

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE MEDICINA
POSGRADO DE ESPECIALIDADES MEDICAS



Título del trabajo

Aplicabilidad del score CALL, proteína «C» reactiva, dímero «D» en la progresión clínica en COVID-19.

Informe final de tesis de grado presentado por

Bedor García, Alexandra Elizabeth
Sandoval Hernández, Josué Amadeo

Para optar al Título de Especialista en

Medicina Interna

Asesor metodológico

Dr. Víctor David Franco

Dra. Ianyra Elizabeth Abrego Martínez

SAN SALVADOR, EL SALVADOR, NOVIEMBRE 2022.

INDICE DE CONTENIDO

Resumen.....	3
Introducción.....	5
Objetivos.....	6
Marco Teórico.....	7
Hipótesis Nula.....	12
Hipótesis Alternativa.....	12
Métodos.....	13
Universo.....	13
Selección y Tamaño de muestra.....	13
Criterios de Inclusión.....	13
Criterios de exclusión.....	13
Diseño General de Investigación.....	14
Descripción y Operativización de Variables.....	14
Descripción de Técnicas de Procedimientos.....	16
Instrumentos Utilizados.....	17
Procedimientos para garantizar los aspectos éticos.....	17
Resultados.....	18
Discusión.....	22
Conclusiones.....	24
Recomendaciones.....	25
Referencias Bibliográficas.....	26
Anexos.....	28

RESUMEN

La pandemia por COVID19 ha sido un punto de inflexión que obligó a la humanidad a desarrollar rápidamente métodos de estratificación de severidad de los pacientes para realizar una evaluación precisa y fidedigna ante la gran cantidad de pacientes sospechosos de padecer COVID 19 que abarrotaban las emergencias. Ante esta situación, se desarrollaron algunos scores como el CALL (Comorbidity – Age – Lymphocyte – LDH) para la estratificación de la progresión de la severidad de la infección pulmonar aguda por COVID-19. Todos juntos suman puntos en un score que clasifica al paciente bajo riesgo de progresión menos del 10%, riesgo intermedio de progresión 10%-40% y alto riesgo de progresión de mayor del 50%.

Este estudio investigó la utilidad de este score para establecer un pronóstico para nuestra población de pacientes ingresados en los servicios de Medicina Interna y otras áreas destinadas para el manejo de pacientes con COVID-19, además se incluyó para el mismo fin otros marcadores como los niveles de la proteína «C» reactiva y el Dímero «D» y de manera particular ciertas enfermedades crónicas muy frecuentes en nuestra población como la diabetes, obesidad, hipertensión arterial, enfermedades pulmonares y renales crónicas y condiciones de la evolución clínica y tratamiento.

El objetivo del presente estudio es demostrar la aplicabilidad del Score CALL en la evolución clínica de los pacientes infectados por COVID-19, específicamente como una herramienta de valoración de mortalidad junto otras variables de laboratorio como el Dímero «D» y la proteína «C» reactiva y comorbilidades identificadas que pueden orientar sobre la progresión clínica, para ello se hizo una revisión de expedientes y registros médicos que lleva el servicios del hospital de donde se extrajo la información. Para establecer la existencia de diferencias con suficiente robustez estadística se emplearon pruebas de Chi² y se definió para ello un valor de «p» < 0,05 para establecer la probabilidad de que ocurriera una progresión hasta un desenlace fatal.

Al analizar los datos de 93 expedientes que cumplieran con los criterios de inclusión, se evidenció un predominio del sexo masculino en los pacientes estudiados, además de un mayor número de paciente mayores de 60 años. Como característica epidemiológica se evidenció un predominio en las comorbilidades cardiovasculares seguida de la endocrinológicas. Se evidenció que los pacientes que presentaban niveles de LDH mayores de 500 U/l presentaron mayor mortalidad.

En cuanto a los niveles de Dímero D se evidenció que aquellos pacientes que presentaron niveles bajos, tuvieron mayores tasas de altas con respecto a aquellos que presentaron niveles altos, los cuales presentaron altas tasas de mortalidad. Sin embargo, en el caso de PCR no se evidenció mayor diferencia entre ambos grupos ya que en ambos se evidenciaron niveles altos de PCR sobre el límite basal del estudio.

No existió mucha diferencia entre los grupos de fallecidos versus los pacientes dado de alta en el caso de la escala CALL ya que en ambos grupos tanto para niveles bajos, intermedios y altos de riesgo; ya que los porcentajes fueron muy similares. Por lo tanto, es difícil establecer una relación directa entre el nivel de riesgo y la probabilidad de fallecer o de ser dado de alta.

INTRODUCCIÓN

Un grupo de casos de neumonía de origen desconocido se informó por primera vez en diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan, Hubei, China. Esta enfermedad conocida como neumonía por coronavirus 2019 (COVID-19), se propagó rápidamente desde Wuhan a todos los países del mundo.

El 30 de enero de 2020, la OMS declaró el brote de COVID-19 como emergencia de salud pública de importancia internacional, y luego como pandemia mundial el 11 de marzo de 2020⁽¹⁾. Hasta la fecha sabemos que es una enfermedad devastadora, que afectó a millones de personas alrededor del mundo dejando un saldo mortal en todas las partes del mundo y nuestro país no fue la excepción, definir la progresión a muerte de estos pacientes afectados era de suma importancia para planificar y optimizar una atención sanitaria adecuada y ajustar el tratamiento.

Los factores que demostraron que pueden contribuir a un desenlace fatal incluyen la edad, presencia de enfermedades subyacentes, infecciones secundarias y valores alterados de indicadores inflamatorios en la sangre, como Proteína «C» reactiva y dímero «D». Es por eso que se tomaron en cuenta estos marcadores para poder determinar su utilidad en nuestra población para señalar que tanto pueden modificar la progresión de los pacientes con COVID-19 que consultaron en el Hospital General del Instituto Salvadoreño del Seguro Social (ISSS). se realizó una revisión de expedientes clínicos a los que se pasó un instrumento que incluya tanto la escala CALL como los otros marcadores descritos, se realizó una correlación y se buscó determinar si eran aplicables o no a nuestra población como herramienta para valorar el riesgo de progresión y por lo tanto orientar tanto la atención sanitaria como el manejo.

OBJETIVOS

Objetivo General:

Determinar la aplicabilidad del Score CALL, y los valores de PCR y Dímero D para valorar la progresión clínica de los pacientes infectados con COVID-19.

Objetivos Específicos:

1. Describir las características clínico-epidemiológicas y de laboratorio de los pacientes infectados por COVID-19.
2. Establecer la progresión a muerte de pacientes infectados con COVID 19 en base a la escala CALL COVID, PCR y Dímero D.

MARCO TEÓRICO

La enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19) es un síndrome clínico causado por un nuevo coronavirus llamado síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), el cual apareció en Wuhan, China en diciembre de 2019 y posteriormente se esparció rápidamente por todo el mundo, siendo declarado pandemia el 11 de marzo de 2020 por la OMS ^(2,3).

Los coronavirus se pueden diferenciar en 4 géneros: *alfa*, *beta*, *delta* y *gamma*, de los cuales hasta el momento se sabe que los coronavirus de tipo *alfa* y *beta* infectan a los humanos, provocando enfermedades que van desde el resfriado común hasta afecciones más graves, como el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) y el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV), que causó miles de muertes en 2002. Cuatro de los HCoV (HCoV 229E, NL63, OC43 y HKU1) son endémicos en todo el mundo y representan del 10 al 30% de las infecciones del tracto respiratorio superior en adultos⁽⁴⁾. Estructuralmente los coronavirus son virus esféricos o pleomórficos, cuyo diámetro varía de 80-120 nm.

