



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”

TÍTULO;

“Utilidad del nivel sérico de lactato deshidrogenasa como predictor de mortalidad en pacientes críticos con neumonía por COVID-19.”

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA CRÍTICA

PRESENTA

Dra Liliana Bello Sanchez.

ASESORES

Dr. Alejandro Esquivel Chávez.

CIUDAD DE MEXICO

2022





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Alejandro Esquivel Chávez
Asesor de tesis
UMAЕ Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional La Raza
Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. Alejandro Esquivel Chávez
Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina Crítica
Unidad de Cuidados Intensivos
UMAЕ Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional La Raza
Instituto Mexicano del Seguro Social

Residente del Curso de Especialización en Medicina Crítica
Unidad de Cuidados Intensivos
UMAЕ Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional La Raza
Instituto Mexicano del Seguro Social

Número de registro:
R-2021-3501-116

INDICE.

RESUMEN	5
ABSTRACT	6
ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.	7
TABLAS Y FIGURAS.	16
DISCUSIÓN.	20
CONCLUSIONES.....	23
REFERENCIAS	24
ANEXOS.	25

Agradezco a mis padres, por su amor, trabajo y sacrificio en todos estos años, gracias a ustedes he logrado llegar hasta aquí y convertirme en lo que soy. Ha sido un orgullo y un privilegio de ser su hija, son los mejores padres.

“Dios, concédeme la serenidad para aceptar las cosas que no puedo cambiar, el valor para cambiar las cosas que puedo cambiar y la sabiduría para conocer la diferencia; viviendo un día a la vez, disfrutando un momento a la vez; aceptando las adversidades como un camino hacia la paz; aceptando, como lo hizo Dios, a este mundo pecador tal y como es, y no como me gustaría que fuera; creyendo que Tú harás que todas las cosas estén bien si yo me entrego a Tu voluntad; de modo que pueda ser razonablemente feliz en esta vida e increíblemente feliz Contigo en la siguiente. Amen.”

RESUMEN

Utilidad del nivel sérico de Lactato deshidrogenasa como predictor de mortalidad en pacientes críticos con neumonía por COVID-19.

Introducción: El SARS- CoV-2 es un nuevo beta coronarivirus, de los descritos el séptimo que afecta a los humanos. Se ubica taxonomicamente en la familia de *Corononaviridae*, subtipo betacoronavirus, considerados zoonóticos cuyo hospedero intermediario es el murciélago. En la evolución grave de la enfermedad por SARSCoV-2, en los pacientes críticamente enfermos se ha observado elevación de la DHL hasta en el 40% de los casos durante en el periodo inicial de la enfermedad. **Material y Métodos:** se realizó un estudio observacional, descriptivo, poblacional, retrospectivo, trasversal y analítico, se tomó DHL al ingreso a UCI, analizando la estadística descriptiva de la población y se realizó curva ROC para identificar el punto de corte para discriminar mortalidad **Objetivos:** determinar la utilidad del nivel sérico de DHL como predictor de mortalidad en pacientes críticos con neumonía por SARSCoV-2. **Resultados:** Se incluyeron 87 pacientes el 65.5% fueron hombres, la edad promedio fue de 54 años, el grado de lesión pulmonar fue severo 74.7%, la comorbilidad más frecuente fue la obesidad 57.5%. La DHL como predictor de mortalidad en los pacientes críticos con neumonía por SARSCov-2 tuvo sensibilidad y especificidad de 82% y 58% respectivamente, VPP 67%, VPN 75%, TFP 42%, TFN 18%, AUC 0.65 (IC95% 0.53 – 0.76), punto de corte para discriminación DHL 335 UI. **Conclusión:** El rendimiento de la DHL como predictor de mortalidad en pacientes críticos con neumonía por SARSCov-2 es regular, la utilidad de DHL como predictor de mortalidad es más sensible que específica.

Palabras claves: DHL, mortalidad, SARS Cov-2. APACHE II, SOFA.

ABSTRACT

TITLE: Usefulness of serum level of lactate dehydrogenase as a predictor of mortality in critically ill patients with pneumonia due to COVID-19.

Introduction: SARS-CoV-2 is a new beta coronavirus, the seventh of those described that affects humans. It is taxonomically located in the corononaviridae family, betacoronavirus subtype, considered zoonotic whose intermediate host is the bat by. In the severe course of SARSCoV-2 disease, in critically ill patients, LDH elevation has been observed in up to 40% of cases during the initial period of the disease. **Method:** an observational, descriptive, population, retrospective, cross-sectional and analytical study was carried out. Objectives: to determine the usefulness of the serum LDH level as a predictor of mortality in critically ill patients with SARSCoV-2 pneumonia. **Results:** 87 patients were included, 65.5% were men, the average age was 54 years, the degree of lung injury was severe 74.7%, the most frequent comorbidity was obesity 57.5%. DHL as a predictor of mortality in critically ill patients with SARSCov-2 pneumonia had a sensitivity and specificity of 82% and 58%, respectively, PPV 67%, NPV 75%, TFP 42%, TFN 18%, AUC 0.65 (95% CI 0.53). – 0.76), cut-off point for discrimination DHL 335 IU. **Conclusion:** The performance of LDH as a predictor of mortality in critically ill patients with SARSCov-2 pneumonia is regular, the usefulness of LDH as a predictor of mortality is more sensitive than specific.

