetros bioquímicos: actividad enzimática de LDH (U/L), ALT (U/L) y AST (U/L), concentración plasmática de PCR (mg/L), glucosa (mg/dL), urea (mg/dL), creatinina (mg/dL), bilirrubina directa [BD (mg/dL), bilirrubina indirecta [BI (mg/dL)], bilirrubina total [BT (mg/dL)], TP (seg.) y tiempo parcial de tromboplastina

[TTP (seg.)]. Además, se revisó la biometría hemática: conteo total de glóbulos blancos (10^3 cels/mm³), neutrófilos (10^3 cels/mm³), linfocitos (10^3 cels/mm³), monocitos (10^3 cels/mm³), eosinófilos (10^3 cels/mm³), basófilos (10^3 cels/mm³), glóbulos rojos (10^3 cels/mm³), hemoglobina [Hb (g/L)], hematocrito [Hto (%)], volumen corpuscular medio [VCM (fL)], hemoglobina corpuscular media [(HCM (pg)], amplitud de distribución eritrocitaria [RDW (%)], plaquetas (10^3 cels/mm³) e índice neutrófilos/linfocitos (INL).

Los resultados obtenidos fueron tabulados en una base de datos mediante el software Microsoft Excel 2016. Se aplicó estadística descriptiva calculando para las variables categóricas las frecuencias absolutas y porcentajes; mientras que para las variables continuas se calculó el promedio, desviación estándar y coeficiente de variación como medidas de tendencia central y de dispersión. Se aplicó estadística inferencial mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov; aquellas variables que cumplieron con el supuesto de normalidad fueron analizadas mediante un diseño de bloques, con observaciones desbalanceadas por tratamiento; mientras que aquellas que no cumplieron con el supuesto de normalidad, se analizaron mediante el método no paramétrico de Friedman.

Posteriormente, para la demostración del supuesto de homocedasticidad, se aplicó la prueba de Levene considerando los géneros y los estados de salud de los pacientes. Para todos los análisis se empleó los paquetes estadísticos Minitab versión 19 e Infostat version 2020, considerando como significativo un valor de $p < 0,05$. Finalmente, se utilizó el programa para el análisis epidemiológico de datos tabulados Epidat 3.1, para aplicar los métodos de prueba diagnóstica simple, a fin de estimar los valores de sensibilidad y especificidad de acuerdo al curso clínico de los pacientes. La validación se realizó considerándose la razón de máxima verisimilitud e índice de validez.

El estudio fue aprobado por el comité de Bioética de la “Universidad Técnica de Manabí”, atendiendo a las normas éticas según la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial para las investigaciones biomédicas.

Resultados

En la tabla 1 se describe el estado clínico de los pacientes de acuerdo al género y edad, observando mayor proporción de casos COVID moderado y grave en hombres al comparar con las mujeres (66,67% vs. 33,33% y 60% vs. 40%; respectivamente), además en individuos de ambos géneros se obtuvo mayor porcentaje de casos COVID con evolución grave (63%) frente a los casos moderados (27%). Asimismo, en el género masculino, los casos de COVID moderado y grave se distribuyeron de manera uniforme entre 38-87 años de edad, pero con mayor proporción de casos graves entre los 45-66 años, mientras que en pacientes féminas se presentó mayor número de casos graves entre los 59 - 73 años y un menor número de casos moderados a partir de los 45 años.

Tabla 1. Caracterización clínica de los pacientes COVID-19 según género y edad

Edad	Femenino (N=12)		Masculino (N=20)		TOTAL (N=32)	
	Moderado	Grave	Moderado	Grave	Moderado	Grave
38-45	-	-	2	2	2	2
45-52	1	-	1	4	2	4
52-59	-	1	1	1	1	2
59-66	-	2	1	3	1	5
66-73	2	3	-	-	2	3
73-80	-	1	1	1	1	2
80-87	1	1	2	1	3	2
TOTAL	4	8	8	12	12	20

Tabla 2. Comorbilidades de los pacientes COVID-19 según género y evolución clínica

Comorbilidad	Género				Días de hospitalización						TOTAL	
	Femenino		Masculino		Menor de 7 días		De 7 a 14 días		Más de 14 días		Moderado	Grave
	Moderado	Grave	Moderado	Grave	Moderado	Grave	Moderado	Grave	Moderado	Grave		
Ninguna	-	3	4	6	3	6	1	2	-	1	4	9
HTA	2	2	-	-	1	2	1	-	-	-	2	2
Diabetes tipo 2	-	1	1	1	-	1	1	-	-	1	1	2
Obesidad tipo 2	-	-	1	1	-	-	1	1	-	-	1	1
Diabetes tipo 2 + Obesidad tipo 2	-	1	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1
HTA +DM2	-	1	1	-	1	1	-	-	-	-	1	1
HTA + ICC	-	-	-	1	-	1	-	-	-	-	-	1
Tuberculosis controlada	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	-	1
Otras	2	-	1	2	1	1	2	1	-	-	3	1
TOTAL	4	8	8	12	6	12	6	5	0	3	12	20

Al indagar acerca de las comorbilidades, según el género y evolución clínica, se observa que 59% de los pacientes COVID (moderados y graves), presentó al menos una comorbilidad y 41% de los pacientes no presentó ninguna. Asimismo, el 50% de pacientes masculinos con COVID moderado y grave, no tenían otra enfermedad de base, mostrando sólo pocos casos de HTA-DM2, HTA-ICC, DM2 y obesidad tipo 2, mientras que, en las mujeres, la comorbilidad más común en cursos clínicos moderado y grave resultó ser la HTA. Por otra parte, predominó la ausencia de comorbilidad en pacientes con menos de 7 días y entre 7 -14 días de hospitalización tanto en casos moderados como graves, no obstante, se presentó un número reducido de patologías como HTA, DM2 y obesidad tipo 2 (Tabla 2).

Al evaluar los parámetros bioquímicos en el total de pacientes COVID (moderados y graves), se evidencia que las principales alteraciones que tuvieron un impacto desfavorable en ambos géneros fueron: elevación de los niveles plasmáticos de LDH, PCR, ALT, además de la prolongación del TP (Figura 1).

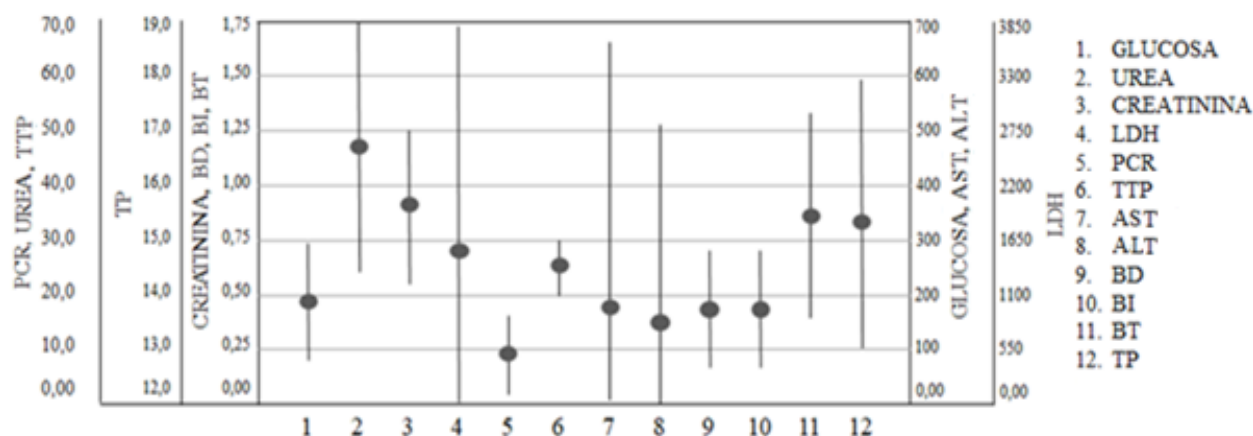


Figura 1. Distribución de parámetros bioquímicos en pacientes con COVID-19

En cuanto a las determinaciones bioquímicas según el género y curso clínico de COVID-19, se encontró incremento en la actividad enzimática de AST y concentración de úrea en pacientes de ambos géneros y con COVID grave, agregando que se observó elevación en la concentración de BD y glucosa sólo en pacientes masculinos, independientemente del curso clínico de la enfermedad (Tabla 3).