Transmisión^(5,6)

La primera indicación de la fuente del SARS-CoV fue la detección del virus en civetas de palma enmascaradas y un mapache japonés y la detección de anticuerpos contra el virus en tejones hurón chinos en un mercado de animales vivos en Shenzhen, China. Sin embargo, estos animales eran solo huéspedes incidentales, ya que no hubo evidencia de la circulación de virus similares al SARS-CoV en civetas de palma en la naturaleza o en instalaciones de cría. Más bien, los murciélagos son el reservorio de una amplia variedad de coronavirus, incluidos los similares al SARS-CoV y virus similares a MERS-CoV.

La transmisión de persona a persona del SARS-CoV y MERS-CoV ocurre principalmente a través de transmisión nosocomial; 43,5-100% de los casos de MERS en individuos los brotes estaban vinculados a hospitales, y muy similares Se hicieron observaciones para algunos de los grupos de SARS. Ocurrió transmisión entre miembros de la familia en solo el 13-21% de los casos de MERS y el 22-39% de los SARS casos. La transmisión de MERS-CoV entre pacientes fue la vía de

infección más común (62-79% de los casos), mientras que para el SARS-CoV, la infección de los trabajadores sanitarios por pacientes infectados fue muy frecuente (33-42%). El predominio de la transmisión nosocomial es probablemente debido al hecho de que la diseminación sustancial del virus ocurre solo después del inicio de los síntomas, cuando la mayoría de los pacientes ya están buscando atención médica. Un análisis de las superficies hospitalarias después del tratamiento de pacientes con MERS mostró la presencia ubicua de ARN viral en el medio ambiente durante varios días después de que los pacientes dejaron de dar positivo. Además, muchos pacientes con SARS o MERS se infectaron a través de super propagadores. La afinidad de unión del SARS-CoV-2 al receptor ACE2 es de 10 a 20 veces mayor en comparación con el SARS-CoV-1. Se ha encontrado que los virus más patógenos contienen un sitio de escisión similar a la furina en la proteína S, que no está presente en el SARS-CoV-1 pero sí en el SARS-CoV-2; este proceso requiere serinas proteasas celulares (TMPRSS2), que permiten la escisión de la proteína S, regulando todo el mecanismo y mejorando así la fusión viral con las membranas de las células huésped¹³. La proteína S posee así dos subunidades funcionales S1 (N-terminal) y S2 (C-terminal) mencionadas anteriormente; la primera media la unión del virus a la membrana de la célula huésped reconociendo un receptor en la célula afín, mientras que el segundo favorece la fusión de las 2 membranas celulares, y está implicada en la entrada viral.

Cuadro Clínico

Un estudio detallado de los primeros 99 pacientes atendidos en el Hospital Wuhan Jinyintan, que se llevó a cabo del 1 al 20 de enero de 2020, arrojó que de los 99 pacientes con neumonía 2019-nCoV, el 49% tenían antecedentes de exposición al mercado de mariscos de Huanan y el 51% tenían enfermedades crónicas⁽⁷⁾. La edad promedio de estos pacientes fue de 55,5 años, incluidos 67 hombres y 32 mujeres, y el período de incubación del virus se estimó en entre 7 y 14 días⁽⁸⁾. Los síntomas comunes del SARS incluían fiebre, tos, disnea y ocasionalmente diarrea acuosa^(9,10).

Según meta análisis los principales síntomas clínicos de los pacientes con COVID-19 fueron fiebre (88,5%), tos (68,6%), mialgia o fatiga (35,8%), expectoración (28,2%), disnea (21,9%). Además de los síntomas respiratorios comunes, los síntomas de dolor de cabeza o mareos (12,1%) diarrea (4,8%), náuseas y vómitos (3,9%) también fueron evidentes en algunos pacientes ⁽¹¹⁾.

Pruebas clínicas diagnósticas^(12,13)

Entre las principales prioridades para facilitar las intervenciones de salud pública en los pacientes se encuentra el diagnóstico de laboratorio. En el caso de una infección respiratoria aguda, la RT-PCR se utiliza comúnmente para identificar virus causales de secreciones respiratorias. La prueba para la detección de la secuencia del gen de la envoltura viral ha sido implementada eficazmente por 35 laboratorios, sin embargo, el algoritmo diagnóstico emplea otras secuencias del genoma viral para confirmar positividad para 2019-nCoV al detectar secuencias del gen de la ARN polimerasa viral y la Nucleoproteína.

Otras muestras a recolectar son:

- a) Extracción de ARN de muestras clínicas con el sistema MagNA Pure 96.
- b) Material respiratorio (nasofaríngeo e hisopo orofaríngeo en pacientes ambulatorios y esputo [si se presenta] y/o aspirado endotraqueal o lavado bronco alveolar en pacientes con enfermedad respiratoria severa).
- c) Suero para pruebas serológicas, muestra aguda y muestra convaleciente (adicional a materiales respiratorios).

Datos clínicos y de laboratorio con valor pronóstico^(14,15)

Varios parámetros de laboratorio podrían asociarse con la gravedad y la mortalidad de la infección por COVID-19 y deben examinarse y medirse continuamente durante la progresión de la pandemia. Estos parámetros incluyeron recuento de leucocitos, linfocitos, recuento de plaquetas, tiempo de protrombina, dímero D y fibrinógeno. La estimación de otros biomarcadores inflamatorios como la PCR y la procalcitonina podría ser útil para monitorizar la gravedad de la enfermedad⁽⁹⁾.

Además, los predictores de un desenlace fatal en COVID- 19 casos incluyeron la edad, la presencia de enfermedades subyacentes, la presencia de infección secundaria y elevada indicadores inflamatorios en la sangre. Los resultados obtenidos de este estudio también sugieren que COVID-19 la mortalidad podría deberse a una tormenta de citoquinas activada por virus síndrome o miocarditis fulminante⁽⁷⁾.

Hay evidencia suficiente que los factores de riesgo de enfermedad grave de COVID-19 son edad > 60 años, hipertensión, DM y enfermedad coronaria. Los resultados de las pruebas de laboratorio asociadas con enfermedades graves son LDH 250-500 U / L en suero, LDH > 500 U / L y linfopenia, mientras que los resultados de las pruebas asociadas con la mortalidad son recuento de células CD3 + CD8 + \leq 75 células / μ l, AKI estadios 2 y 3 , proteinuria \geq 1 +, hematuria \geq 1 +, dímero D > 1 mg / L, pico de creatinina sérica > 13,26 μ mol / L^(16,17).

Los pacientes con enfermedad grave y mortal tenían un recuento de glóbulos blancos (GB) significativamente mayor y una disminución de linfocitos y plaquetas en comparación con los supervivientes y la enfermedad no grave⁽¹⁸⁾. Los pacientes con enfermedad grave tuvieron solo un aumento leve en el recuento de GB (DMP: $0,41 \times 10^9$ / L), mientras que los pacientes que murieron tuvieron un aumento clínicamente más significativo en este parámetro (DMP: $4,15 \times 10^9$ / L). Las interleucinas 6 (IL-6) y 10 (IL-10) y la ferritina sérica fueron fuertes discriminadores de la enfermedad grave⁽¹⁹⁾.

Los niveles de Dímero D se asocian significativamente con el riesgo de mortalidad en pacientes con COVID-19. La integración temprana de la prueba de Dímero D puede ser útil para mejorar la estratificación del riesgo y el manejo de los pacientes con COVID-19. La DME en los niveles de dímero D entre los no supervivientes y los supervivientes fue de 3,59 g / L (IC del 95%: 2,79-4,40 g / L), y la puntuación Z para el efecto general fue de 8,74 (P <0,00001), con una alta heterogeneidad entre los estudios (I² = 95%)⁽¹⁾.