Keywords: DHL, mortality, SARS Cov-2. APACHE II, SOFA.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.

En el mes de diciembre del 2019, se alertó a nivel mundial el brote de casos de neumonía grave similar al síndrome respiratorio agudo grave (SARS) en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, en China; tras la alerta epidemiológica la enfermedad se expandió rápidamente, con un comportamiento más agresivo en adultos entre 30 y 79 años. La dispersión mundial acelerada, el crecimiento exponencial de casos la elevada mortalidad debido a la falta de respuesta a tratamiento, obligó a la comunidad científica internacional a la identificación del agente etiológico y a su secuenciación en tiempo récord. (1) Tempranamente se identificó que el agente etiológico responsable de la afectación pulmonar tipificada para el momento como neumonía atípica era viral, de la familia *coronaviridae*. Debido a que el cuadro clínico era muy similar al SARS, el nuevo agente infectante recibió el nombre de SARSCoV-2. La taxonomía del virus demostró que se trata de un nuevo beta coronavirus que desde el punto ecoepidemiológico se puede clasificar en dos grupos: coronavirus adquiridos en la comunidad (coronavirus humano) y coronavirus zoonóticos. Los betacoronavirus son de especial importancia médica sobretodo, los zoonoticos debido a que están filogenéticamente relacionados con los coronavirus infectantes de murciélagos considerados como hospederos intermediarios. (2)

Los coronavirus tienen forma esférica de 125 nm de diámetro, su genoma está constituido por ácido ribonucleico (RNA) de cadena sencilla con extremo de polaridad positiva y longitud aproximada de 30,000 ribonucleotidos, tienen una capsida de simetría helicoidal, constituida por una proteína de nucleocapsida (N) la cual se une al genoma viral en forma de rosario, ésta proteína participa en la replicación del material genético viral en la célula, además de la N, el virus consta de envoltura lipídica con tres proteínas ancladas denominadas E (envoltura), M (Membrana) y S (Espícula), esta última le da al virión su forma característica de corona y es la proteína que media la unión al receptor y facilita su fusión con la membrana celular. (2) (3)

El SARSCov-2 utiliza los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) para entrar a la célula; dichos receptores se localizan en corazón, pulmón, páncreas, intestino y riñón de ahí las diferentes presentaciones clínicas de la enfermedad por SARSCov-2, la COVID-19. La unión de la glucoproteína S localizada en la superficie del SARSCov-2 al receptor celular de la ECA2 es el determinante principal de la virulencia, sumado a las alteraciones de tipo inflamatorio propias de enfermedades crónicas tales como la diabetes, obesidad e hipertensión arterial sistémica, que incrementan el riesgo de enfermedad grave por SARS-CoV-2. La proteína Su una vez unida al ECA2 es luego clivada por la proteasa celular (TMPRSS2) en dos subunidades, S1 y S2.

La subunidad S1 contiene un dominio de unión al receptor (RBD) ó *Receptor Binding Domain* por sus siglas en inglés; la subunidad S2 continua siendo el medio para la fusión con la membrana celular y con ello formar el endosoma para la entrada total del virus a la célula. Posteriormente, el virus se desmembra y el RNA viral es liberado del endosoma al citoplasma para tomar dominio de los ribosomas nativos en la traducción de las proteínas de los genes ORF 1a y 1b; tales proteínas inician la replicación del genoma viral. (1) (4)

El hecho de que el SARSCov-2 entre a la célula utilizando el receptor ACE2 como se detalló anteriormente, produce la transformación de la angiotensina I en angiotensina 1-9, y de la angiotensina II en angiotensina 1-7, provocando vasodilatación en todos los sitios en donde se encuentra presente el receptor ACE2, principalmente el pulmón (1) (4)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) a finales en el 2019, declaró a la enfermedad por coronavirus (COVID-19) como emergencia de salud pública de importancia mundial, los primeros reportes científicos revelaban que el 44.9% los pacientes afectados por esta nueva enfermedad ingresaban a cuidado hospitalario y de ellos el 5% a la unidad de cuidados intensivos (UCI), debido a falla respiratoria por lesión pulmonar del tipo síndrome de insuficiencia respiratoria aguda severa (SIRA).

