



---

---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**HOSPITAL GENERAL DE MORELIA**

**“DR. MIGUEL SILVA”**

**“HALLAZGOS EN MARCADORES SANGUÍNEOS Y GRAVEDAD EN COVID-19  
EN PACIENTES DEL HOSPITAL GENERAL DR MIGUEL SILVA”**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**P R E S E N T A:**

**DR. ALEJANDRO GARCÍA SUÁREZ**

**ASESORES DE TESIS**

**DR JAIME CARRANZA MADRIGAL  
DRA ALICIA RIVERA TRUJILLO**

**Morelia, Michoacán  
México  
2022**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

## **DIRECTORIO**

### **HOSPITAL GENERAL DE MORELIA "DR MIGUEL SILVA"**

**DR. ROMÁN ARMANDO LUNA ESCALANTE**

**DIRECTOR**

**DR. OMAR SALMERÓN COVARRUBIAS**

**SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**

**DRA. ALICIA RIVERA TRUJILLO**

**ASESOR CLÍNICO**

**DR. JAIME CARRANZA MADRIGAL**

**ASESOR METODOLÓGICO**

# CARTA DE APROBACIÓN DE LOS COMITÉS



Dependencia SECRETARÍA DE SALUD  
Sub-dependencia HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"  
Oficina COMITÉS DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN Y DE INVEST  
No. de oficio 5009/2022/078  
Expediente  
Asunto APROBACIÓN DE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

"2022, AÑO DE RICARDO FLORES MAGÓN"

Atapaneco, Morelia, Michoacán, 23 de mayo del 2022.

C. DR. ALEJANDRO GARCÍA SUÁREZ  
RESIDENTE DE MEDICINA INTERNA  
INVESTIGADOR PRINCIPAL  
PRESENTE.

Por este conducto le informamos, que el Comité de Ética en Investigación con número de Registro CONBIOÉTICA-16-CEI-004-20161212 con fecha de expedición diciembre 13 del 2019 y el Comité de Investigación con número de Registro COFEPRIS-17-CI-16053153 con fecha de expedición 11 de noviembre del 2017 del Hospital General "Dr. Miguel Silva", revisaron y APROBARON su proyecto de investigación con número de registro 613/02/22 titulado:

**"HALLAZGOS EN MARCADORES SANGUÍNEOS Y GRAVEDAD EN COVID-19 EN PACIENTES DEL HOSPITAL GENERAL DR MIGUEL SILVA"**

No omitimos mencionarle que deberá presentar a estos comités los resultados parciales y finales, así como cualquier enmienda que se pretenda realizar en el transcurso de la investigación de acuerdo a la norma oficial mexicana que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos y a la Guía Nacional Para la Integración y funcionamiento de los comités de Ética en Investigación.

Sin más por el momento, le enviamos un cordial saludo.

ATENTAMENTE

DRA. CLAUDIA AGUSTINA RAMOS OLMOS  
PRESIDENTA DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACION  
DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"

COMITE DE ÉTICA EN  
INVESTIGACIÓN  
C.p. Dra. María Patricia González Medina - Subdirectora de Enseñanza e Investigación Hospital General "Dr. Miguel Silva" - Presidente  
SECRETARÍA DE SALUD DE MICHOACÁN

CAROLFLB/sev

DR. JOSÉ FRANCISCO LÓPEZ BELTRÁN  
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE INVESTIGACION  
DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA".

COMITE DE INVESTIGACIÓN  
HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"  
SECRETARÍA DE SALUD DE MICHOACÁN

Al contenido específico, conforme los datos suministrados en el expediente del expediente número 613/02/22

"El remitente del presente documento es responsable de la veracidad de los datos del Comité de Ética Administrativa con la que se emite, en relación a sus atribuciones"

## **DEDICATORIA**

**A mis Padres, por siempre brindarme todo el apoyo y por hacer hasta lo imposible por verme alcanzar cada objetivo, anteponiéndome incluso a ellos mismos.**

**A mis hermanos, por ayudarme siempre a impulsar mis objetivos y animarme en el proceso.**

**A toda mi familia por siempre estar.**

## **AGREDECIMIENTOS**

A mis asesores: la Dra. Alicia Rivera Trujillo y al doctor Jaime Carranza Madrigal, ya que sin su ayuda no hubiera sido posible la culminación de este proyecto. Gracias por el apoyo incondicional en todo momento.