En ese sentido, los datos obtenidos revelan incremento importante de algunos parámetros bioquímicos en pacientes con COVID grave, respecto a los que presentan curso moderado, tanto para el género femenino como el masculino: LDH [+45,3% y +238,2% (más de 3 veces el valor en el curso moderado), respectivamente], ALT [+504% (más de 11 veces el valor en el curso moderado) y +122,1% (duplicando el valor en pacientes con curso moderado), respectivamente], AST [+656,4% (más de 7 veces el valor en el curso moderado) y +225,1% (más de 5 veces el valor en el curso moderado), respectivamente], úrea (+24,8% y +40,5%, respectivamente), glucosa (+41,2 y +15,37%, respectivamente) y alargamiento de TP (+13,79% y +8,34%, respectivamente). Por otra parte, los niveles plasmáticos de PCR se elevaron sólo en pacientes femeninos con curso grave, al comparar con la forma clínica moderada (+24,4%) (Tabla 3).

Tabla 3. Parámetros bioquímicos según el curso clínico y el género en pacientes con COVID-19

	Valores referenciales*				Curso clínico											
	Femenino		Masculino		Femenino moderado			Femenino grave			Masculino moderado			Masculino grave		
	Mínimo	Máximo	Mínimo	Máximo	Media	DE	CV	Media	DE	CV	Media	DE	CV	Media	DE	CV
Glucosa	64	107	64	107	103	16,99	16,5	175,1	108,95	62,21	155,4	92,56	59,58	179,3	146,39	81,63
Úrea	10	40	10	40	36,75	15,69	42,7	45,88	25,97	56,61	39,13	7,51	19,2	54,96	29,38	53,46
Creatinina	0,5	1,3	0,5	1,3	0,67	0,29	43,38	0,84	0,31	36,76	0,91	0,28	30,64	1,09	0,42	38,77
LDH	130	500	130	500	1308	1050,6	80,33	1901	1982,3	104,28	606,6	282,41	46,55	2052	3196,3	155,75
PCR	0	10	0	10	99,73	64,7	64,88	124,6	80,42	64,55	90,01	73,32	81,45	76,31	72,98	95,63
TTP	23,5	35,4	25	35	22,25	1,89	8,51	23,73	3,68	15,5	23,88	2,42	10,12	25,42	6,89	27,13
AST	5	40	5	40	49,75	29,06	58,4	376,3	956,85	254,31	38,63	25,88	67,01	125,6	261,53	208,25
ALT	7	40	7	56	44,75	9,74	21,77	270,3	679,74	251,52	56,63	39,16	69,15	125,8	145,07	115,29
BD	0	0,4	0	0,4	0,28	0,13	45,76	0,38	0,2	52,85	0,46	0,37	80,02	0,48	0,25	51,31
BI	0	0,6	0	0,6	0,33	0,32	98,51	0,30	0,15	50,4	0,46	0,24	51,6	0,58	0,26	44,96
BT	0	1	0	1	0,6	0,41	68,04	0,68	0,33	48,65	0,94	0,57	61,13	1,07	0,44	41,41
TP	11	13,5	12	14	14,5	0,58	3,98	16,5	3,42	20,74	14,38	1,3	9,06	15,58	1,56	10,04

*Fuente: Vives Corrons & Aguilar Bascompte, (2006)

Al valorar los parámetros hematológicos, en el total de pacientes COVID (moderados y graves), se observa elevación significativa del conteo total de leucocitos e INL, y disminución de los valores promedio de linfocitos y eosinófilos; mientras que el resto de parámetros hematológicos no tuvo modificaciones (Figura 3).

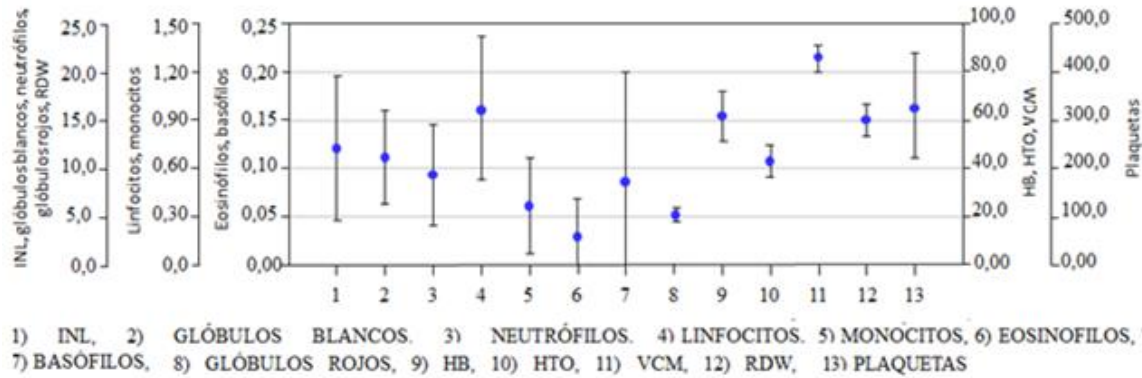


Figura 3. Distribución de valores de la biometría hemática en pacientes con COVID-19

De igual manera, para ambos cursos clínicos de la enfermedad en pacientes de género femenino, se evidenció incremento del conteo leucocitario, el cual resultó más acentuado en pacientes graves, respecto a aquellos con presentación moderada de la enfermedad (+13,6%); no obstante, en hombres se obtuvo un promedio de leucocitos dentro de los valores de referencia, independientemente del curso clínico de la enfermedad. Asimismo, se observó linfopenia en pacientes de ambos géneros, con una disminución marcada en pacientes graves al comparar con los de curso clínico moderado (-15% mujeres y -23,3% hombres); además se observó elevación significativa del INL en ambos géneros (más de 4 veces el valor referencial) y mayor valor promedio en pacientes graves frente a los que presentaron el curso moderado de la enfermedad (+26% mujeres y +49,1% hombres) (Tabla 4).