En los pacientes críticamente enfermos se observó, elevación de la deshidrogenasa láctica (DHL) hasta en el 40% de los casos durante en el periodo inicial de la enfermedad. (5)

Cabe destacar que la presentación clínica de la COVID-19 varía desde un proceso infeccioso asintomático hasta la aparición de síntomas graves, la cual puede progresar a una neumonía grave, SIRA y hasta la muerte. Aún no existe un tratamiento específico para la COVID- 19; sin embargo, el tratamiento actual se limita a terapia de apoyo, guiada por la clínica y biomarcadores entre los que destaca la DHL, cuya utilidad se ha ubicado tanto en la evolución como en el pronóstico. (6)

La DHL es considerada una enzima de actuación especial en casos de anaerobiosis, esta enzima se encarga de la conversión de ácido pirúvico a lactato por la vía glucolítica en ausencia de oxígeno. El nivel sérico de DHL se correlaciona con el daño tisular que implica la ruptura de la membrana celular secundaria a procesos múltiples, dentro de ellos la infección viral, por lo tal motivo, se verifica la elevación sérica de la enzima, en las primeras horas de inicio de la infección, tal elevación tiene como finalidad cubrir las demandas para la síntesis de nuevas copias virales. (6) (7)

Para el caso de la COVID-19 específicamente a nivel pulmonar el tejido presenta diversos cambios, de los principales la formación de membranas hialinas, debido al proceso de infiltración de células inflamatorias, la liberación de citosinas, incremento en la permeabilidad capilar y el desbalance en la respuesta inflamatoria por el daño endotelial. La elevación sérica de la DHL es importante ya que traduce daño tisular sobre todo a nivel pulmonar. (7)

Conforme la emergencia sanitaria ha evolucionado y la información ha fluido, la determinación de marcadores séricos ha ido cobrando importancia, la DHL se ha posicionado como un marcador sérico con papel predictor de mortalidad temprano, desde el ingreso a la UCI, de fácil determinación y accesibilidad. La DHL es una enzima citoplasmática que se expresa ampliamente en los tejidos, expresa dos subunidades: la H y la M; dos subunidades por separado, que da como resultado cinco isoformas, con expresión en órganos específicos; la DHL1 se expresa en los cardiomiocitos, la DHL 3 en el tejido pulmonar y la DHL 5 en los hepatocitos. El

aumento de concentración de la DHL expresado en los paraclínicos se observa en condiciones como: la lesión tisular, la necrosis, la hipoxia, la hemólisis o las enfermedades para neoplásicas. (7) (8)

La DHL se a estudiado en el contexto de pacientes que presentan neumonía adquirida en la comunidad de etiología viral como factor pronóstico. Si bien se sabe que la COVID-19 puede causar diferentes lesiones en múltiples organismos (corazón, hígado, riñón) y diferentes grados de expresión de la enfermedad en el cotexto de pandemia en donde los recursos hospitalarios se tornan una limitante es imprevisible contar con un biomarcador al alcance con la suficiente capacidad de discriminación respecto a pronóstico en contexto crítico. (9) (10)

Se ha descrito que los pacientes que tienen signos y síntomas leves en la etapa inicial, alrededor del 8 al 30% desarrollaran una enfermedad grave y su tasa de mortalidad a 28 días es superior al 60%. (11) (12)

En el estudio retrospectivo de Xingtong Dong y colaboradores (8), se determinó que la elevación de la DHL mayor a 358 U/L se asocia a progresión grave de la enfermedad, y la disminución de esta cifra se relacionó con la disminución de la tasa de mortalidad; por otro lado las isoenzimas de la DHL pueden ayudar a localizar tejidos u órganos dañados. (8)(12).

Por su parte Henry y cols (10) en meta análisis de nueve estudios, n= 1532 pacientes, a cerca de la predicción de los niveles de DHL medidos tempranamente durante la hospitalización respecto a la severidad y mortalidad de la pacientes con COVID-19, demostró que los niveles elevados de DHL entre 240 to 253.2 U/L se asocian a 6 veces el riesgo de desarrollar enfermedad grave (IC95% 3.47–12.28), $I^2 = 31\%$, Cochran's Q, $p = 0.19$ y a 16 veces el riesgo de muerte (IC95%: 7.07–39.13), $I^2 = 0\%$, Cochran's Q, $p = 0.67$. (10)

En otro meta análisis Martha y colaboradores (11) determinaron que los niveles de DHL en 21 estudios - n= 10,3399 - se encontraba elevada en 44% de los pacientes, meta regresión demostró que la diabetes estaba correlacionada con el nivel de DHL con un OR de 1.01 (IC95% 1.0 – 1.02), $p= 0.038$, la mortalidad en el grupo de DHL elevada fue de 4.2 veces mayor (IC95% 2.49 – 7.14), $p<0.001$,

I^2 :89%, sensibilidad de 0.74 (IC95% 0.6 – 0.85), especificidad 0.69 (IC95% 0.58 – 0.78) valor predictivo positivo de 2.4 (IC95% 1.9 – 2.9), valor predictivo negativo de 0.38 (IC95% 0.26 – 0.55), AUC 0.77 (IC95% 0.73 – 0.8). (11)