A mis profesores adscritos al servicio de Medicina Interna, por su gran apoyo y por siempre inspirarme y encaminarme en el sendero de esta noble profesión.

A mis compañeros residentes, por ser los mejores amigos en este proceso de la Residencia médica y apoyarme siempre.

## RESUMEN

### TÍTULO: "HALLAZGOS EN MARCADORES SANGUÍNEOS Y GRAVEDAD EN COVID-19 EN PACIENTES DEL HOSPITAL GENERAL DR MIGUEL SILVA"

**Introducción:** Las alteraciones en múltiples marcadores sanguíneos se han relacionado con la gravedad en la infección por SARS-CoV-2 sin embargo, no ha habido estudios en Latinoamérica.

**Objetivo General:** Determinar la Asociación que existe en Marcadores Sanguíneos y la Gravedad en COVID-19 en pacientes del Hospital General de Morelia "Dr Miguel Silva".

**Material y métodos:** Estudio observacional, analítico, de casos y controles, retrospectivo, transversal en expedientes de pacientes hospitalizados del 01 de enero del 2021 al 31 de diciembre del 2021 por COVID-19 con RT-PCR positiva. Se obtuvo estadística descriptiva y analítica, se usaron medidas de tendencia central y otros métodos como Prueba de T de Student para comparar variables numéricas continuas y Chi Cuadrada para variables categóricas, y para calcular la probabilidad de asociación de las variables hematológicas con la gravedad de COVID-19 se utilizó la razón de momios con intervalo de compatibilidad del 95%

**Resultados:** De 687 expedientes revisados, lo observado en este estudio fue que la mayoría de pacientes fueron hombres, una media de edad de 56.4 años; y todas las variables de marcadores sanguíneos como alteraciones en los leucocitos, en dímero D, proteína C reactiva, ferritina y hemotipo se asociaron a mayor probabilidad de requerimiento de ventilación mecánica invasiva y muerte.

**Discusión:** Los resultados observados en este estudio coinciden con los reportados en la literatura mundial.

**Conclusión:** En pacientes COVID-19 con RT-PCR positiva que requirieron hospitalización para apoyo ventilatorio, se observó que niveles alterados de leucocitos, dímero D, proteína C reactiva y ferritina sérica se asocian contundentemente a un riesgo incrementado de requerir ventilación mecánica invasiva y de muerte.

## ÍNDICE

RESUMEN DEL PROYECTO.....	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	8
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	9
MARCO TEÓRICO.....	10
JUSTIFICACIÓN.....	28
OBJETIVOS.....	30
HIPÓTESIS.....	30
MATERIAL Y MÉTODOS.....	31
DISEÑO DE ESTUDIO.....	31
POBLACIÓN.....	31
MUESTRA.....	31
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	31
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	31
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	32
DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	32
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	35
ASPECTOS ÉTICOS.....	37
RESULTADOS.....	40
DISCUSIÓN.....	57
CONCLUSIONES.....	60
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	61

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La infección asociada al SARS-CoV-2 es una enfermedad con alta morbilidad y mortalidad de nueva aparición que parece persistirá y prevalecerá tal vez por los próximos años, ya que desde el año 2019 que se reportó por primera vez y alcanzando las cifras hasta el 31 de diciembre del 2021 a nivel mundial un total de casos confirmados de 281'808,931 casos de los cuales un total de fallecidos por dicha causa de 5',411,759 según cifras de la Organización Mundial de la Salud. En México para la misma fecha se contabilizaron 3'979,723 casos de los cuales hubo registro de 299,428 defunciones confirmadas y 3'680,295 pacientes recuperados, siendo con estas cifras colocándolo dentro de los primeros 10 países con mayor tasa de contagio y de mortalidad a nivel mundial. A nivel estatal, reportándose para esa misma fecha un total de 120,945 casos confirmados, de los cuales 8,116 fueron defunciones, por lo que al ser el Hospital con mayor cantidad de casos referidos, no se encuentra exento de cifras representativas como las vistas en otros niveles.