Tabla 4. Biometría hemática según el curso clínico y el género en pacientes con COVID-19

	Valores referenciales*				Curso clínico											
	Femenino		Masculino		Femenino moderado			Femenino grave			Masculino moderado			Masculino grave		
	Mínimo	Máximo	Mínimo	Máximo	Media	DE	CV	Media	DE	CV	Media	DE	CV	Media	DE	CV
Glób. bcos.	4,5	11	4,5	11	11,49	4,43	38,59	13,06	4,55	34,87	10,36	4,79	46,23	10,33	5,39	52,19
Neutrófilos	10	20	10	20	9,59	6,53	68,03	11,90	4,25	35,74	8,59	4,70	54,75	8,68	5,31	61,14
Linfocitos	1,3	4	1,3	4	0,93	0,58	62,60	0,79	0,27	34,65	1,16	0,52	44,79	0,89	0,49	54,81
Monocitos	0,15	0,9	0,15	0,9	0,36	0,25	71,07	0,25	0,12	48,54	0,47	0,37	77,09	0,40	0,29	73,00
Eosinófilos	0,05	0,5	0,05	0,5	0,03	0,06	224,3	0,01	0,03	201,76	0,03	0,05	142,48	0,03	0,06	204,40
Basófilos	0,01	0,15	0,01	0,15	0,09	0,03	29,38	0,09	0,07	75,95	0,11	0,06	56,20	0,09	0,17	177,61
Glób. rojos	4,7	6,1	3,8	5,8	4,90	0,27	5,55	4,77	0,46	9,55	5,22	0,79	15,07	5,45	0,76	13,94
HB	12	15	13,2	16,6	14,38	1,29	8,98	14,20	1,65	11,61	15,50	2,39	15,42	16,83	2,48	14,73
HTO	37	47	41	53	42,95	3,56	8,29	42,75	4,86	11,37	45,63	6,86	15,05	49,67	7,68	15,46
VCM	83	97	83	97	87,56	5,44	6,21	89,15	4,95	5,55	87,38	1,92	2,20	90,67	2,23	2,46
HCM	27	31	27	31	33,60	0,58	1,72	33,38	1,19	3,56	33,88	1,13	3,32	33,67	1,15	3,43
RDW	10	14	11	15	14,85	3,20	21,56	14,50	0,93	6,38	14,50	1,69	11,66	15,00	1,21	8,04
Plaquetas	150	450	150	450	324,80	109,82	33,81	305,13	135,32	44,35	345,13	155,00	44,91	306,50	121,51	39,64
INL	2,5	6	2,5	6	12,10	13,00	107,4	15,25	4,65	30,51	7,88	4,26	54,06	11,75	7,75	65,94

*Fuente: Vives Corrons & Aguilar Bascompte, (2006)

Tabla 5. Prueba diagnóstica simple de la biometría hemática según el curso clínico

	Curso clínico									Prueba diagnóstica simple		
	Moderado			Grave			TOTAL			Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Índice de validez (%)
	Media	DE	CV	Media	DE	CV	Media	DE	CV (%)			
Glóbulos blancos	10,44	4,47	42,80	11,42	5,13	44,94	11,05	4,84	43,82	46,67	70,59	59,38
Neutrófilos	8,05	5,13	63,69	9,97	5,06	50,75	9,25	5,09	55,03	33,33	54,55	40,63
Linfocitos	1,03	0,55	53,75	0,85	0,41	48,34	0,92	0,47	51,13	33,33	40,00	34,38
Monocitos	0,43	0,33	76,96	0,34	0,24	71,85	0,37	0,28	74,34	55,56	69,57	65,63
Eosinófilos	0,04	0,05	139,01	0,02	0,05	214,77	0,03	0,05	177,32	34,62	50,00	37,50
Basófilos	0,09	0,06	66,48	0,09	0,13	143,17	0,09	0,11	120,83	60,00	66,67	65,63
Glóbulos rojos	4,98	0,74	14,76	5,18	0,73	14,02	5,10	0,72	14,18	50,00	68,18	62,50
HB	14,50	2,50	17,27	15,78	2,51	15,93	15,30	2,55	16,65	33,33	60,00	50,00
HTO	43,08	6,89	16,00	46,90	7,41	15,80	45,47	7,35	16,17	40,00	63,64	56,25
VCM	86,50	3,48	4,02	90,06	3,53	3,92	88,73	3,87	4,37	50,00	63,33	62,50
HCM	33,75	0,97	2,86	33,55	1,15	3,42	33,63	1,07	3,18	16,67	57,69	50,00
RDW	15,08	2,31	15,34	14,80	1,11	7,47	14,91	1,63	10,96	41,67	65,00	56,25
Plaquetas	337,92	136,72	40,46	305,95	123,67	40,42	317,94	127,49	40,10	40,00	62,96	59,38
INL	10,00	8,21	82,13	13,15	6,77	51,47	11,97	7,38	61,63	32,00	42,86	34,38

La tabla 5 muestra los resultados de la prueba diagnóstica simple de la biometría hemática según el curso clínico, las proporciones de sensibilidad oscilaron entre 16,67 y 60% y de especificidad entre 40 y 70,59%, mientras que los índices de validez variaron en el rango de 34,38 a 65,53%.

Discusión

Al evaluar el estado clínico de los pacientes de acuerdo al género, se encontró mayor número de casos COVID en pacientes de género masculino en comparación con las de género femenino; en línea con estos hallazgos está un estudio realizado en China que incluyó una muestra de 63 pacientes con alto porcentaje de enfermedad moderada-grave y prevalencia de infección en el género masculino sobre el femenino, mayor al 60% (Fei *et al.*, 2020). De igual manera, Garza, (2021) en su estudio retrospectivo de pacientes infectados con COVID-19 en México, refiere que en los individuos estudiados predominó el género masculino sobre el femenino (62,6% vs 37,4%), De Vito *et al.* (2020), reportaron que en el género masculino se presentó 64,4% de los casos de COVID-19 y Li *et al.*, (2020) refieren en un estudio de metaanálisis, que los hombres obtuvieron un mayor porcentaje en la distribución de género de los pacientes con COVID-19 (60%); todas estas investigaciones con resultados muy similares a los presentados en nuestro estudio. La mayor proporción de hombres afectados por infección de COVID-19 puede ser atribuida a una mayor exposición al virus por motivos laborales y al hecho de que las mujeres por características culturales asistan a atención médica con menos frecuencia o bien a una susceptibilidad reducida a infecciones virales debido a la protección del cromosoma X y las hormonas sexuales en la inmunidad innata y adaptativa (Jaillon *et al.*, 2019; Garza, 2021).

En cuanto a la evolución de la enfermedad, hubo un mayor número de pacientes graves en comparación con los de curso moderado en ambos géneros, además la mayor parte de los pacientes graves se situaron entre los 45-73 años independientemente del género. Al respecto, González, (2022) evaluó pacientes hospitalizados con COVID, encontrando que la edad fue un factor de riesgo desfavorable para la gravedad y/o mortalidad, aumentando el riesgo a partir de los 60 años. Entre tanto, Du *et al.*, (2020) reportaron que los pacientes con más de 65 años tenían un mayor riesgo de complicaciones y mortalidad hospitalaria por COVID-19, el cual se incrementa con la edad; mientras que, Onder *et al.*, (2020) refieren que existe un mayor índice de letalidad a partir de los 50 años, con incremento proporcional en los rangos de edad a partir de los 60 años. La heterogeneidad en el curso clínico de la enfermedad podría obedecer en parte, a cambios en el sistema inmunológico durante la niñez y la edad adulta; ya que, en los jóvenes, la memoria inmunológica está evolucionando continuamente y la protección dada por la respuesta inmune aumenta con el tiempo, en cambio, las personas de edad avanzada con infección por COVID-19, frecuentemente pueden tener comorbilidades como trastornos cardiovasculares, DM2 o HTA, que pueden empeorar el curso de la enfermedad (Bindoli *et al.*, 2020; Quishpe, 2021; Herrera, 2022).