Szarpak y colaboradores (12) en un meta análisis de 28 estudios reportaron que la elevación de la DHL es mayor en los pacientes que ameritaron ingreso a UCI (MD = 272.98; 95% CI: 195.46, 350.51; $p < 0.001$; $I^2 = 99\%$) respecto a los que no requirieron cuidado crítico, cabe destacar que la heterogeneidad de los estudios es muy grande. (12)

Lo anteriormente detallado exhibe la necesidad urgente de identificar adecuadamente los casos de alto riesgo de deterioro clínico por lo que es muy importante evaluar marcadores potenciales predictores como es el caso de la DHL a la UCI. (13)

MATERIAL Y MÉTODOS.

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, poblacional, retrospectivo, transversal y analítico en la Unidad de Cuidados Intensivos de la UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS. Ciudad de México, durante el periodo comprendido entre el 1º de Diciembre 2020 al 30 octubre del 2021, con una población de estudio; pacientes críticos con COVID-19, con estancia mínima de 24 horas. Se incluyeron pacientes en estado crítico que ingresaron a la UCI con las siguientes características; hombres y mujeres con edad mayor a 18 años. Pacientes con estancia en UCI mayor de 24 horas y con prueba PCR positiva para SARS-CoV-2. Se excluyeron aquellos pacientes que no cuenten con determinación de DHL sérica al momento de su ingreso a UCI, pacientes con hepatopatías crónicas, con presencia de expediente incompleto, pacientes con estancia menor a 24 horas y con reingreso del paciente a UCI por la misma causa.

Se identificó a aquellos pacientes con estancia igual o mayor de 24 horas en UCI que cumplieron con los criterios de inclusión y fueron ingresados al estudio. Posteriormente se documentó en la hoja de recolección de datos las siguientes variables; edad, sexo, fecha de ingreso, comorbilidades, fecha diagnóstico COVID-19, fecha de intubación, fecha de ingreso a la UCI, puntaje de ingreso de las siguientes escalas SOFA y APACHE II.

Análisis estadístico.

En el análisis estadístico las variables numéricas se expresaron como promedio \pm desviación estándar y las nominales se expresaron en frecuencias y porcentajes. Para la comparación de las variables numéricas se utilizaron la prueba T de Student o U- Mann Whitney según la distribución de los datos y para las nominales la prueba Chi cuadrada o exacta de Fisher. La utilidad del nivel sérico de DHL para predecir mortalidad se evaluó mediante su capacidad discriminativa (área bajo la curva ROC y su intervalo de confianza del 95%) y calibración (Youden). Se identificó punto de corte de discriminación en la curva ROC con lo que se dividió la muestra en dos grupos, para identificación de factores riesgo se realizó análisis uni y multivariado. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente

significativo. Se utilizó el paquete Statistical Package for Social Science, SPSS 20.0 para Windows, Chicago III).

RESULTADOS.

Ingresaron al estudio 87 pacientes, el 65.5% fueron hombres, la edad promedio fue de 54.1 ± 12.9 años, el IMC tuvo una mediana de $29.1 \text{ m}^2\text{SC}$ ($26.6 - 32$); respecto a la gravedad de la enfermedad evaluada por SOFA y APACHE II, 6 ($4 - 8$) puntos para el primero y 14.9 ± 4.7 puntos para el segundo, el grado de lesión pulmonar fue predominantemente severo en el 74.7% de los casos, la comorbilidad más frecuente fue la obesidad en el 57.5% de los casos, seguido de DM tipo 2 16.1% y HAS 9.3%; el nivel sérico de DHL 492 UI ($329 - 665$), AST tuvo mediana de 30 ($20 - 45$), ALT 33 ($20 - 58$) y BT 0.6 ($0.4 - 0.7$). La mediana de estancia en UCI fue de 16.5 días ($11 - 23$). La mortalidad fue del 50.6%. (Ver Tabla 1)

Con la finalidad de verificar la utilidad de la DHL como predictor de mortalidad en los pacientes críticos con neumonía por SARS-Cov-2 se realizó curva ROC (ver Fig.1) con AUC 0.65 IC95% 0.53 – 0.76, se calculó sensibilidad y especificidad obteniendo 82% y 58% respectivamente, VPP 67%, VPN 75%, TFP 42%, TFN 18%. Con lo anterior se identificó el punto de corte para mortalidad de $\text{DHL} \geq 355$ UI con lo que se dividió a la muestra en dos grupos.