Su prevalencia se ha mostrado variable en distintas poblaciones, y en donde en los casos de moderada y severa gravedad, es decir los hospitalizados, se han observado múltiples alteraciones en distintos sistemas, siendo uno de los más afectados, el hematológico.

Marcadores sanguíneos específicos como lo son los glóbulos blancos, marcadores de la coagulación como el Dímero D, proteínas inflamatorias como la proteína C reactiva y la ferritina, y el hemotipo sanguíneo pueden ser predictores confiables de gravedad en estos pacientes que nos hablan directamente del curso de la enfermedad aguda por esta infección, según lo han demostrado algunas series de casos con muestras variables de población en otras poblaciones, por lo que estas variables se asocian directamente a la gravedad y por ende a la mortalidad de los pacientes por lo que su identificación temprana y corrección oportuna es parte fundamental para la supervivencia del enfermo.

A lo largo de estos años de pandemia y al encontrarse en uno de los países que mayor tasa de contagios y mortalidad mundial ha presentado es importante tener este tipo de estudios en esta población, y especialmente, al encontrarnos en un

Hospital de Referencia Estatal, que ha tenido un número considerable de pacientes hospitalizados por infección por SARS-CoV-2 es importante tener conocimiento de los marcadores sanguíneos ya previamente mencionados ya que además de que se encuentran disponibles en nuestro Centro, se puede realizar seguimiento en relación al pronóstico del paciente y es que se insiste en que se ha observado una relación entre múltiples marcadores sanguíneos y gravedad en COVID-19, sin embargo, no hay estudios en Latinoamérica que describan esta correlación.

Para esta investigación se plantea la siguiente pregunta:

¿Cuál es la asociación que existe entre marcadores sanguíneos como Proteína C reactiva, número total de leucocitos, Dímero D, grupo sanguíneo y ferritina con la gravedad en pacientes ingresados por COVID-19 con RT-PCR positiva en el Hospital General de Morelia "Dr Miguel Silva"?

## MARCO TEÓRICO

La pandemia actual de COVID-19, infección causada por el virus SARS-CoV-2 que pertenece a la familia de los coronavirus(1) siendo virus envueltos de ARN de sentido positivo que pertenecen a la familia *Coronaviridae* y al orden *Nidovirales*.(2) Esta pandemia ha azotado a todo el mundo desde el mes de diciembre de 2019 donde se registraron los primeros casos de neumonía viral asociados a un beta coronavirus en personas expuestas a un mercado mayorista de mariscos y otros animales en la ciudad de Wuhan, en la provincia de Hubei, China (1). El 31 de diciembre de 2019 se reportan los primeros casos de neumonía asociada a SARS-CoV-2 que se identificó posterior a la realización de secuenciación de ácidos nucleicos mediante el uso de PCR de transcripción reversa en tiempo real en células epiteliales del tracto respiratorio inferior de cuatro pacientes diagnosticados con neumonía de causa desconocida hasta su identificación, apareciendo nuevos casos en varios países y creciendo de manera exponencial por que se declara situación de Pandemia y preocupación internacional a partir del 30 de enero de 2020 por parte de la Organización Mundial de la Salud (3), registrándose un total de casos confirmados al 01 de septiembre del 2021 de 216´867,420 casos de los cuales un total de fallecidos por dicha causa de 4´507,837 según cifras de la Organización Mundial de la Salud (4), lo que ha resultado en un impacto significativo sobre los sistemas de salud, aspectos socioeconómicos, y el sustento de muchos (3).

En México, se describió el primer caso de infección por SARS-CoV-2 en el mes de febrero del año 2020 (5), donde hasta el 01 de septiembre del 2021 se contabilizaron 3´578,686 casos de los cuales hubo registro de 260,503 defunciones confirmadas y 2´715,043 pacientes recuperados (6), siendo con estas cifras colocándolo dentro de los primeros 10 países con mayor tasa de contagio y de mortalidad.