En ese orden de ideas, en nuestro estudio, un alto porcentaje de pacientes con COVID moderado o grave (casi 60%), presenta comorbilidad con al menos una patología, resaltando HTA, HTA-DM2, HTA-ICC, DM2 y obesidad tipo 2, independientemente del tiempo de hospitalización, lo que sugiere que presentaban mayor riesgo de letalidad. Estos resultados coinciden con los obtenidos por Ramos *et al.*, (2022) en pacientes COVID en un hospital de Perú, quienes evidenciaron un alto porcentaje de comorbilidad en aproximadamente el 36% de los pacientes, mientras que, Amancio & del Carpio, (2021) reportaron un porcentaje cercano al 40%. Por su parte, Garza, (2021) en un estudio realizado en pacientes hospitalizados por COVID, refiere que la comorbilidad más frecuente fue HTA, representando casi el 50% de los pacientes, seguido de DM2, enfermedad renal crónica (ERC) y dislipidemia, entre otras. Por su parte, Samrah *et al.*, (2020) en un estudio similar en Jordania, encontraron que las comorbilidades más frecuentes fueron: HTA (21%), DM (12,3%), dislipidemia (8,3%) y enfermedades cardiovasculares (ECV) (7,4%). Del mismo modo, Aggarwal *et al.* (2020), describieron múltiples comorbilidades en pacientes hospitalizados con COVID en E.E.U.U., con predominio de HTA, (57%), obesidad (50%), DM (31%), ICC (25%) y enfermedad coronaria (19%). Esta concordancia puede ser atribuida a la epidemia global de enfermedades crónico-degenerativas que se asocian a un estilo de vida sedentario u obesidad, y que finalmente conducen a una mayor probabilidad de cuadros severos de COVID-19.

Respecto a la comorbilidad con HTA, el centro de interés es la paradójica interacción del SARS-CoV-2 con la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), ya que el virus requiere interactuar con ésta para entrar en la célula favoreciendo el proceso infeccioso, no obstante, la deplección de ECA2, como se observa en la edad avanzada, DM2 y ECV, permite la sobreexpresión de mecanismos inflamatorios dependientes de la angiotensina 2, favoreciendo las formas severas de la infección (Salazar *et al.*, 2020). En cuanto a la obesidad, estudios consideran que no es un factor de riesgo directo para la infección por el virus, sino que favorece la aparición de otras enfermedades, como las ECV y DM, sin embargo, otras investigaciones han demostrado que es un factor de riesgo independiente, especialmente la obesidad severa (Llanos *et al.*, 2021), puesto que pacientes con un IMC entre 30 y 34 kg/m² tienen el doble de probabilidad de requerir cuidados intensivos por COVID-19, en comparación con los que presentan un IMC menor a 30 kg/m² (Lighter *et al.*, 2020). Por otra parte, los pacientes con DM, presentan afectación vascular previa (microvascular y macrovascular) y adicionalmente se ha demostrado que el virus afecta directamente los islotes pancreáticos, disminuyendo aún más la síntesis de insulina, que, aunado a la inmunosenescencia, los hacen más susceptibles a infecciones y al desarrollo de ECV, las cuales son la principal causa de muerte en pacientes con COVID-19 después del síndrome de distrés respiratorio (Martos *et al.*, 2020).

Al considerar los parámetros bioquímicos, nuestros hallazgos demuestran que tanto LDH, PCR, ALT y TP en conjunto, son importantes indicadores de inflamación, daño celular y alteraciones del sistema de la coagulación, asociados a la infección por coronavirus. Además, LDH, ALT y AST, mostraron un pronóstico desfavorable para el curso clínico de la enfermedad en ambos géneros, incrementando considerablemente en pacientes con COVID grave al comparar con el curso moderado; sugiriendo que dichos parámetros pueden ser excelentes predictores de severidad de la enfermedad; asimismo, tanto la concentración de úrea, glucosa y el TP alargado se encontraron elevados significativamente en la evolución clínica grave, pero con diferencias más discretas respecto a los pacientes con COVID moderado.

Estudios realizados en diferentes contextos y realidades sustentan que existe una correlación significativa entre la actividad de LDH y el grado de severidad de COVID-19 (Aloisio *et al.*, 2020; Bennouar *et al.*, 2020; Dong *et al.*, 2020; Mardani *et al.*, 2020), además valores superiores a 600 U/L se han asociado a mayor probabilidad de ingreso a la unidad de cuidados intensivos y de fallecimiento (Herold *et al.*, 2020). En línea con estos hallazgos, Gao *et al.*, (2021) demostraron que existe incremento significativo de la actividad de la enzima en pacientes con neumonía por COVID-19 grave respecto a la forma leve. La LDH siendo una enzima localizada en casi todas las células de los principales órganos, permite evaluar el daño tisular causado por la viremia y la respuesta inmune disregulada, siendo útil para pronosticar la progresión de la enfermedad, y en ausencia del diagnóstico clínico por tomografía de torácax, puede predecir daño pulmonar grave (Poggiali *et al.* 2020; Peñaloza, 2022).

En nuestro estudio, se obtuvo como valor promedio de PCR superior a 12,4 mg/L, en pacientes graves de género femenino, mientras que otros estudios han reportado valores similares (10,9 mg/L) (Samrah *et al.*, 2020) o superiores (16,8 mg/L) (Aggarwal *et al.*, 2020) (20,5 mg/L) (Garza, 2021). En tal sentido, Vaquero *et al.*, (2021) mencionan que, dentro de las determinaciones bioquímicas, la PCR se considera uno de los principales parámetros para la detección de COVID 19, debido a que se incrementa precozmente en pacientes que empeoran su condición clínica y evolucionan desfavorablemente. Por su parte, González, (2022) en un estudio prospectivo encontró que 62,3% de los pacientes presentaron valores de PCR por encima de 10 mg/L y 90% de los pacientes fallecidos presentaron valores alterados, agregando que valores superiores a 40 mg/L se correlacionaron significativamente a mayor riesgo de mortalidad y/o indicación de ventilación mecánica, sustentando su importancia como indicador de severidad para COVID. Además, la PCR tiene la ventaja de ser una determinación rápida, de fácil acceso, no es afectada por factores como edad, sexo y condición física; reflejando el proceso inflamatorio y correlacionándose positivamente con la lesión pulmonar y la gravedad de la enfermedad (Garza, 2021).

Con relación a las enzimas hepáticas, Alventosa *et al.*, (2021) en un estudio retrospectivo, detectó elevación de AST y ALT en 37% y 21% de pacientes COVID, respectivamente; señalando que las alteraciones bioquímicas hepáticas influyen significativamente en la necesidad de hospitalización, la afectación clínica moderada/severa y el peor pronóstico de pacientes hospitalizados por COVID-19. Otros estudios han reportado elevación de aminotransferasas y su correlación con la severidad por COVID-19 (Guan *et al.*, 2020; Kumar *et al.*, 2020; Mendizabal *et al.*, 2021; Marín *et al.*, 2021; Ramos *et al.*, 2022); no obstante, el incremento en sus valores generalmente es leve o menor de 5 veces su límite superior, incluso en los pacientes COVID con afectación grave (Picón, 2021), lo que difiere de nuestro estudio, que mostró promedios de aminotransferasas con más de 7 veces el límite superior, posiblemente por la presencia de enfermedades hepáticas subyacentes o comorbilidades asociadas en la población evaluada. De acuerdo con lo anterior, la lesión hepática en pacientes con COVID-19, podría atribuirse a la replicación viral mediada por la ECA2, el uso de fármacos hepatotóxicos, inflamación sistémica o disfunción multiorgánica causada por el síndrome de dificultad respiratoria (Casella *et al.*, 2020; Pincay & Vera, 2022).

Referente a los biomarcadores de la coagulación en pacientes con COVID-19 y en consonancia con el presente estudio, Araya *et al.*, (2021) y Helms *et al.*, (2020) destacaron una significativa y elevada prolongación de TP en pacientes con COVID-19, mientras que Tang *et al.* (2020), asociaron la prolongación del TP con mal pronóstico en pacientes con neumonía por COVID-19; este hallazgo junto con la prolongación del TTP, elevación de los productos de degradación de fibrina y trombocitopenia grave, indican la posibilidad de aparición de coagulación intravascular diseminada con un patrón de hipercoagulabilidad y trombosis, demostrada por altos niveles de Dímero D, cuyo incremento se ha relacionado con mal pronóstico y elevada mortalidad por COVID-19 (Zhang *et al.*, 2021).