La edad entre los grupos fue de 55.5 ± 13.6 vs 53.6 ± 12.7 años sin diferencia significativa, el sexo masculino fue el más frecuente 65% de los casos para ambos grupos, IMC 31 vs $28.7 \text{ m}^2\text{SC}$, el grado de lesión pulmonar fue severo para ambos grupos 46 vs 86.9% y fue más frecuente para el grupo de DHL elevada con diferencia muy significativa, la comorbilidad más frecuente entre los grupos fue la obesidad 57.7 vs 57.4%, seguido de DM tipo2 11.5 vs 18% y HAS 7.7 vs 9.8% sin diferencia significativa entre los grupos. Se encontró diferencia significativa entre los niveles de AST 21 ($14 - 34$) vs 36 ($23 - 51$) y ALT 24 ($17 - 40$) vs 36 ($23 - 66$). La estancia UCI no mostró diferencias 15 ($19 - 41$) vs 17 ($11.5 - 24.5$). La mortalidad fue diferente entre los grupos 30.8 vs 59%, $p=0.01$. (ver Tabla 2).

Con lo anterior se realizó análisis uni y multivariado con el objetivo de identificar otros factores de riesgo contribuyentes. En el análisis univariado identificamos que a mayor puntaje de SOFA el riesgo de muerte es de OR 1.29 (IC95% 1.05 – 1.59, $p=0.02$), SIRA moderado OR 0.13 (IC95% 0.38 – 0.44, $p=0.00$), AST 1.01 (IC95% 1.01 – 1.09, $p=0.01$), riesgo de muerte OR 3.24 (IC95% 1.22 – 8.6, $p=$

0.02). En el análisis multivariado las variables que se mantuvieron con significancia estadística para riesgo de mortalidad fueron: AST OR 1.04 (IC95% 1 – 1.08, $p=0.04$) y la mortalidad per se OR 2.49 (1.07 – 40.35, $p= 0.01$) y como factor de protección SIRA moderado OR 0.17 (IC95 0.05 – 0.56, $p=0.00$). (ver Tabla 3)

TABLAS Y FIGURAS.

Tabla 1. Características basales de la población.		
	n= 87	
Edad, DE	54.1	±12.9
Sexo, hombre, n ,%	57	65.5
IMC, m, RIC	29.1	26.6 - 32
APACHE II, DE	14.9	± 4.7
SOFA, m, RIC	6	4- 8
Grado de lesión pulmonar, n, %		
Moderado	22	25.3
Severo	65	74.7
Comorbilidades,n, %		
Obesidad	50	57.5
DM tipo 2	14	16.1
HAS	8	9.3
IHC	3	3.5
EVC	3	3.5
EPOC	3	3.45
IRC	2	2.3
DHL, m, RIC	492	329 - 665
AST, m, RIC	30	20 - 45
ALT, m, RIC	33	20 - 58
BT, m, RIC	0.6	0.4 - 0.7
Muertos, n, %	44	50.6
Ingreso Hosp, m, RIC	1	1 - 2
Ingreso UCI, m, RIC	3	2 - 6
EUCI,m, RIC	16.5	11 - 23
IMC= Índice de Masa Corporal, APACHE= acute		

physiologic and chronic health evaluation, SOFA= sequential organ failure assessment, DM tipo 2= Diabetes Mellitus tipo 2, HAS= Hipertension arterial sistemica, IHC= insuficiencia hepatica cronica, EVC= Enfermedad Vasculat Cerebral, EPOC= Enfermedad pulmonar obstructiva Cronica, IRC= Insuficiencia Renal Cronica, DHL= Deshidrogenasa Lactica, AST= aspartato aminotransferasa, ALT= Alanino aminotransferasa, BT= Bilirrubina Total.

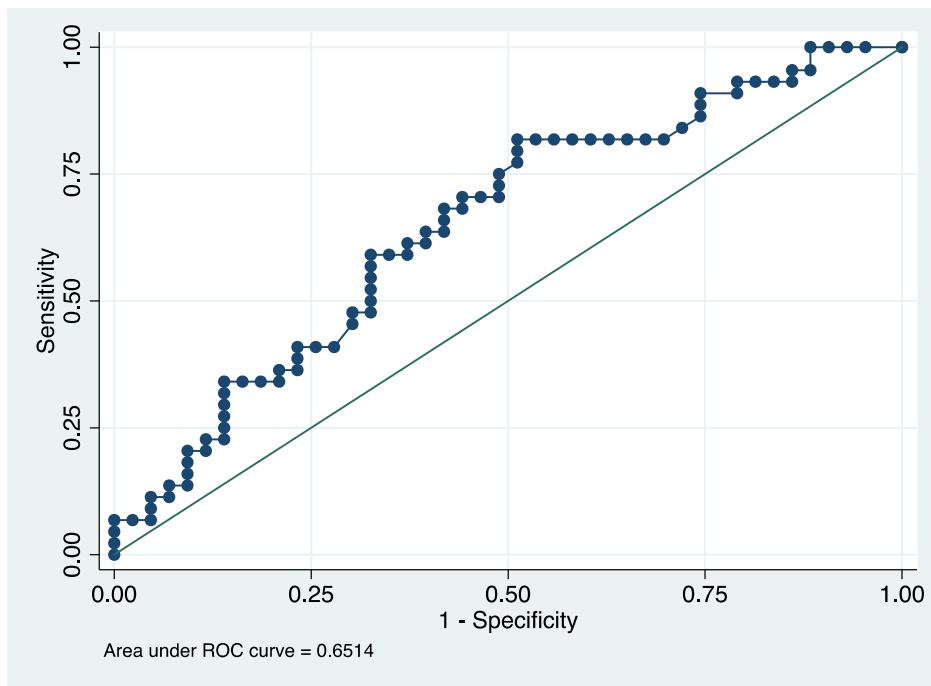


Fig. 1 Curva ROC para discriminación de DHL para mortalidad.