Escala o score CALL (*Comorbidity – Age – Lymphocyte – LDH*)

El número rápidamente creciente de nuevos casos de COVID-19 a diario en todo el mundo ha supuesto una gran carga para los recursos médicos en países con grandes brotes, por lo que Dong Ji y colaboradores desarrollaron una herramienta llamada CALL Score para ayudar a predecir el pronóstico de los pacientes con COVID-19 y de esta manera tener una idea en la progresión de estos pacientes y orientar el manejo de dichos pacientes. Después de excluir a los pacientes que presentaban síndrome COVID-19 grave y mediante el uso de registros de datos de 208 pacientes que padecían COVID-19, con una edad media \pm desviación estándar [DE] $44,0 \pm 16,3$ años, los autores obtuvieron y validaron una nueva puntuación, denominada CALL, basado en 4 variables (C = comorbilidad, A = edad, L = recuento de linfocitos, L = lactato deshidrogenasa [LDH]) con el objetivo de predecir la progresión hacia el deterioro clínico.

La puntuación de la escala CALL oscila entre 4 (ausencia de comorbilidad, edad menor de 60 años, recuento de linfocitos superior a $1,0 \times 10^9$ / L, LDH menor de 250 U / L) a 13 (presencia de comorbilidad, edad mayor de 60 años, recuento de linfocitos menor de 1.0×10^9 / L, LDH mayor de 500 U / L)⁽²⁰⁾. El poder predictivo de la puntuación CALL para predecir la progresión a severo COVID-19 fue bajo con un AUC de 0,622 (IC del 95%: 0,533 – 0,688). En cambio, el poder predictivo de la puntuación CALL como pronosticador de la mortalidad intrahospitalaria fue buena (AUC 0,768, IC del 95%: .705 – .823). En conclusión, la puntuación parece ser un buen pronosticador para la mortalidad intrahospitalaria pero no para la progresión a COVID-19 severo⁽²⁰⁾.

HIPOTESIS

Hipótesis nula

La progresión muerte de los pacientes con infección pulmonar aguda por COVID-19 es independientemente a los resultados obtenidos al aplicar la escala CALL, y los valores de la proteína «C» reactiva, dímero «D» y a las condiciones de salud preexistentes en la población de pacientes del ISSS.

Hipótesis alterna

La progresión a muerte de los pacientes con infección pulmonar aguda por COVID-19 será mayor en pacientes con resultados de PCR, Dímero D altos y escala CALL con riesgo Intermedio o alto en la población de pacientes del ISSS.

MÉTODOS

Universo

Pacientes que ingresaron a los servicios de Medicina Interna del Hospital General del ISSS con diagnóstico de COVID-19 comprobado o sospechoso (códigos CIE10 U07.1 y U07.2), en el periodo de marzo a diciembre del 2020 de los cuales se obtuvieron un total de 400 pacientes.

Selección y tamaño de muestra

El muestreo fue no probabilístico de tipo muestra intencional ya que se tomaron en cuenta el total de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, por lo tanto, se obtuvo una muestra de 93 pacientes ya que se excluyeron 90 pacientes que se fueron de traslado a Hospital de San Miguel, 75 pacientes fueron trasladados a Hospital de El Salvador, 60 pacientes no contaban con todos los valores de laboratorio y 82 expedientes que no fueron encontrados.

Criterios de inclusión

1. Pacientes ingresados con el diagnóstico de COVID-19, virus identificado (código CIE10 U07.1) y COVID-19, virus no identificado (código CIE10 U07.2) en los servicios de Medicina Interna del Hospital General del Instituto Salvadoreño del Seguro Social.
2. Pacientes con registros disponibles sobre resultado de exámenes de laboratorio que incluyan Hemograma, PCR, Dímero D, LDH tomados en los primeros cinco días desde el ingreso.
3. Información disponible sobre condiciones de salud preexistentes.

Criterios de exclusión

1. Pacientes que fuera descartado el diagnóstico de COVID-19.
2. Pacientes ingresados fuera de los servicios de Medicina Interna del Hospital General.
3. Que no se cuente con la información necesaria para el análisis planificado.

Diseño general de la investigación

Estudio Descriptivo, Observacional y Transversal en el cual se utilizó información de fuentes secundarias provenientes de registros del servicio y expedientes clínicos de los pacientes ingresados con diagnóstico de COVID-19 confirmado o sospechoso durante el periodo de marzo a diciembre del año 2020 y se examinó la relación entre la enfermedad y una serie de variables como datos de laboratorio en dicha población, en un momento del tiempo y sus resultados; Se trabajó con la totalidad de casos que cumplieron con los criterios de inclusión.

Descripción y operativización de variables

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Indicador	Valor
Edad	Tiempo vivido por una persona expresado en años.	Dato de la edad anotado en el expediente clínico		<60 >60 años
Comorbilidad	La presencia de uno o más trastornos además de la enfermedad o trastorno primario.	Presencia de uno o más trastornos que aumenten la severidad de la enfermedad por COVID-19	-Enf. Cardiovasculares (HTA) -Enf. sistema Respiratorio -Enf. Sistema Endocrino (DM, Obesidad) -Enf. Sistema Nervioso -Enfermedad Renal Crónica -Neoplasias	Sí No
Linfocitos	Leucocito de pequeño tamaño y núcleo redondeado que normalmente está presente en la sangre y en los tejidos linfáticos; la función está estrechamente relacionada con los mecanismos de defensa inmunitarios	Conteo de linfocitos totales que determinen un riesgo de la progresión COVID-19.		>1000- <1000 mm ³ /l

Lactato Deshidrogenasa o LDH	Enzima catalizadora que se encuentra en muchos tejidos del cuerpo, participa en el metabolismo energético anaerobio, reduciendo el piruvato (procedente de la glucólisis) para regenerar el NAD ⁺ , que en presencia de glucosa es el sustrato limitante de la vía glucolítica.	Valor de LDH que se evidencia en expedientes clínicos.		<250 251-500 >500 UI/L
Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Indicador	Valor
Proteína C Reactiva o PCR	Proteína plasmática circulante, que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación (proteína de fase aguda).	Mal pronóstico vs Buen Pronóstico	Datos de PCR que se evidencian en expediente clínico	Buen Pronóstico o Menor 38 mg/l Mal Pronóstico o Igual o mayor 38 mg/l
Dímero D	Producto de degradación de la fibrina que se forma por la acción de la plasmina sobre la fibrina estabilizada por FXIII.	Mal pronóstico vs Buen Pronóstico	Datos de Dímero D que se evidencian en el expediente clínico	Buen Pronóstico o Menor a 480ng/ml Mal Pronóstico o igual o mayor 480ng/ml
SCORE CALL	Score que clasifica el riesgo según parámetros de (Comorbilidades: sin comorbilidades 1 punto, con comorbilidades 4 puntos; Edad: menor o igual a 60 años 1 punto, mayor de 60 años 3 puntos;	Riesgo Bajo (Menor a 10%) Riesgo Intermedio (10-40%)	Comorbilidades, Edad, Linfocitos y LDH	Puntuación 4 – 6 Puntuación 7-9

	Linfocitos: mayor de 1000 1 punto, menor o igual a 1000 3 puntos y LDH: menor o igual a 250 U/L 1 punto, 250-500U/L 2 puntos, mayor de 500U/L 3 puntos)	Riesgo Alto (más del 50%)		Puntuación de 10-13
Condición clínica	Estado o situación (de un paciente o una enfermedad).	Desenlace final del paciente.		Alta Fallecido

Unidad de análisis

Se revisaron los registros de datos clínicos de evolución y laboratorio como hemograma, PCR, Dímero D, LDH, y antecedentes médicos presentes en los expedientes de los pacientes.