Al evaluar la biometría hemática en pacientes con COVID, se aprecia leucocitosis asociada a linfopenia y elevación del INL, especialmente en pacientes con curso clínico grave frente a la evolución moderada de la enfermedad. Hallazgos similares fueron demostrados por Ramos *et al.*, (2022) quien encontró elevación significativa del recuento absoluto de leucocitos en pacientes con presentación de COVID-19 grave, pero a diferencia de nuestro estudio también reportaron elevado número de monocitos y neutrófilos; demostrando correlación positiva con el grado de severidad de la enfermedad.

Por su parte, De Vito *et al.*, (2020) describió un nivel inferior de linfocitos menor a 900 células por mm³ y Aggarwal *et al.* (2020), un valor promedio de linfocitos de 860 células/mm³ en pacientes COVID, cifras similares a las obtenidas en el presente estudio; mientras que otra investigación demostró valores promedio de 1100 células/mm³, mostrando valores superiores a los obtenidos en nuestro estudio, pero aun en presencia de linfopenia (Garza, 2021). Otro estudio retrospectivo evidenció linfopenia en pacientes COVID graves y críticos, señalando que su asociación a otros marcadores bioquímicos como LDH, Dímero D, ferritina y fibrinógeno, permite predecir el riesgo de mortalidad en dichos

pacientes (Zhao *et al.*, 2020). Del mismo modo, un estudio en pacientes graves demostró un riesgo relativo de 3,1 cuando el recuento de linfocitos es inferior a $1500/\text{mm}^3$, sugiriendo su utilidad como marcador de severidad (Hu *et al.*, 2020). En tal sentido, se ha postulado que en pacientes con COVID-19, la linfopenia se manifiesta principalmente por disminución de linfocitos T ayudadores CD4 + con disminución en la proporción de linfocitos CD4 + / CD8 + (Garza, 2021), siendo los principales mecanismos el daño celular mediado por la ECA2, invasión directa del virus, apoptosis y disfuncionalidad inducida por citoquinas proinflamatorias (Abou-Ismael *et al.*, 2020; Robles, 2020).

Con respecto al INL, Garza, (2021) obtuvo elevación de este índice en pacientes con enfermedad moderada/grave y Pascual *et al.* (2020), calcularon el riesgo de gravedad por COVID, demostrando que el recuento leucocitario y el INL son factores de riesgo tempranos de mortalidad. De igual manera, Liu *et al.*, (2020) exponen que el INL es un factor que afecta la incidencia de enfermedad grave y cifras $\geq 3,13$ asociadas a una edad ≥ 50 años tienen valor predictivo significativo de mortalidad; según esto, la determinación temprana del INL es útil para el manejo y clasificación de la gravedad en pacientes COVID (Sáenz *et al.*, 2020), evidenciando la presencia de neutrofilia y/o linfopenia, como consecuencia de una respuesta inmunitaria disregulada y un estado de hiperinflamación (Garza, 2021).

En definitiva, parámetros bioquímicos como LDH, PCR, ALT, AST; de coagulación como el TP y hematimétricos como el recuento de leucocitos, linfocitos e INL, pueden ser útiles indicadores de gravedad en pacientes con COVID-19, permitiendo identificar precozmente los pacientes con curso clínico moderado y contribuir a su atención temprana, evitando el desarrollo de la forma más severa de la enfermedad y las complicaciones asociadas.

Conflicto de intereses

No se reporta conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al Hospital Básico Raúl Maldonado Mejía.

Referencias

- Abou-Ismael, M. Y., Diamond, A., Kapoor, S., Arafah, Y., & Nayak, L. (2020). The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management. *Thrombosis Research*, 194, 101–115. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.06.029>
- Aggarwal, S., García, N., Aggarwal, G., Lavie, C., Lippi, G., & Henry, B. (2020). Clinical features, laboratory characteristics, and outcomes of patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Early report from the United States. *Diagnosis*, 7(2), 91–96. <https://doi:10.1515/dx-2020-0046>
- Aloisio, E., Chibireva, M., Serafini, L., Pasqualetti, S., Falvella, F. Dolci, A., & Panteghini, M. (2020). A Comprehensive Appraisal of Laboratory Biochemistry Tests as Major Predictors of COVID-19 Severity. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 144, 1457–1464. <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0389-SA>
- Álvarez-Mon, M., Ortega, M. A., Gasulla, Ó., Fortuny-Profitós, J., Mazaira-Font, F. A., Saurina, P., Monserrat, J., Plana, M. N., Troncoso, D., Moreno, J. S., Muñoz, B., Arranz, A., Varona, J. F., Lopez-Escobar, A., & Barco, A. A. (2021). A Predictive Model and Risk Factors for Case Fatality of COVID-19. *Journal of personalized medicine*, 11(1), 36. <https://doi.org/10.3390/jpm11010036>
- Alventosa, C., Urquijo, J., Puchades, F., Benlloch, S., Sanz, F., Latorre, M., García, M., Gimeno, C., Ocete, M., & Diago, M. (2021). La alteración de la bioquímica hepática es un factor pronóstico independiente de peor evolución clínica en los pacientes con enfermedad por coronavirus 2019. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 113(12), 825-832. Disponible en: <https://medes.com/publication/165916> (Acceso junio 2022).
- Amancio, A., & del Carpio, S. (2021). Relación entre las comorbilidades y la morbilidad y la mortalidad en la COVID-19. *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba*, 11(2), e936. Disponible en: <http://portal.amelica.org/ameli/jatsRepo/444/4442245026/4442245026.pdf> (Acceso junio 2022).
- Anka, A. U., Tahir, M. I., Abubakar, S. D., Alsabbagh, M., Zian, Z., Hamedifar, H., Sabzevari, A., & Azizi, G. (2021). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management. *Scandinavian journal of immunology*, 93(4), e12998. <https://doi.org/10.1111/sji.12998>
- Araya, S., Mamo, M.A., Tsegay, Y.G., Atlaw, A., Aytenew, A., Hordofa, A., Negeso, A.E., Wordofa, M., Niguse, T., Cheru, M., & Tamir, Z. (2021). Blood coagulation parameter abnormalities in hospitalized patients with confirmed COVID-19 in Ethiopia. *PLoS One*, 16(6). <https://doi:10.1371/journal.pone.0252939>
- Bardi, T., Pintado, V., Gomez-Rojo, M., Escudero-Sanchez, R., Azzam Lopez, A., Diez-Remesal, Y., Martinez Castro, N., Ruiz-Garbajosa, P., & Pestaña, D. (2021). Nosocomial infections associated to COVID-19 in the intensive care unit: clinical characteristics and outcome. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official

publication of the European Society of Clinical Microbiology, 40(3), 495–502. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-04142-w>