Tabla 2. Comparación entre grupos de acuerdo con punto de corte de DHL.

	DHL < 355		DHL > 355		p
		n= 26		n= 61	
Edad, DE	55.5	± 13.6	53.6	± 12.7	0.26
Sexo, hombre, n ,%	17	65.4	40	65.6	0.99
IMC, m, RIC	31	27.5 - 32.5	28.7	26.6 - 31.3	0.17
APACHE II, DE	13.7	± 4.2	15.5	± 4.8	0.09
SOFA, x, DE	5	± 2.1	6.4	± 2.7	0.01
Grado de lesión pulmonar, n, %					
Moderado	14	53.8	8	13.1	0.00
Severo	12	46.2	53	86.9	
Comorbilidades,n, %					
Obesidad	15	57.7	35	57.4	0.98
DM tipo 2	3	11.5	11	18.0	0.34
HAS	2	7.7	6	9.8	0.54
IHC	1	3.8	2	3.3	0.66
EVC	1	3.8	2	3.3	0.66
EPOC	1	3.8	1	1.6	0.66
IRC	0	0.0	2	3.3	0.49
AST, m, RIC	21	14 - 34	36	23 - 51	0.003
ALT, m, RIC	24	17 - 40	36	23 - 66	0.04
BT, m, RIC	0.5	0.4 - 0.8	0.6	0.4 - 0.7	0.97
Muertos, n, %	8	30.8	36	59.0	0.01
Ingreso Hosp, m, RIC	1	1 - 2	1	1 - 2	0.43
Ingreso UCI, m, RIC	1	1 - 6	4	2 - 6	0.61
EUCI,m, RIC	15	19 - 41	17	11.5 - 24.5	0.27
IMC= Índice de Masa Corporal, APACHE= acute physiologic and chronic health evaluation, SOFA= sequential organ failure assessment, DM tipo 2= Diabetes Mellitus tipo 2, HAS= Hipertension arterial sistémica, IHC= insuficiencia hepática crónica, EVC= Enfermedad Vascul ar Cerebral, EPOC= Enfermedad pulmonar obstructiva Crónica, IRC= Insuficiencia Renal Crónica, DHL= Deshidrogenasa Láctica, AST= aspartato aminotransferasa, ALT= Alanino aminotransferasa, BT= Bilirrubina Total.					

Tabla 3. Análisis uni y multivariado						
	OR	IC 95%	P	OR	IC 95%	P
IMC	0.95	0.88 - 1.04	0.28			
APACHE II	1.09	0.98 - 1.21	0.1	0.97	0.82 - 1.15	0.73
SOFA	1.29	1.05 - 1.59	0.02	1.19	0.85 - 1.66	0.3
SIRA moderado	0.13	0.38 - 0.44	0.00	0.17	0.05 - 0.56	0.00
AST	1.05	1.01 - 1.09	0.01	1.04	1.00 - 1.08	0.04
ALT	1.01	0.99 - 1.03	0.12			
Muertos	3.24	1.22 - 8.6	0.02	2.49	1.07 - 40.35	0.01

IMC= Índice de Masa Corporal, APACHE= acute physiologic and chronic health evaluation, SOFA= sequential organ failure assessment, SIRA= Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda, DM tipo 2= Diabetes Mellitus tipo 2, HAS= Hipertensión arterial sistémica, IHC= insuficiencia hepática crónica, EVC= Enfermedad Vasculiar Cerebral, EPOC= Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, IRC= Insuficiencia Renal crónica, DHL= Deshidrogenasa Láctica, AST= aspartato aminotransferasa, ALT= Alanino aminotransferasa

DISCUSIÓN.

Los resultados obtenidos del estudio fueron:

1. El rendimiento de la DHL como predictor de mortalidad en pacientes críticos con neumonía por SARSCov-2 es regular AUC 0.65 IC95% 0.53 – 0.76.
2. La utilidad de la DHL como predictor de mortalidad es más sensible 82% que específica 58%, VPP 67%, VPN 75%, TFP 42%, TFN 18%.
3. La tasa de mortalidad fue de 50.6%.
4. El punto de corte para mortalidad fue de DHL \geq 355 UI.
5. La comorbilidad más frecuente fue la obesidad en el 57.5%.