Descripción de técnicas y procedimientos

El proceso con el que se obtuvo la información fue por medio de la revisión por parte de los investigadores de expedientes clínicos y registros de evolución del servicio de medicina crítica y otros servicios de medicina Interna (fuentes secundarias), posteriormente se generó una base de datos verificando que toda la información estuviese completa y sea correcta (cumplieran los criterios de inclusión), en caso de incongruencias se consultara a la fuente respectiva para corregir posibles errores de registro o reporte. Una vez la base de datos estuvo lista se aplicaron los paquetes estadísticos respectivos para definir normalidad y frecuencia de los datos además de realizar el cálculo de medidas de tendencia central; Posteriormente para establecer la existencia de diferencias con suficiente robustez estadística se emplearon pruebas de Chi² y se definió para ello un valor de «p» < 0,05 para establecer la probabilidad de que ocurriera una progresión hasta un desenlace fatal. Una vez realizadas la tabulación y cálculos estadísticos a estos datos se realizó un análisis de los datos registrados en los apartados de resultados y discusión.

Instrumentos utilizados

La información se recopiló en el instrumento de recolección de datos diseñado en Microsoft EXCEL por medio de tablas con las características clínicas y epidemiológicas que cada paciente con diagnóstico de COVID-19 confirmado o sospechoso, cotejando con los parámetros de laboratorio y el resultado final (Anexo 1).

Procedimiento para garantizar los aspectos éticos

Los datos se obtuvieron de las fuentes antes mencionadas, se asignó un número correlativo a cada expediente omitiendo los nombres, utilizando solo los números de afiliación para fines de corroboración de los mismos, en ningún momento se mencionarán nombres ni otra información que pueda llevar en la identificación de los pacientes. Los investigadores se comprometen a guardar y custodiar en sus domicilios dicha información y no divulgarla.

RESULTADOS

Se realizó la revisión de 93 expedientes que cumplieran con los criterios de inclusión de los cuales el 78.5% fueron pacientes fallecidos y de los pacientes que fueron dados de alta, el 21.5%.

Tabla 1. Características clínico-epidemiológicas de pacientes con COVID-19.		
Variable	Total de pacientes (Frecuencia)	Porcentaje %
Sexo		
Masculino	71	76.34%
Femenino	22	23.66%
Edad		
<60	39	41.94%
>60	54	58.06%
Comorbilidades		
Enfermedades cardiovasculares	42	45.16%
Enfermedades sistema respiratorio	6	6.45%
Enfermedades sistema endocrino	30	31.25%
Enfermedades sistema nervioso central	2	2.15%
Enfermedades renal crónica	9	9.67%
Neoplasias	6	6.45%
Resultado clínico		
Alta	20	21.50%
Fallecido	73	78.49%

Fuente: Expedientes de Pacientes con COVID-19 ingresados en Hospital General.

Del total de pacientes se observó predominio del sexo masculino con 76.3% y mujeres representadas por el 23.6%. En el caso de pacientes fallecidos representados por 79% de hombres y en pacientes de alta 65%.

En cuanto a edades se observó una mayor frecuencia en pacientes mayores de 60 años representados por el 58% y menores de 60 años un 41.9%. Dentro de los cuales los pacientes fallecidos los mayores de 60 años representaban 58.9% y en pacientes dados de alta 55%.

Dentro de las comorbilidades presentes en el total de pacientes las cardiovasculares fueron las más frecuentes con un porcentaje de 45% dentro de las cuales se pueden

mencionar Hipertensión arterial, cardiopatía isquémica y arritmias. Seguido en frecuencia siguen enfermedades endocrinológicas principalmente Diabetes Mellitus, es de recalcar que en este grupo se añadió a los pacientes con Obesidad siendo en ocasiones el único factor de riesgo encontrado en los pacientes. En menor frecuencia se encontraron enfermedad renal, enfermedades del aparato respiratorio, neoplasias y enfermedades del Sistema nervioso con porcentajes de 9.6%, 6.45%, 6.45% y 2.15% respectivamente.

Tabla 2. Datos de laboratorio de pacientes con COVID-19 en los primeros 5 días de ingreso		
Variable	Total de pacientes	Porcentaje %
Linfocitos (10⁹/L)		
>1.0	32	34.41%
<1.0	61	65.59%
Lactato Deshidrogenasa (LDH;U/L)		
<250	7	8%
250-500	44	47%
>500	42	45%
Dímero D (ng/mL)		
<480	34	37%
>480	59	63%
Proteína C Reactiva (mg/dL)		
<4.8	18	19%
>4.8	75	81%

Fuente: Expedientes de Pacientes con COVID-19 ingresados en Hospital General.

El valor de linfocitos totales mostró un predominio de linfopenia con una frecuencia total de 65.6% y valores mayores 34.4%. En pacientes fallecidos los valores de Linfocitos totales menores a 1000 (10⁹/L) representó el 68% y en pacientes dados de alta 55% y valores mayores de 1000 (10⁹/L) representado por el 45%.

Para los valores de LDH se utilizaron cortes menores a 250 U/I, valores entre 250 y 500 U/I y mayores de 500 U/I, estos en base a los valores de corte de Score CALL para determinar el riesgo en estos pacientes, se encontraron porcentajes de 8%, 47% y 45% respectivamente, dando similares porcentajes entre valores intermedios altos en estos pacientes. Es importante menciona que dentro de los pacientes fallecidos solamente el 4% tenían valores menores de 250 U/I, mientras los

pacientes dados de alta un 20%. De los valores entre 250 U/l y 500 U/l en los fallecidos el porcentaje fue de 44% y en el segundo grupo de 60%. Para los valores mayores de 500 U/l se observó la mayor frecuencia en los pacientes fallecidos con un 52% y en el segundo grupo un 20%.

Los valores de Dímero D se encontraron en el total de pacientes un corte menor de 480 mg/dl fue de 37% y valores Mayores 480 mg/dl fue de 63% (Anexo 5). Es destacable el hecho que dentro de los pacientes fallecidos los valores de Dímero D mayores de 480 mg/dl fue representado por un 73%, mientras que en los pacientes dados de alta los valores menores de 480 mg/dl representaron el 70% y valores mayores solamente el 30%.

Para los valores de Proteína C Reactiva en el total de pacientes se observó en los cortes menor y mayor de 4.8 mg/dl con porcentaje de 19% y 81% respectivamente. Es de mencionar que los pacientes fallecidos tuvieron valores mayores de 4.8 mg/dl en 86% mientras que los pacientes de alta 60%.

Al aplicar el Score CALL a todos los pacientes tanto fallecidos como dados de alta se encuentran que dentro de los de bajo riesgo encontramos un porcentaje de 13%, riesgo intermedio 37 % y alto riesgo 51%. Con datos muy similares tanto en el primer y segundo grupo, con valores de 12%, 37% y 51% respectivamente y en el segundo grupo valores de 15%, 35% y 50% respectivamente (Anexo 7).

Tabla 3. Clasificación de Riesgo según Score CALL		
Riesgo	Total de pacientes	Porcentaje %
Bajo riesgo	12	13%
Riesgo intermedio	34	37%
Alto riesgo	47	51%

Fuente: Expedientes de Pacientes con COVID-19 ingresados en Hospital General.

Se utilizó como herramienta estadística Chi² al score CALL, variable de Dímero D y PCR, obteniendo como resultados para valor de p de 0.05, 0.995, 0.99 respectivamente, lo cual corresponde con reproducibilidad de dicha escala en nuestra población. A pesar de ver valores más elevados de Dímero D y PCR en pacientes fallecidos y más bajos en pacientes no fallecidos al emplear Chi² los

valores no validan nuestra hipótesis alterna por lo cual no existe una asociación de los resultados obtenidos tanto en PCR como Dímero D en la relación a los resultados de los fallecidos y pacientes dados de alta. En cambio, al realizar el análisis del score CALL se evidencia resultados homogéneos en ambos grupos analizados por lo que no se puede evidenciar características significativas que diferencien ambos grupos, sin embargo, al analizar el resultado de P se concluye que la hipótesis alterna en este grupo si es válida por lo que existe una relación entre los fallecidos y pacientes dado de alta con relación al resultado obtenidos en la escala CALL.