- Bennouar, S., Bachir, A., Kessira, A., Hamel, H., Boudahdir, A., Bouamra, A., Bennouar, D., & Abdi, S. (2020). Usefulness of biological markers in the early prediction of corona virus disease-2019 severity. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 80, 611–618. <https://doi.org/10.1080/00365513.2020.1821396>
- Bindoli, S., Felicetti, M., Sfriso, P., & Doria, A. (2020). The amount of cytokine-release defines different shades of Sars-Cov2 infection. *Experimental Biology and Medicine*, 245(11), 970–976. <https://doi.org/10.1177/1535370220928964>
- Cabrera Martimbiano, A. L., Pacheco, R. L., Bagattini, Â. M., & Riera, R. (2021). Frequency, signs and symptoms, and criteria adopted for long COVID-19: A systematic review. *International journal of clinical practice*, 75(10), e14357. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14357>
- Cascella, M., Rajnik, M., Cuomo, A., Dulebohn, S. C., & Di Napoli, R. (2020). Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). StatPearls Publishing. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32150360/> (Acceso junio 2022).
- Collazos, I. A. (2022). Marcadores bioquímicos como predictores de severidad en pacientes con Covid-19. Una revisión sistemática. Disponible en: <https://repositorio.ucv.edu.pe/handle/20.500.12692/87571> (Acceso junio 2022)
- Cui, X., Chen, W., Zhou, H., Gong, Y., Zhu, B., Lv, X., Guo, H., Duan, J., Zhou, J., Marcon, E., & Ma, H. (2021). Pulmonary Edema in COVID-19 Patients: Mechanisms and Treatment Potential. *Frontiers in pharmacology*, 12, 664349. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.664349>
- De Vito, A., Geremia, N., Fiore, V., Princic, E., Babudieri, S., & Madeddu, G. (2020). Clinical features, laboratory findings and predictors of death in hospitalized patients with COVID-19 in Sardinia, Italy. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 24(14), 7861-7868. https://doi:10.26355/eurrev_202007_22291
- Deng, F., Zhang, L., Lyu, L., Lu, Z., Gao, D., Ma, X., Guo, Y., Wang, R., Gong, S., & Jiang, Wei. (2021). Increased levels of ferritin on admission predicts intensive care unit mortality in patients with COVID-19. *Médica Clínica*, 156(7), 324–331. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/fr/covidwho-1164195> (Acceso junio 2022).
- Dolci, A., Robbiano, C., Aloisio, E., Chibireva, M., Serafini, L., Falvella, F., Pasqualetti, S., & Panteghini, M. (2021). Searching for a role of procalcitonin determination in COVID-19: a study on a selected cohort of hospitalized patients. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 23, 59(2), 433–40. <https://doi:10.1515/cclm-2020-1361>
- Dong, X., Sun, L., & Li, Y. (2020). Prognostic value of lactate dehydrogenase for in-hospital mortality in severe and critically ill patients with COVID-19. *International Journal of Medical Sciences*, 17, 2225–2231. <https://doi.org/10.7150/ijms.47604>
- Dong, Y. M., Sun, J., Li, Y. X., Chen, Q., Liu, Q. Q., Sun, Z., Pang, R., Chen, F., Xu, B. Y., Manyande, A., Clark, T. G., Li, J. P., Orhan, I. E., Tian, Y. K., Wang, T., Wu, W., & Ye, D. W. (2021). Development and Validation of a Nomogram for Assessing Survival in Patients With COVID-19 Pneumonia. *Clinical infectious diseases*, 72(4), 652–660. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa963>
- Du, H., Liang, L., Yang, C., Wang, W., Cao, T., Li, M., Guo, G., Du, J., Zheng, C., Zhu, Q., Hu, M., Li, X., Peng, P., & Shi, H. (2020). Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study. *European Respiratory Journal*, 55(5), 2000524. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00524-2020>
- Fei, Z., Ting, Y., Ronghui, D., Guohui, F., Ying, L., Zhibo, L., Jie, X., Yeming, W., Bin, S., Xiaoying, G., Lulu, G., Yuan, W., Hui, L., Xudong, W., Jiuyang, X., Shengjin, T., Yi, Z., Hua, C., & Bin, C. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*, 395(10229), 1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- Gao, Y.D., Ding, M., Dong, X., Zhang, J.J., Kursat, A., Azkur D., Gan, H., Sun, Y.L., Fu, W., Li, W., Liang, H.L., Cao, Y.Y., Yan, Q., Cao, C., Gao, H.Y., Brügggen, M.C., van de Veen, W., Sokolowska, M., Akdis, M., & Akdis, C.A. (2021). Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy*, 76(2), 428-455. <https://doi:10.1111/all.14657>
- Garza, J. G. (2021). Marcadores bioquímicos asociados a enfermedad moderada grave en pacientes con COVID 19 y su desenlace. Disponible en: <https://cdigital.uv.mx/bitstream/handle/1944/52338/GarzaMartinezJuan.pdf?sequence=1> (Acceso junio 2022).
- González, V. (2022). Marcadores bioquímicos como predictores de mal pronóstico en pacientes diagnosticados con COVID-19. Disponible en: <https://repositorio.uchile.cl/handle/2250/188488> (Acceso junio 2022).

- Guan, W.J., Ni, Z.Y., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., Liu, L., Shan, H., Lei, C., Hui, D., Du, B., Li, L., et al. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England Journal of Medicine*, 382, 1708-1720. <https://doi:10.1056/NEJMoa2002032>
- Guzik, T. J., Mohiddin, S. A., Dimarco, A., Patel, V., Savvatis, K., Marelli-Berg, F. M., Madhur, M. S., Tomaszewski, M., Maffia, P., D'Acquisto, F., Nicklin, S. A., Marian, A. J., Nosalski, R., Murray, E. C., Guzik, B., Berry, C., Touyz, R. M., Kreutz, R., Wang, D. W., Bhella, D., & McInnes, I. B. (2020). COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovascular research*, 116(10), 1666–1687. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa106>
- Han, X., & Ye, Q. (2021). Kidney involvement in COVID-19 and its treatments. *Journal of medical virology*, 93(3), 1387–1395. <https://doi.org/10.1002/jmv.26653>
- Helms, J., Tacquard, C., François, S., Leonard-Lorant, I., Ohana, M., Delabranche, X., Merdji, H., Clere-Jehl, R., Schenck, M., Fagot, F., Fafi-Kremer, S., Castelain, V., Schneider, F., Grunebaum, L., Anglés-Cano, E., Sattler, L., Mertes, P.M., Meziani, F., & CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis). (2020). High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.*, 46(6), 1089-1098. <https://doi:10.1007/s00134-020-06062-x>
- Herold, T., Jurinovic, V., Arnreich, C., Lipworth, B., Hellmuth, J., von Bergwelt-Baildon, M., Klein, M., & Weinberger, T. (2020). Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 146(1), 128-136.e4. <https://doi:10.1016/j.jaci.2020.05.008>
- Herrera, C., Lage, A., Betancourt, J., Barreto, E., Sánchez, L., & Hernández, L. (2022). La edad como variable asociada a la gravedad en pacientes con la COVID-19. *Revista Cubana de Medicina Militar*, 51(1), e02201766. Disponible en: <http://www.revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/1766/1201> (Acceso junio 2022).
- Hu, R., Han, C., Pei, S., Yin, M., & Chen, X. (2020). Procalcitonin levels in COVID-19 patients. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 56(2), 106051. <https://doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106051>
- Jaillon, S., Berthenet, K., & Garlanda, C. (2019). Sexual dimorphism in innate immunity. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 56(3), 308-321. <https://doi:10.1007/s12016-017-8648-x>
- Kermali, M., Khalsa, R., Pillai, K., Ismail, Z., & Harky, A. (2020). The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19. A systematic review. *Life Science*, 254, 117788. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117788>
- Khemasuwan, D., Sorensen, J. S., & Colt, H. G. (2020). Artificial intelligence in pulmonary medicine: computer vision, predictive model and COVID-19. *European respiratory review*, 29(157), 200181. <https://doi.org/10.1183/16000617.0181-2020>
- Kumar M.P., Mishra, S., Jha, D.K., Shukla, J., Choudhury, A., Mohindra, R., Mandavdhare, H.S., Dutta, U., & Sharma, V. (2020). Coronavirus disease (COVID-19) and the liver: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Hepatology International*, 14(5), 711-722. <https://doi:10.1007/s12072-020-10071-9>
- Letelier, P., Encina, N., Morales, P., Riffo, A., Silva, H., Riquelme, I., & Guzmán, N. (2021). Role of biochemical markers in the monitoring of COVID-19 patients. *Journal of Medical Biochemistry*, 40 (2), 115–28. <https://doi:10.5937/jomb0-29341>
- Li, L., Huang, T., Wang, Y., Wang, Z., Liang, Y., Huang, T., Zhang, H., Sun, W., & Wang, Y. (2020). COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *Journal of Medical Virology*, 92(6), 577-583. <https://doi:10.1002/jmv.25757>
- Liang, W., Liang, H., Ou, L., Chen, B., Chen, A., Li, C., Chen, B., Chen, A., Li, C., Li, Y., Guan, W., Sang, L., Lu, J., Xu, Y., Chen, G., Guo, H., Guo, J., Chen, Z., Zhao, Y., Li, S., Zhang, N., Zhong, N., & He, J. (2020). Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA Internal Medicine*, 180(8), 1081-1089. <https://doi:10.1001/jamainternmed.2020.2033>
- Lighter, J., Phillips, M., Hochman, S., Sterling, S., Johnson, D., Francois, F., & Stachel, A. (2020). Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for COVID-19 hospital admission. *Clinical Infectious Diseases*, 71(15), 896-897. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa415>
- Lippi, G., & Plebani M. (2020). Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 58, 1131–1134. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0198>
- Liu, J., Liu, Y., Xiang, P., Pu, L., Xiong, H., Li, C., Zhang, M., Tan, J., Xu, Y., Song, R., Song, M., Wang, L., Zhang, W., Han, B., Yang, L., Wang, X., Zhou, G., Zhang, T., Li, B., Wang, Y., Chen, Z., & Wang, X. (2020). Neutrophil-to-Lymphocyte ratio predicts severe illness patients with 2019 novel coronavirus in the early stage. *Journal of Translational Medicine*, 18(1), 206. <https://doi:10.1186/s12967-020-02374-0>