El virus del SARS-CoV-2 es un virus de ARN monocatenario positivo tiene un diámetro de 60 a 140nm, de forma esférica y con espículas de aproximadamente 9 a 12 nm este virus tiene similitud con otros betacoronavirus que se han encontrado en otros huéspedes intermediarios como civetas y dromedarios y definitivos como el murciélago, considerándose así el huésped original (7). En su membrana y con

viriones esféricos de 125nm de diámetro, contiene cuatro proteínas estructurales principales, las cuales son: las Proteínas Espiga (S), Membrana (M), envoltura (E) y Nucleocápside (N) (8). La Proteína S es una glucoproteína que media la unión de al receptor del huésped. La Proteína M es la proteína estructural más abundante y se cree que es la que le otorga la forma al virión. La Proteína E es una proteína transmembranal que se encuentra dentro del virión y que tiene actividad de canal iónico que facilita el ensamblaje y la liberación del virus lo que es muy importante para la patogénesis de la enfermedad. La Proteína N es la única proteína presente en la nucleocápside, interviene en la afinidad del ARN viral en vez del no viral e interacciona con la Proteína M para empaquetar el genoma encapsulado en partículas virales (8).

La infección viral inicia con la unión del virión a la célula huésped mediante la interacción de la Proteína S y su receptor que es la enzima convertidora de angiotensina II para ingresar a las células humanas (9).

Después de la unión al receptor, el virus tiene acceso al citoplasma de la célula huésped por medio de una proteasa que permite la fusión de la membrana viral y celular. Una serie de divisiones en la Proteína S permite la formación y liberación del genoma viral al citoplasma (9). El siguiente paso después de infectar las células del huésped es la replicación de las proteínas virales, el cual comienza con la traducción del ARN genómico del virión. Este gen codifica dos poliproteínas utilizando una secuencia ya descrita 5'-UUUAAAC-3', que permite el desplazamiento del ribosoma en el marco de lectura y codificando dos o tres proteasas tipo papaína que se ensamblan en el complejo replicasa-transcriptasa para crear un entorno adecuado para la síntesis de ARN y donde además de esta de esta función de replicación, se ha identificado que bloquea la respuesta inmune innata. En esta etapa de replicación, la parte más importante es cuando se fusionan los segmentos de secuencias reguladoras transcripcionales donde en esta puede haber fenómeno de recombinación que tiene un papel importante en la evolución viral y la patogenicidad de la infección (10).

Después se lleva a cabo el ensamblaje, que sirve para formar viriones los cuales son transportados a la superficie celular en vesículas y liberados por exocitosis (10).

La Proteína S no se ensambla en los viriones, sino que transita a la superficie celular donde media la fusión entre células infectadas y células sanas adyacentes lo que produce la formación de células gigantes multinucleadas que permite que el virus se propague dentro de un organismo infectado sin ser detectado o neutralizado por anticuerpos específicos contra el virus (11).

El SARS-CoV-2 tiene la capacidad de infectar principalmente a las células epiteliales del tracto respiratorio inferior mediante el receptor de la enzima convertidora de angiotensina II (12). Además, tiene la capacidad de ingresar en los macrófagos y células dendríticas, provocando la liberación de citocinas proinflamatorias que contribuyen a la enfermedad. Diversas publicaciones han reportado un aumento de citocinas proinflamatorias y una respuesta reducida de células T en la gravedad de la enfermedad. las primeras observaciones han sido de un aumento en suero de IL1B, IL6, IL12, IFN, IP10 y MCP1 que se asocian con la inflamación y daño pulmonar extenso, por lo que se piensa que altas concentraciones de citocinas proinflamatorias producidas por la respuesta celular producen la activación de Linfocitos Th1 y también estimula la secreción de Linfocitos Th2, principalmente IL4 e IL10 que suprimen la inflamación (13).

Ahora se sabe que la principal vía de transmisión de SARS-CoV-2 es de una persona a otra, que ha estado en contacto íntimo con pacientes o portadores en incubación ya que las personas que se encuentran en período de incubación se consideran posibles transmisores (12).

Las tres principales rutas de transmisión son: 1) transmisión por gotas: ocurre cuando una persona infectada tose o estornuda y las gotas liberadas son ingeridas o inhaladas por personas cercanas; 2) transmisión por aerosoles: sucede cuando las gotas respiratorias se mezclan en el aire del ambiente de un lugar cerrado formando aerosoles que se inhalan a altas dosis (13); 3) aunque en menor frecuencia, la transmisión fecal es posible que se ha observado porque los

enterocitos del íleon y el colon expresan altamente el receptor de la enzima convertidora de la Angiotensina II (14).