Además se evaluó el grado de gravedad que presentaban los pacientes en los cuales se evidencio que el total de pacientes un 35% presentaron un cuadro de Covid-19 no grave, un 55.9% Covid-19 grave y 8.6 Covid-19 crítico. En el grupo de fallecidos se evidencio un 28.7% de pacientes con Covid-19 no grave, 60.2% Grave y un 10.9% Critico. En el caso de paciente dados de alta se evidencio 60% presentaron Covid-19 no grave, un 40% Covid-19 grave y 0% presentaron Covid-19 crítico.

Tabla 4. Clasificación de Gravedad			
Gravedad	Totales	Fallecidos	Altas
Covid-19 No grave	35.40%	28.70%	60%
Covid-19 Grave	55.90%	60.20%	40%
Covid-19 Critico	8.60%	10.90%	0%

Fuente: Expedientes de Pacientes con COVID-19 ingresados en Hospital General.

DISCUSION

Los resultados de este estudio se evidenció una clara relación entre los niveles altos de Dímero D y la progresión a la muerte, nuestros resultados son consistentes a la revisión sistémica que se llevaron a cabo con respecto a la relación de los niveles de Dímero D y la mortalidad en covid-19 ^(1,15,17).

Se evidenció una tendencia a presentar una desenlace fatal en aquellos pacientes adultos mayores que en nuestro estudio se tomó como valor de corte arriba de 60 años agregado a pertenecer al sexo masculino, esta tendencia se observó desde los primeros estudio epidemiológicos realizados a finales del 2019 en Wuhan^(3,7).

Se observó concentraciones más altas de proteína C reactiva (PCR) y LDH entre pacientes graves y fallecidos con COVID-19. Se utilizó un corte de PCR de 4.8 mg/dl en base a meta análisis que mostraban mayor severidad de los casos con valores mayores a este dato, lo cual se mostró en este estudio con una frecuencia de 81 % del total de pacientes, y 86% en los pacientes fallecidos esta relación ya se había observado previamente y propuesto como posibles indicador de severidad en paciente infectados de COVID 19⁽¹¹⁾

Entre los antecedentes personales de los pacientes que se evidenció que contribuyen a la progresión a muerte, se encontró como principal factor la patología endocrina representada en casi 100% de los casos por la presencia de Diabetes mellitus, seguido por la patología cardiovascular en el caso de antecedente de neoplasia no se evidencio que tuviera un impacto significativo en las muertes como si se había evidenciado en otros estudios ^(14,17).

En el presente estudio se observó una tendencia a la linfopenia tanto en pacientes fallecidos como en los pacientes que fueron dados de alta, sin embargo, en valores absolutos los pacientes fallecidos presentaban conteos más bajos con mayor frecuencia debajo de 500 ($10^9/L$). Varios estudios apoyaron que la linfopenia es un indicador efectivo y confiable de la gravedad y hospitalización en pacientes con COVID-19^(16, 19).

Las puntuaciones CALL se clasificaron en 3 niveles de riesgo según sus probabilidades de progresión a neumonía severa o muerte, aquellas con 4-6 puntos tenían menos del 10% de probabilidades de progresión se consideraron de bajo riesgo (Clase A), 7-9 puntos con 10% - 40% de probabilidades de progresión eran de riesgo intermedio (clase B), y 10-13 puntos con más del 50% de probabilidades eran de alto riesgo (Clase C), En nuestro estudio se observó una mayor de frecuencia de los pacientes dentro del grupo de alto riesgo, tanto en pacientes fallecidos y aquellos que fueron dados de alta, por lo que al pasar estudios estadísticos, lo que se observó fue una concordancia entre la progresión a muerte y desenlace fatal⁽²⁰⁾.

La edad se perfiló como una clave determinante pronóstico en pacientes con COVID-19, en nuestro estudio se dividió por un corte a los 60 años, en base a la escala CALL, observando la tendencia a mayor mortalidad en el grupo de mayor de 60 años, especialmente entre los pacientes con edades entre los 70 y 80 años. Así como se demostró en un meta análisis realizado en España ⁽²¹⁾ que revisó estudios de España, China, Inglaterra y Estados Unidos, en el cual los pacientes de mayor edad tenían las tasas de mortalidad más altas alrededor del mundo. Estos hallazgos son consistentes con una mayor susceptibilidad a la infección y manifestaciones clínicas graves observadas en pacientes adultos mayores.

CONCLUSIONES

Posterior al análisis de los datos obtenidos en la revisión de expediente clínicos de paciente ingresados al hospital general con diagnóstico de COVID 19, en los cuales se buscó resultados de Dímero D, PCR y score CALL para evaluar la progresión de la enfermedad en estos pacientes además de tomar un nivel de significancia de 0.05. Se encontró que tanto Dímero D y PCR presentaron mayores niveles en los pacientes fallecidos en comparación a los dados de alta, además existe una correlación estadística ya que los valores de críticos en el análisis de chi cuadrado fueron 12.28 y 6.95 respectivamente por lo tanto se concluye que si existe una relación entre los valores de dímero D y PCR con respecto a la probabilidad de progresar a la muerte o tener buenos resultados clínicos que lleven al paciente al alta hospitalaria en nuestra población. Por lo tanto, estas herramientas son útiles para este fin.

En tanto con respecto al Score CALL se evidenció que tanto el grupo de pacientes fallecidos como los pacientes dados de alta presentaron niveles bajo, intermedio y de alto riesgo similares en ambos grupos, no teniendo una diferencia estadística significativa como para poder establecer una tendencia propia de cada grupo. Además, el valor de crítico en el análisis de chi cuadrado para este Score fue de 0.1052 lo cual nos indica que no existe una relación entre el Score y los resultados clínicos del paciente. Por lo tanto, esta herramienta no cuenta con un respaldo estadístico para su uso y reproducibilidad, además como se pudo evidenciar en el presente estudio tanto paciente con buena evolución clínica como aquellos con resultados no favorables obtuvieron resultados similares.

RECOMENDACIONES

Utilizar exámenes como Dímero D o PCR para valorar la progresión de las pacientes con COVID 19 si bien es una herramienta reproducible en nuestra población y ha demostrado una relación entre sus valores y los resultados clínicos de los pacientes siempre deben interpretarse de acuerdo al contexto clínico de cada paciente.

Utilizar Score CALL con cautela. Ya que no se comprobó estadísticamente que existe relación entre sus resultados y la progresión del paciente. Sus resultados son muy homogéneos entre los pacientes que presentan progresión hasta la muerte y aquellos que son dados de alta, por lo cual es difícil determinar si un paciente con riesgo intermedio o alto vaya a progresar hasta la muerte.

Realizar un abordaje terapéutico más agresivo en pacientes con antecedente de enfermedad Cardiovascular ya que este grupo de personas son las que presentaron los resultados más desfavorables en el presente estudio.