- Llanos, F., Muñoz, W., Muñoz, N., Saavedra, G., Sifuentes, F., Somocurcio, D., Escobar, R., Farro, A., Bravo, I., & Salas, J. (2021). Evaluación de comorbilidades y pronóstico de la neumonía por COVID-19: revisión de la literatura. *Horizonte Médico*, 21(3), e1227. <https://dx.doi.org/10.24265/horizmed.2021.v21n3.15>
- Luks, A. M., & Swenson, E. R. (2020). COVID-19 Lung Injury and High-Altitude Pulmonary Edema. A False Equation with Dangerous Implications. *Annals of the American Thoracic Society*, 17(8), 918–921. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202004-327CME>
- Mardani, R., Ahmadi, A., Zali, F., Gholami, A., Mousavi, S., Kaghazian, H., Kaviani, M., & Ahmadi, N. (2020). Laboratory Parameters in Detection of COVID-19 Patients with Positive RT-PCR; a Diagnostic Accuracy Study. *Archives of Academic Emergency Medicine*, 8(1), e43. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32259132/> (Acceso junio 2022).
- Marín, I, Vega, J., Carrillo, H., Veramendi-Schult, I., Zavaleta, R., Vásquez, L., Gonzáles-Soler, Z., Agurto, H.S., Tarrillo-Purisaca, J., Garavito-Rentería, J., & Lozano-Miranda, A. (2021). Alteration in liver function tests among patients hospitalized for COVID-19: a multicentric study in Peru. *Revista de Gastroenterología del Perú*, 41(2), 86-93. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34724689/> (Acceso junio 2022).
- Martínez, M., Juárez, K., Castillo, J., & Vázquez, S. (2022). COVID-19: Revisión de la evidencia científica sobre sus manifestaciones clínicas, diagnóstico, tratamiento y prevención COVID-19. *Revista Médica de la Universidad Autónoma de Sinaloa*, 12(3). Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Jose-Castillo-Perez/publication/363746796_COVID-19_Revisión_de_la_evidencia_científica_sobre_sus_manifestaciones_clínicas_diagnóstico_tratamiento_y_preve_ncion/links/634b60ef76e39959d6c61fdb/COVID-19-Revisión-de-la-evidencia-científica-sobre-sus-manifestaciones-clínicas-diagnóstico-tratamiento-y-prevención.pdf (Acceso junio 2022).
- Martos, F., Luque, J., Jiménez, N., Mora, E., Asencio, C., García, J., Navarro, F., & Núñez, M. (2020). Comorbidity and prognostic factors on admission in a COVID-19 cohort of a general hospital. *Revista Clínica Española*, 221(9), 529-535. <https://doi:10.1016/j.rceng.2020.05.010>
- McGettrick, M., MacLellan, A., McCaughey, P., Bagot, C., Brewis, M. J., Lang, N. N., Johnson, M. K., & Church, A. C. (2021). Pulmonary thromboembolism in hospitalised patients with COVID-19: a retrospective national study of patients managed in critical care and ward environments in Scotland. *BMJ open*, 11(8), e050281. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-050281>
- Melo, A., Milby, K., Caparroz, A., Pinto, A., Santos, R., Rocha, A., Ferreira, G., Souza, V. Valadares, L. Vieira, R., Pileggi, G., & Trevisani, V. (2021). Biomarkers of cytokine storm as red flags for severe and fatal COVID-19 cases: A living systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 16(6), e0253894. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253894>
- Mendizabal, M., Piñero, F., Ridruejo, E., Anders, M., Silveyra, M.D., Torre, A, Montes, P., Urzúa, A., Pages, J., Toro, L.G., Díaz, J., González, E., Miranda-Zazueta, G., Peralta, M., Gutiérrez, I., Michelato, D., Venturelli, M.G., Varón, A., Vera-Pozo, E., Tagle, M., García, M., Tassara, A., Brutti, J., Ruiz, S., Bustios, C., Escajadillo, N., Macias, Y., Higuera, F., Gómez, A.J., Domínguez, A., Castillo-Barradas, M., Contreras, F., Scarpin, A., Schinoni, M.I., Toledo, C., Giralda, M., Mainardi, V., Sánchez, A., Bessone, F., Rubinstei,n F., & Silva, M.O. (2021). Prospective Latin American cohort evaluating outcomes of patients with COVID-19 and abnormal liver tests on admission. *Annals of Hepatology*, 21, 100298. <https://doi:10.1016/j.aohep.2020.100298>
- OMS, Organización Mundial de la Salud. (2022). Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (Acceso junio 2022).
- Onder, G., Rezza, G., & Brusaferro, S. (2020). Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*, 323(18), 1775-1776. <https://doi:10.1001/jama.2020.4683>
- OPS, Organización Panamericana de la Salud. (2021). Síntesis de evidencia y recomendaciones: Guía para el cuidado de pacientes adultos críticos con COVID-19 en las Américas. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 45, 1,16. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2021.12>
- Parra, V., Flórez, C., & Romero, C. (2020). Inducción de “tormenta de citocinas” en pacientes con SARS-CoV-2 y desarrollo de COVID-19. ¿Tiene el tracto gastrointestinal alguna relación en la gravedad?. *Revista colombiana de Gastroenterología*, 35(supl. 1), 21-29. <https://doi.org/10.22516/25007440.539>
- Pascual, N. F., Monge, I., Granero, I., Figuerola, A., Ramasco, F., von Wernitz, A., Arrabal, F. M., & Sanz, M. A. (2020). Potenciales biomarcadores predictores de mortalidad en pacientes COVID-19 en el servicio de urgencias. *Revista Española de Quimioterapia*, 33(4). <https://doi:10.37201/req/060.2020>
- Paterson, R. W., Brown, R. L., Benjamin, L., Nortley, R., Wiethoff, S., Bharucha, T., Jayaseelan, D. L., Kumar, G., Raftopoulos, R. E., Zambreanu, L., Vivekanandam, V., Khoo, A., Geraldles, R., Chinthapalli, K., Boyd, E., Tuzlali,