Dentro de las manifestaciones clínicas asociadas a la infección por SARS-CoV-2 la más grave es la neumonía y habitualmente se presenta por tos, fiebre y disnea. De los primeros casos confirmados de infección por SARS-CoV-2 para el 02 de enero del 2020, los síntomas más comunes al inicio de la enfermedad fueron fiebre en 40 de 41 pacientes (98%), tos en 18 pacientes (44%) y 22 pacientes desarrollaron disnea (55%). De los síntomas menos comunes fueron la producción de esputo en 11 de 39 pacientes (28%) y cefalea en 3 de 38 pacientes (8%), hemoptisis en 2 de 39 (5%) y únicamente un paciente de 38 presentó diarrea (3%). En un estudio con más de 70,000 casos (Wu et al. 2020) la enfermedad fue leve en 81% de los casos (con neumonía leve o sin ella), moderada en 14% (neumonía con hipoxemia) o grave en 5% (insuficiencia respiratoria que requiere ventilación mecánica, choque o falla multiorgánica). La letalidad general fue de 2.3% y de 49% entre los casos más graves (1). La mediana de duración de los síntomas desde el inicio de la enfermedad hasta la aparición de disnea fue de aproximadamente de ocho días, el desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria fue de nueve días y hasta la ventilación mecánica fue de 10.5 días (2); al igual que el ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos debido al daño alveolar que en pacientes de mediana edad y ancianos con enfermedades preexistentes (principalmente con Cirugía Tumoral, Cirrosis, Hipertensión Arterial, Enfermedad Coronaria, Diabetes Mellitus y Enfermedad de Parkinson) produjo la muerte (2). Los síntomas generales y los respiratorios bajos fueron de los más comunes en las distintas series de casos publicadas hasta ahora, la fiebre está presente entre el 30 y 90% de los pacientes, siendo más frecuente entre los pacientes hospitalizados y menos entre los ambulatorios y de mayor edad. La adinamia, la cefalea y las mialgias son los síntomas más comúnmente reportados entre los pacientes ambulatorios, mientras que la odinofagia, la rinorrea y la conjuntivitis son síntomas frecuentes. Muchos pacientes con infección por SARS-CoV-2 tienen síntomas digestivos como náuseas, vómitos o diarrea, aunque actualmente se sabe que los síntomas gastrointestinales son menos alarmantes que los síntomas respiratorios y que se van presentando conforme avanza la historia

natural de la infección por SARS-CoV-2, y en algunas series, se han reportado estos síntomas hasta en el 79% de los pacientes, sobretodo, en los hospitalizados dentro de los síntomas gastrointestinales ya mencionados y donde además se pueden agregar además dolor abdominal y sangrado gastrointestinal. Se han agregado dos síntomas frecuente que son la anosmia y la ageusia que se ven más frecuentemente en pacientes de edad media que no requieren hospitalización, y que son altamente sugestivos cuando aparecen de infección por SARS-CoV-2 ya que se presentan en la etapa inicial de la enfermedad, una serie de casos a cargo de Lee et al. reportaron que de 3,191 pacientes interrogados el 15.3% presentaron anosmia y ageusia mientras que 20.3% solo presentó ageusia y 27.7% solo anosmia; de éstos, 62.7% fueron mujeres jóvenes de 25 a 59 años de edad. De igual manera se reporta que la mayoría de los pacientes con anosmia o ageusia se recuperaron en promedio en tres semanas, mientras que en los pacientes de edad temprana entre los 20 y los 39 años persistió la anosmia. Los pacientes con síntomas leves se recuperaron después de una semana (15). La proporción de la enfermedad que puede ser asintomática es inexacta, pero se estima en más del 40% de los pacientes (16).

Por otra parte, se han reportado incluso manifestaciones cutáneas en los pacientes positivos a infección por SARS-CoV-2, en una serie de casos de Pérez-Suárez et al., reportaron que de 86 casos valorados con una media de 29 años y siendo 56% mujeres la reacción cutánea más frecuente es la urticaria en 25% de los casos seguida de exantemas en 19% y pseudoperniosis en 12% de los casos. Otro de los hallazgos fue la acrocianosis, signo que refleja la hipoxia periférica, posiblemente en relación a eventos trombóticos, tanto a nivel cutáneo como en los vasos de otros órganos y por ende este signo se observó principalmente en pacientes que requirieron ingreso hospitalario (17).