REFERENCIAS

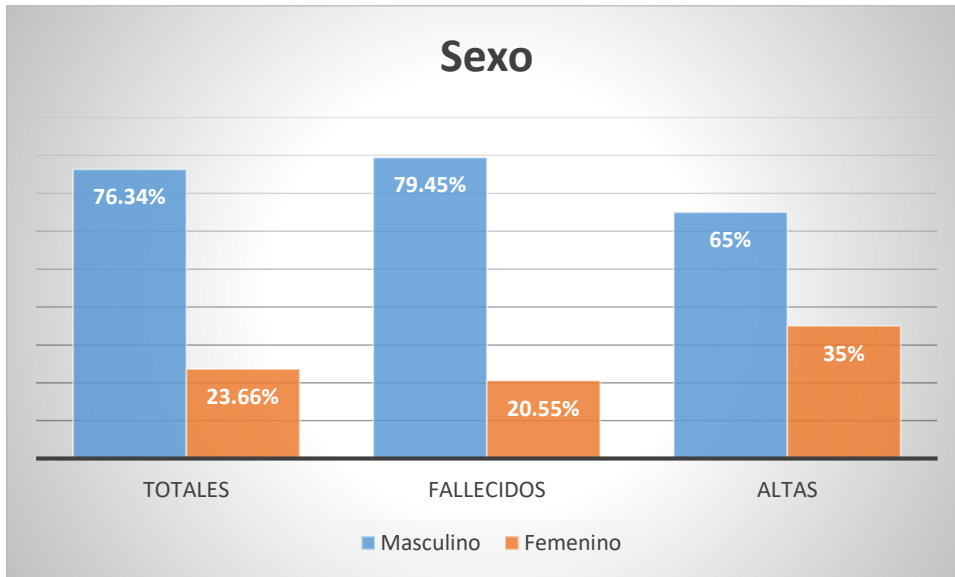
1. Sakka M, Connors JM, Hékimian G, Martin-Toutain I, Crichi B, Colmegna I, et al. Association between D-Dimer levels and mortality in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and pooled analysis. *JMV-J Médecine Vasc.* septiembre de 2020;45(5):268-74.
2. P. Sarzi-Puttini¹, V. Giorgi¹, S. Sirotti¹, D. Marotto², S. Ardizzone³, G. Rizzardini⁴, S. Antinori⁵, M. Galli. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome?
3. Nanshan, Chen, Min, Zhou. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395: 507–13. 15 de febrero de 2020;
4. Palacios Cruz M, Santos E, Velázquez Cervantes MA, León Juárez M. COVID-19, una emergencia de salud pública mundial. *Rev Clínica Esp.* enero de 2021;221(1):55-61.
5. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* agosto de 2016;14(8):523-34.
6. Antezana Llaveta G, Arandia-Guzmán J. SARS-CoV-2: estructura, replicación y mecanismos fisiopatológicos relacionados con COVID-19. *Gac Medica Boliv.* 31 de diciembre de 2020;43(2):172-8.
7. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* mayo de 2020;46(5):846-8.
8. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin [Internet]. *Microbiology*; 2020 ene [citado 29 de marzo de 2021]. Disponible en: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.01.22.914952>
9. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections—More Than Just the Common Cold. *JAMA.* 25 de febrero de 2020;323(8):707.
10. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group* [Internet]. *Microbiology*; 2020 feb [citado 15 de mayo de 2021]. Disponible en: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.02.07.937862>
11. Li L, Huang T, Wang Y, Wang Z, Liang Y, Huang T, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol.* junio de 2020;92(6):577-83.
12. Reusken CBEM, Broberg EK, Haagmans B, Meijer A, Corman VM, Papa A, et al. Laboratory readiness and response for novel coronavirus (2019-nCoV) in expert laboratories in 30 EU/EEA countries, January 2020. *Eurosurveillance* [Internet]. 13 de febrero de 2020 [citado 15 de mayo de 2021];25(6). Disponible en: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.6.2000082>

13. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Eurosurveillance* [Internet]. 23 de enero de 2020 [citado 15 de mayo de 2021];25(3). Disponible en: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045>
14. Rod JE, Oviedo-Trespalacios O, Cortes-Ramirez J. A brief-review of the risk factors for covid-19 severity. *Rev Saúde Pública*. 10 de julio de 2020;54:60.
15. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. abril de 2020;18(4):844-7.
16. Elshazli RM, Toraih EA, Elgaml A, El-Mowafy M, El-Mesery M, Amin MN, et al. Diagnostic and prognostic value of hematological and immunological markers in COVID-19 infection: A meta-analysis of 6320 patients. Afrin F, editor. *PLOS ONE*. 21 de agosto de 2020;15(8):e0238160.
17. Setiati S, Harimurti K, Safitri ED, Ranakusuma RW, Saldi SRF, Azwar MK, et al. Risk Factors and Laboratory Test Results Associated with Severe Illness and Mortality in COVID-19 Patients: A systematic review. *Acta Med Indones*. 2020;52(3):19.
18. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. julio de 2020;506:145-8.
19. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med CCLM*. 25 de junio de 2020;58(7):1021-8.
20. Grifoni E, Valoriani A, Cei F, Vannucchi V, Moroni F, Pelagatti L, et al. The CALL Score for Predicting Outcomes in Patients With COVID-19. *Clin Infect Dis*. 7 de octubre de 2020;ciaa686.
21. Bonanad, C., García-Blas, S., Tarazona-Santabalbina, F., Sanchis, J., Bertomeu-González, V., Facila, L., & Cordero, A. (2020). The effect of age on mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis with 611,583 subjects. *Journal of the American Medical Directors Association*, 21(7), 915-918.

ANEXOS

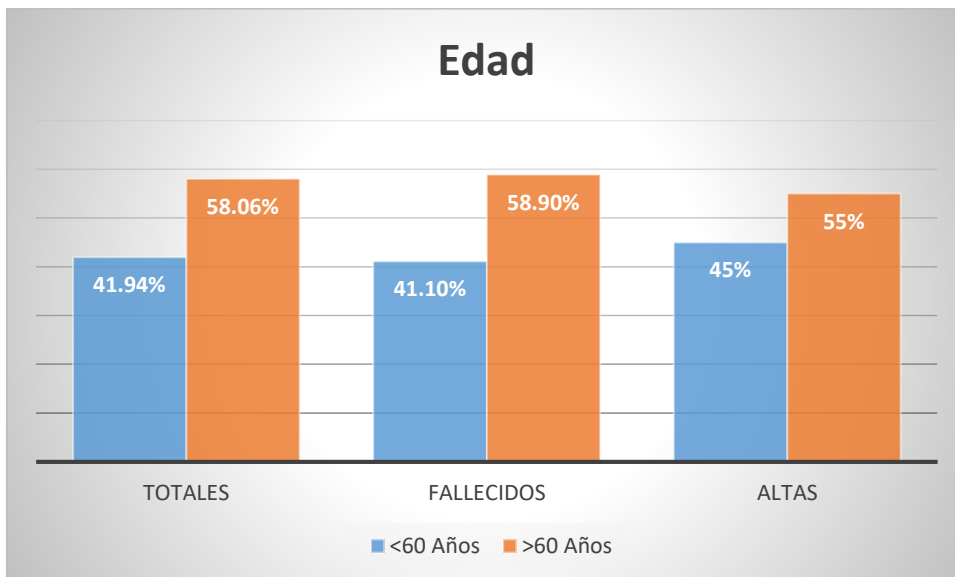
Anexo 1.