El SARSCov-2 es causante de nuevos casos de neumonía, el mundo vive una situación sin precedentes a causa de la pandemia por la nueva cepa del coronavirus COVID-19. El 31 de diciembre de 2019 en Wuhan (China), se reportaron los nuevos casos de neumonía de etiología desconocida, por lo que se empezaron a realizar nuevos estudios que ayudaron a identificar al nuevo tipo de coronavirus cuya infección pulmonar vivimos en la actualidad; la tipificación de su genoma, permitió encontrar la taxonomía. (3)

La DHL es considerada una enzima de actuación especial en casos de anaerobiosis, esta enzima se encarga de la conversión de ácido pirúvico a lactato por la vía glucolítica en ausencia de oxígeno. El nivel sérico de DHL se correlaciona con el daño tisular que implica la ruptura de la membrana celular secundaria a procesos múltiples, dentro de ellos la infección viral, por lo tal motivo, se verifica la elevación sérica de la enzima, en las primeras horas de inicio de la infección, tal elevación tiene como finalidad cubrir las demandas para la síntesis de nuevas copias virales. (6) (7).

Varios estudios realizados en la China acerca del curso clínico y los factores de riesgo para mortalidad de pacientes por COVID-19 informan que los factores de riesgo de mal pronóstico se encuentran edad avanzada, comorbilidades que incluyen patologías cardiovasculares, diabetes mellitus, hipertensión y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Vadugnathan y cols (4) evidenciaron que el 46.4%

de los pacientes tenían comorbilidades. Es fundamental mencionar que los pacientes que ingresaron a las UCI's tenían un número significativo de comorbilidades (72.2%) en comparación con los que no ingresaron (37.3%). (5) (8). En este estudio encontramos que el IMC estaba correlacionada con el nivel de DHL con un OR de 0.95 IC; 0.88- 1.04 $p= 0.28$ sin embargo en el estudio de Zhoé y colaboradores (14) demostró que la diabetes estaba correlacionada con el nivel de DHL con un OR de 1.01 (IC95% 1.0 – 1.02), $p= 0.038$. (14). Este estudio indicó que la asociación entre la elevación de LDH y el mal pronóstico no se vio afectada respecto a la hipertensión o la diabetes, se sabía que estos factores aumentaban la gravedad de COVID-19 y su mortalidad asociada, por lo tanto, pueden confundir la asociación.

En nuestro estudio se encontró que un puntaje de SOFA de 4 puntos y un APACHE II de 14.7 puntos se asocia a la severidad de la enfermedad, en el estudio retrospectivo de Yin Han y colaboradores (5) también utilizaron las escalas para valorar gravedad de la enfermedad, un puntaje de 3 puntos para SOFA y 8.5 puntos para APACHE II se asociaron con más probabilidad de muerte. (5) En nuestro estudio se hizo se observó que la escala de SOFA un puntaje de 8 determina un OR 1.2 de probabilidad de muerte con IC 95%1.05-1.59, $p= 0.02$, al igual que en el estudio retrospectivo de Zhou y colaboradores (14) el puntaje de SOFA de 6 puntos, en la escala de SOFA representa un OR de 5.65 con un IC95% 2.61-12, $p= 0.01$ similar a lo reportado en nuestro estudio.(14)

Uno de los principales objetivos del presente estudio fue el rendimiento de la DHL como un predictor de mortalidad en pacientes con neumonía por SARS-Cov-2 al respecto encontramos un AUC 0.65% (IC 95% 0.53 – 0.76), con una sensibilidad del 0.82 y especificidad del 0.58, que coincide con el estudio que realizado por Martha y cols (11) AUC 0.77 (IC95% 0.73 – 0.8). (11), con sensibilidad de 0.74 (IC95% 0.6 – 0.85), especificidad 0.69 (IC95% 0.58 – 0.78).

En el estudio retrospectivo de Xingtong Dong y colaboradores (8), se determinó que la elevación de DHL mayor a 358 U/L se asocia a progresión de la enfermedad y mortalidad, con una mortalidad general del 45%, semejante a lo

encontrado en nuestro estudio en donde el punto de corte para mortalidad fue de $DHL \geq 355$ U/L y con una mortalidad del 50.6%.

Por su parte Henry y cols (10) en meta análisis de nueve estudios, con $n= 1, 532$ pacientes, a cerca de la predicción de los niveles de DHL medido con respecto a la severidad y mortalidad de la pacientes con COVID-19, demostró que los niveles elevados de DHL entre 240 to 253.2 U/L se asocian a 6 veces el riesgo de desarrollar enfermedad severa (IC95% 3.47–12.28), mientras que en nuestro estudio se reporto con niveles de DHL mayor 355 UI se asocia a 2.4 veces de riesgo desarrollar enfermedad severa (IC 95% 1.07-40.35).