- H., Price, G., Christofi, G., Morrow, J., McNamara, P., & Zandi, M. S. (2020). The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain: a journal of neurology*, 143(10), 3104–3120. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa240>
- Patone, M., Mei, X. W., Handunnetthi, L., Dixon, S., Zaccardi, F., Shankar-Hari, M., Watkinson, P., Khunti, K., Harnden, A., Coupland, C. A. C., Channon, K. M., Mills, N. L., Sheikh, A., & Hippisley-Cox, J. (2022). Risks of myocarditis, pericarditis, and cardiac arrhythmias associated with COVID-19 vaccination or SARS-CoV-2 infection. *Nature medicine*, 28(2), 410–422. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01630-0>
- Peiris, S., Mesa, H., Aysola, A., Manivel, J., Toledo, J., Borges-Sa, M., Aldighieri, S., & Reveiz, L. (2021). Pathological findings in organs and tissues of patients with COVID-19: A systematic review. *PloS one*, 16(4), e0250708. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250708>
- Peñaloza, C. (2022). COVID-19 y su relación con alteración de parámetros bioquímicos en adultos. Disponible en: <http://editorialalema.org/index.php/pentaciencias/article/view/249> (Acceso junio 2022).
- Picón, Y. (2021). Manifestaciones hepáticas de COVID-19. Disponible en: <https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/235973> (Acceso junio 2022).
- Pincay, N., & Vera, K. (2022). Utilidad de los parámetros de coagulación y el efecto trombótico en pacientes con COVID-19. *Revista Científica Arbitrada Multidisciplinaria pentaciencias*, 4(4), 235-250. Disponible en: <http://www.editorialalema.org/index.php/pentaciencias/article/view/241> (Acceso junio 2022).
- Poggiali, E., Zaino, D., Immovilli, P., Rovero, L., Losi, G., Dacrema, A., Nuccetelli, M., Vadacca, G. B., Guidetti, D., Vercelli, A., Magnacavallo, A., Bernardini, S., & Terracciano, C. (2020). Lactate dehydrogenase and C-reactive protein as predictors of respiratory failure in COVID-19 patients. *Clínica Chimica Acta*, 509, 135–138. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.06.012>
- Quishpe, J. (2021). Relación de la gravedad del Covid-19 con la tormenta de citoquinas por medio de marcadores bioquímicos 2021. Disponible en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/25107> (Acceso junio 2022).
- Ramos, M., Cuaresma, E., Cayo, J., & Monasterio, D. (2022). Asociación de biomarcadores y severidad de COVID-19: estudio transversal. *Medwave*, e002548-e002548. <https://doi:10.5867/medwave.2022.06.002548>
- Robles, A.J. (2021). Linfopenia como predictor de severidad en enfermedad causada por SARS-COV-2. Disponible en: <https://repositorio.upao.edu.pe/handle/20.500.12759/7246> (Acceso junio 2022).
- Sadeghi, S., Nasirian, M., Keivany, E., Nasri, P., & Mirenayat, M. S. (2021). The demographic, clinical, and medical manifestations of pulmonary thromboembolism development in COVID-19. *Blood research*, 56(4), 293–300. <https://doi.org/10.5045/br.2021.2021131>
- Sáenz, J., Sierra, M., & García, J. (2020). Predictores de mortalidad en pacientes con COVID-19. *Archivos de medicina*, 16(2), 6. Disponible en: <https://www.archivosdemedicina.com/medicina-de-familia/predictores-se-mortalidad-en-pacientes-con-covid19.pdf> (Acceso junio 2022).
- Salazar, M., Barochiner, J., Espeche, W., & Ennis, I. (2020). COVID-19, hipertensión y enfermedad cardiovascular. *Hipertensión y Riesgo Vascular*, 37 (4), 176-180. <https://doi.org/10.1016/j.hipert.2020.06.003>
- Samrah, S., Al-Mistarehi, A., Ibnian, A., Raffee, L., Momany, S., Al-Ali, M., Hayajneh, W., Yusef, D., Awad, S., & Khassawneh, B. (2020). COVID-19 outbreak in Jordan: Epidemiological features, clinical characteristics, and laboratory findings. *Annals of Medicine and Surgery*, 57, 103-108. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2020.07.020>
- Tang, N., Dengju, L., Xiong, W., & Ziyong, S. (2020). Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.*, 18 (4). <https://doi:10.1111/jth.14768>
- Tobler, D. L., Pruzansky, A. J., Naderi, S., Ambrosy, A. P., & Slade, J. J. (2022). Long-Term Cardiovascular Effects of COVID-19: Emerging Data Relevant to the Cardiovascular Clinician. *Current atherosclerosis reports*, 24(7), 563–570. <https://doi.org/10.1007/s11883-022-01032-8>
- Vaquero, L., Sánchez, E., Escobar, D., Arribas, P., González, R., González, J., & Sánchez, M. (2021). Proteína C reactiva y escala SOFA: una simple escala como factor predictivo temprano de la necesidad de cuidados críticos en los pacientes con neumonía causada por COVID-19 en España. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*, 68(9), 513-522. <https://doi.org/10.1016/j.redar.2020.11.014>
- Velasco-Rodríguez, D., Alonso-Dominguez, J. M., Vidal Laso, R., Lainez-González, D., García-Raso, A., Martín-Herrero, S., Herrero, A., Martínez Alfonso, I., Serrano-López, J., Jiménez-Barral, E., Nistal, S., Pérez Márquez, M., Askari, E., Castillo Álvarez, J., Núñez, A., Jiménez Rodríguez, Á., Heili-Frades, S., Pérez-Calvo, C., Górgolas, M., Barba, R., ... Llamas-Sillero, P. (2021). Development and validation of a predictive model of in-hospital mortality in COVID-19 patients. *PloS one*, 16(3), e0247676. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247676>

- Yıldırım, F., Yıldız Gülhan, P., & Şimşek, M. (2021). COVID-19 related acute respiratory distress syndrome: Pathological, radiological and clinical concordance. COVID-19 ilişkili akut solunum sıkıntısı sendromu: Patolojik, radyolojik ve klinik durum. *Tuberkuloz ve toraks*, 69(3), 360–368. <https://doi.org/10.5578/tt.20219708>
- Yongzhi, X. (2021). COVID-19-associated cytokine storm syndrome and diagnostic principles: an old and new Issue. *Emerging Microbes & Infections*, 10(1), 266-276. <https://doi.org/10.1080/22221751.2021.1884503>
- Zeng, F., Huang, Y., Guo, Y., Yin, M., Chen, X., Xiao, L., & Deng, G. (2020). Association of inflammatory markers with the severity of COVID-19: A meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*, 9, 467–474. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.055>
- Zhang, J.J., Cao, Y.Y., Tan, G., Dong, X., Wang, B.C., Lin, J., Yan, Y.Q., Liu, G.H., Akdis, M., Akdis, C.A., & Gao, Y.D. (2021). Clinical, radiological, and laboratory characteristics and risk factors for severity and mortality of 289 hospitalized COVID-19 patients. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 76(2), 533–550. <https://doi.org/10.1111/all.14496>
- Zhao, Q., Meng, M., Kumar, R., Wu, Y., Huang, J., Deng, Y., Weng, Z., & Yang, L. (2020). Lymphopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A systemic review and meta analysis. *International Journal of Infectious Diseases*, 96, 131-135. <https://doi:10.1016/j.ijid.2020.04.086>