Gráfico 1. Sexo de los pacientes con COVID-19



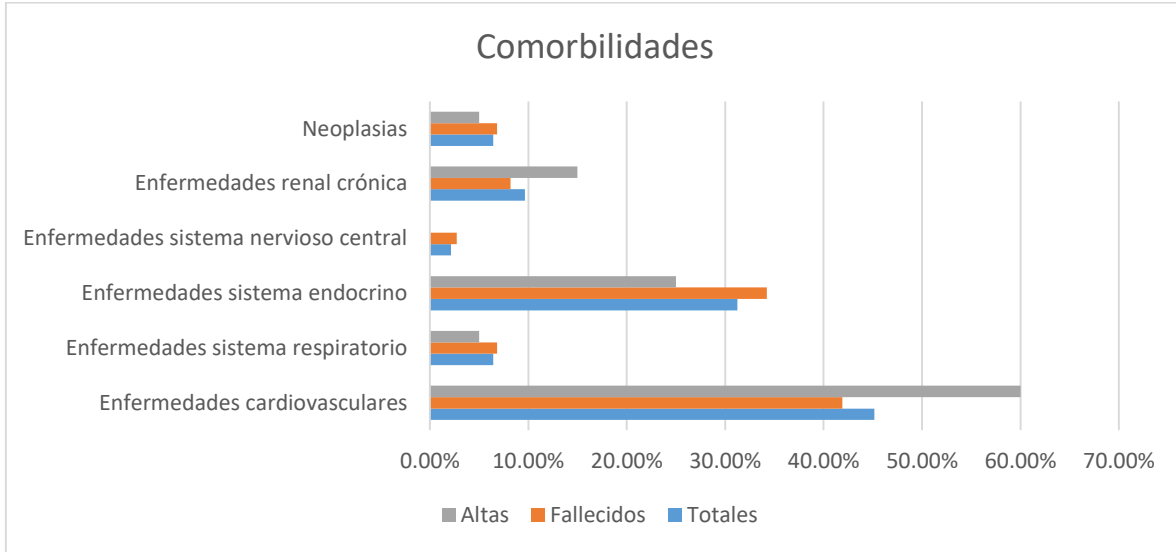
Fuente Tabla 2.

Gráfico 2. Edad de los pacientes con COVID-19



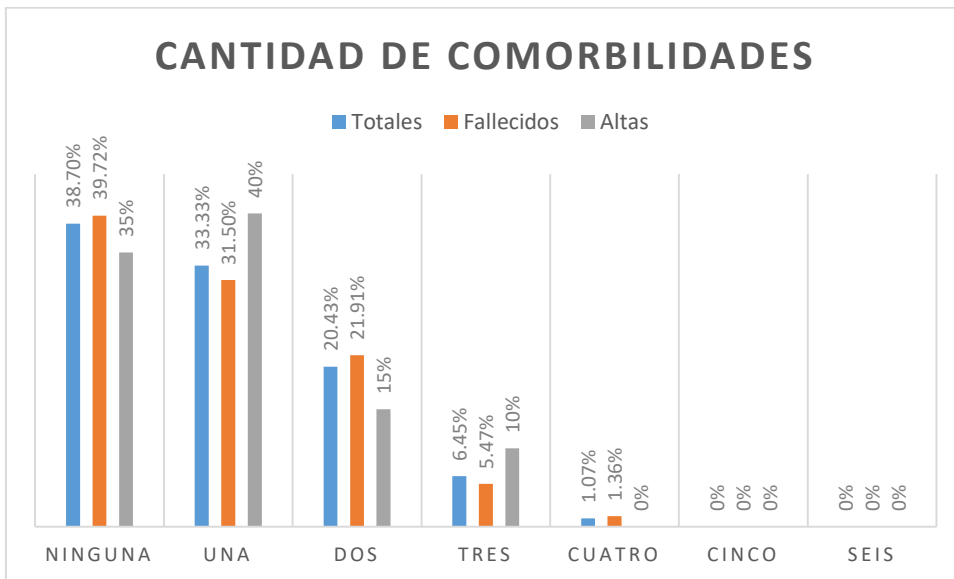
Fuente Tabla 2.

Gráfico 3. Comorbilidades presentes en los Pacientes con COVID-19.



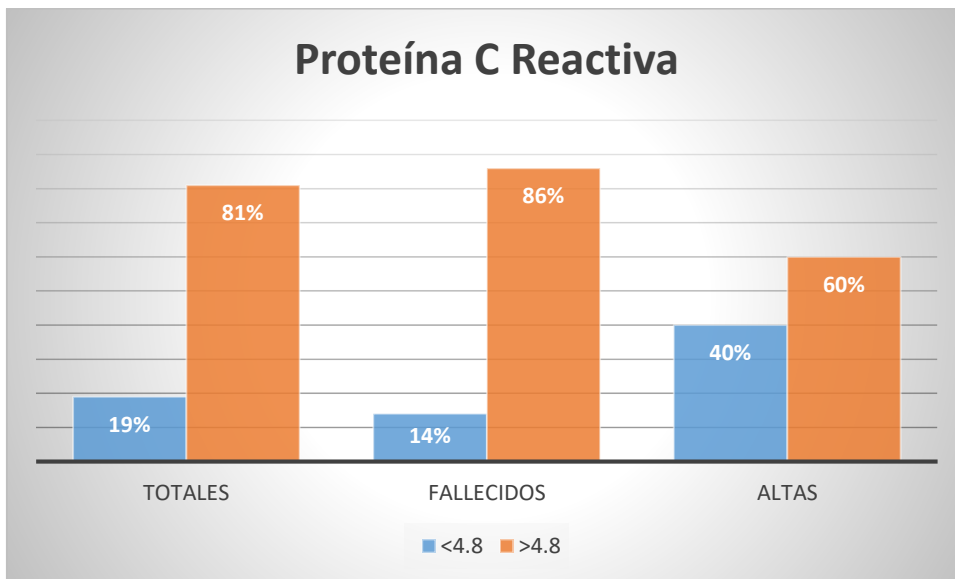
Fuente Tabla 2.

Gráfico 4. Cantidad de comorbilidades presentes en los pacientes con COVID-19



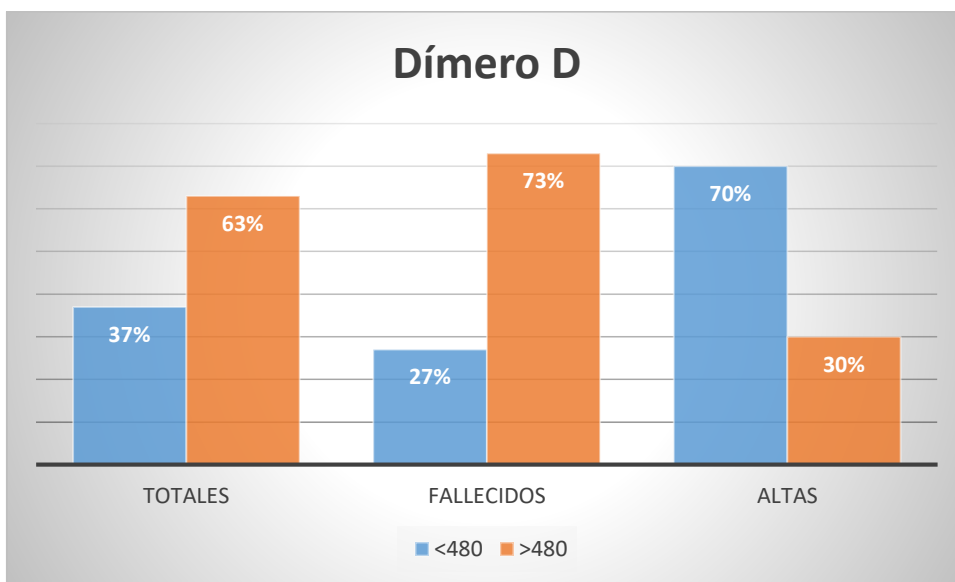
Fuente Tabla 2.