Asimismo, identificamos que la elevación AST aunada a DHL tiene un OR 1.04 (IC95% 1 – 1.08, $p= 0.04$) para y riesgo de mortalidad, similar a lo documentado en el estudio retrospectivo de Yi Han y colaboradores (5) en donde la AST mostró un OR; 1.01 (IC 95% 1.05-1.14, $P= 0.001$).

La fortaleza del estudio realizado radica en la amplificación del conocimiento sobre la DHL como un predictor de mortalidad, así como, la estimación del nivel sérico de en nuestra población, asociado a factores ya antes mencionados que incrementan la mortalidad de los pacientes con SARS Cov-2.

El desarrollo del estudio fue factible debido a que en la Unidad de Médica de Alta Especialidad del Centro Médico La Raza, contamos con la determinación sérica de DHL, la cual ha demostrado gran relevancia clínica ya que se ha demostrado que los niveles altos de DHL son un factor pronostico importante que predice mortalidad en pacientes críticamente enfermos por infección por SARSCov-2. (8)(12).

CONCLUSIONES.

1. El rendimiento de la DHL como predictor de mortalidad en pacientes críticos con neumonía por SARSCov-2 es regular AUC 0.65 IC95% 0.53 – 0.76.
2. La utilidad de la DHL como predictor de mortalidad es más sensible 82% que específica 58%, VPP 67%, VPN 75%, TFP 42%, TFN 18%.
3. La tasa de mortalidad fue de 50.6%.
4. El punto de corte para mortalidad fue de $DHL \geq 355$ UI.
5. La comorbilidad más frecuente fue la obesidad en el 57.5%.

REFERENCIAS

1. Chen N ZMDXQJGFHYea. Eoidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pnemonia in wuhan, China; a descrtptive study. LANCET. 2020; 395(10223).
2. Giuseppe L PM. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (CIVID 19) and other viral outbreaks. Clin Chem. 2020.
3. Wu C CXCYXJZXXSea. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in wuhan, china. JAMA. 2020 MARCH.
4. Vaduganathan M VOTVPMS. Renine angiotensine aldosterone system inhibitors in patientes with covid -19. New England journal. 2020; 30.
5. Yi H HZSMWWCJCTZSYZYXea. Lactate dehydrogenase an independent risk factor of severe COVID 19 patients a retrospective and observational study. Journals. 2020 Dec.
6. Garcia A RMSMRC. Deshidrogenasa Lactica como factor pronostico en nemonias. Med. Int. Mex. 2017 Sep; 5(33).
7. Maldonado V HCOESCPJMJJYea. Pentoxifylinr decreases serum LDH levels and increases lymphocyte count in COVID-19 patients. Results from an external pilot study. Elsevier. 2020.
8. Xingtong D LSYL. Pronostic value of lactate dehydrogenase for in hospital mortality in severe and critically illpatients with Covid-19. International Journal of Medical Sciences. 2020; 17(14).
9. Weiss P MD. Clinical course and mortality risk of severe COVID-19. LANCET. 2020.
10. Henry B AGWJBSVJPLMG. Lactate dehydrogenase levels predict coronavirus disease 2019 (COVID19) severity and mortality: a pooled analysis. Am J of Emerg Med. 2020 Mayo;(1722-1726).
11. Martha J WAPR. Pronostic value of elevated lactate dehydrogenase in patients with COVID 19: a systematic review and meta- analysis. BMJ. 2021 Enero;(1-6).
12. Szarpak L RSKea. Lactate dehydrogenase level as COVID-19 severity marker. 2020;(1-2).
13. Giuseppe L PM. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID19) and other viral outbreaks. Clin Chem Lab Med. 2020.

14. Zhou F. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. The Lancet. 2021.

ANEXOS.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Médico
Nacional “La Raza**

“Utilidad del nivel sérico de Lactato deshidrogenasa como predictor de mortalidad en pacientes criticos con neumonía por COVID-19.”			
Folio;	NSS:	Edad: Sexo: M () H ()	
Fecha ingreso:			
INDICE DE CHARLSON			
Infarto Miocardio()	Insuficiencia Cardiaca ()	Enfermedad vascular periférica ()	Enfermedad cerebrovascular. ()
Enfermedad Pulmonar Obstructiva ()	Enfermedad tejido conectivo ()	Úlcera Gastroduodenal ()	Hepatopatía leve()
Diabetes Mellitus no complicada ()	Diabetes Mellitus complicada ()	SIDA ()	Demencia ()
Hemiplejía ()	Enfermedad Renal Crónica ()	Tumor sin metastasis ()	Leucemia ()
Linfoma ()	Enfermedad Hepática moderada severa (.)	Tumor sólido con metastasis ()	Ninguna (.)
INGRESO			
Fecha diagnóstico COVID-19:			
Fecha de Intubación:			
Fecha Ingreso UCI:			
SOFA:			
APACHE II:			
Estatus	Vivo	Muerto	
Nivel Sérico DHL <354 U/L	SI	NO	