Gráfico 5. Valores de Proteína C Reactiva en los pacientes con COVID-19



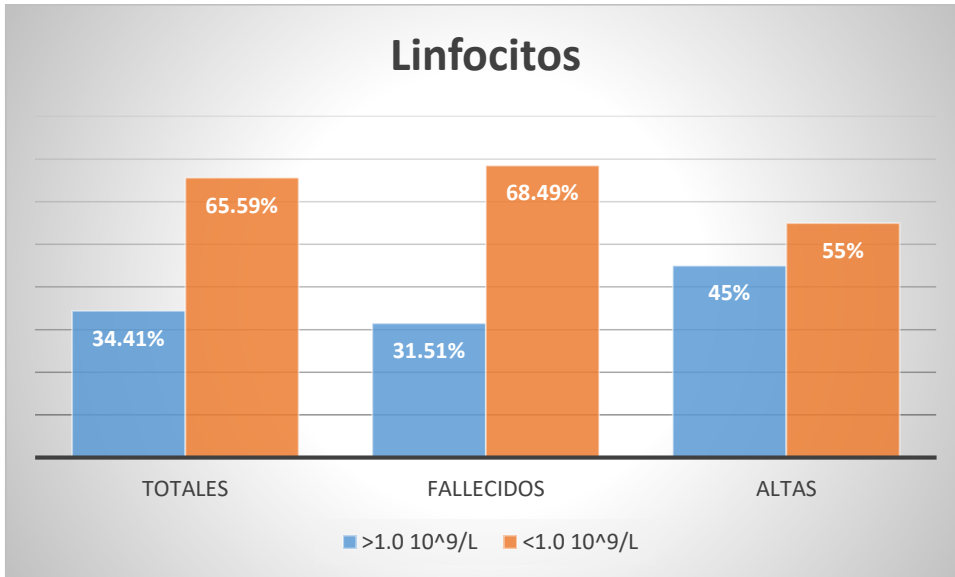
Fuente Tabla 2.

Gráfico 6. Valores de Dímero D en los pacientes con COVID-19



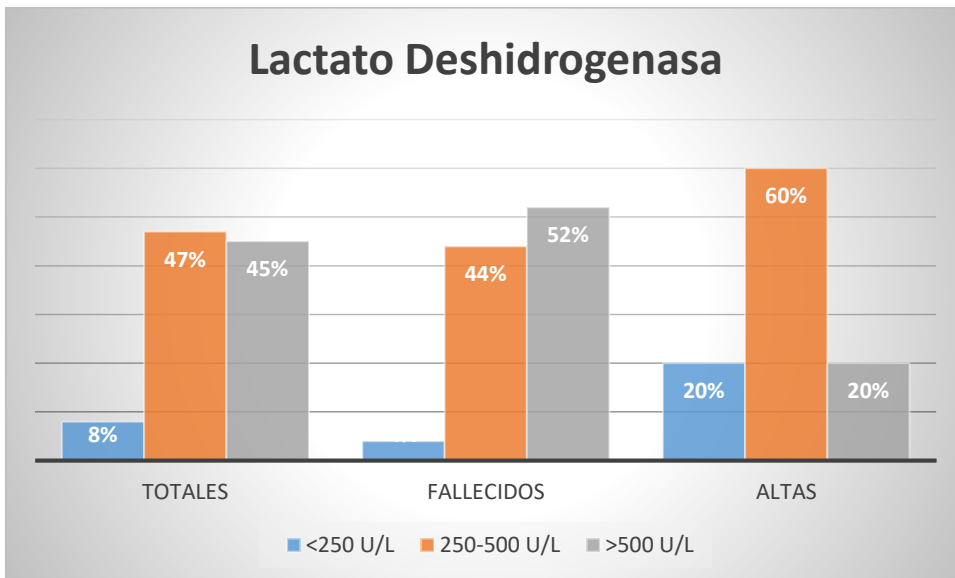
Fuente Tabla 2.

Gráfico 7. Valores de Linfocitos Totales en los pacientes con COVID-19



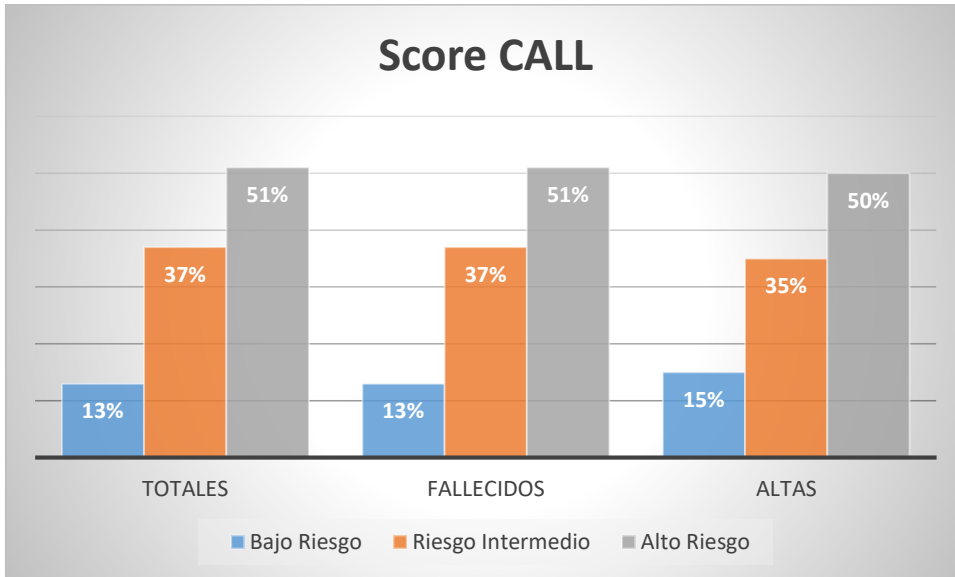
Fuente Tabla 2.

Gráfico 8. Valores de Lactato Deshidrogenasa en los pacientes con COVID-19



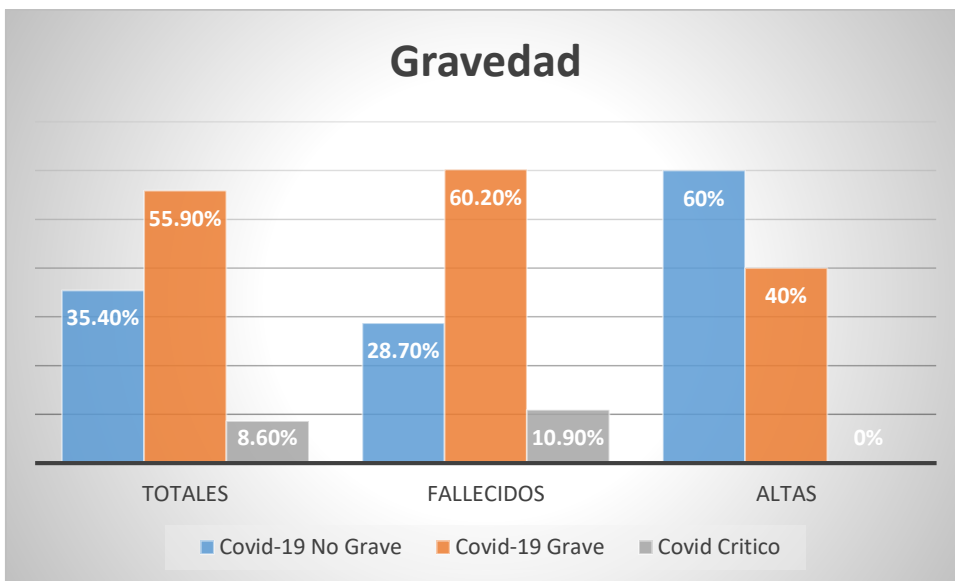
Fuente Tabla 2.

Gráfico 9. Resultados de Score CALL en pacientes con COVID-19



Fuente Tabla 3.

Gráfico 10. Clasificación de Gravedad en pacientes con COVID-19



Fuente Tabla 4.