Las características clínicas más destacadas que se han reportado en los pacientes infectados por SARS-CoV-2 son pacientes entre 25 y 59 años de edad con una mediana de 49 años (16). La mayoría de los infectados son hombres en 59% con enfermedades subyacentes; de éstas las más comunes son Diabetes Mellitus tipo 2, Hipertensión Arterial Sistémica y Enfermedades Cardiovasculares no especificadas (18). Además, se ha identificado que la población de mayor riesgo

son personas con función inmunitaria deficiente, principalmente personas con disfunción renal y/o hepática, personas mayores de 60 años con disfunción renal y/o hepática y mujeres embarazadas (16).

De los pacientes asintomáticos se sabe que en algunas series como la reportada por Bao et al. que la mayoría son jóvenes entre 27 y 56 años y en su mayoría son hombres. De 11 pacientes estudiados, ninguno presentaba síntomas de enfermedad asociada a infección por SARS-CoV-2, sin embargo, el resultado de la prueba fue Positivo, en todos ellos se realizaron estudios de imagen, donde se encontró que seis pacientes presentaban hallazgos anormales en la Tomografía de Tórax, principalmente en vidrio despulido. Sin embargo, las células sanguíneas de todos, función hepática, función renal, función de la coagulación y proteínas inflamatorias como la Proteína C reactiva de alta sensibilidad se encontraban en rango de normalidad y ninguno desarrolló neumonía severa, únicamente síntomas leves en comparación con los reportados en Wuhan (19).

En cuanto al período de incubación, se ha reportado que los síntomas de infección por SARS-CoV-2 aparecen después de un período de incubación de uno a catorce días, con mayor frecuencia de tres a siete días con una media de 5.2 días (11). Se conoce que este período depende de la edad y del estado inmunitario del paciente ya que se han reportado períodos cortos en pacientes mayores de 70 años comparado con pacientes más jóvenes donde el período de incubación es más oscilante y habitualmente más prolongado (16).

**FIGURA 1.-Comportamiento Clínico de la Infección por SARS-CoV-2 respecto al tiempo promedio transcurrido.**

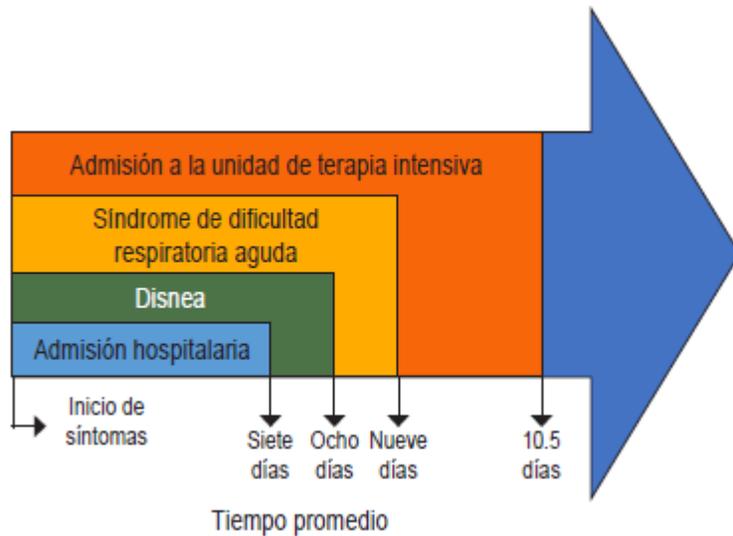


Figura Obtenida de modificación de Huang C et al. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395(10223):597-506. Available in: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)

Entre los hallazgos de laboratorio más comúnmente observados destacan la linfopenia en más del 90% de hospitalizados en algunas series de casos (Goyal et al. 2020), (20) también se describe una elevación de la Proteína C reactiva, Dímero D, deshidrogenasa láctica, ferritina, transaminasas hepáticas, con disminución de albúmina y plaquetas (21).

Para realizar el diagnóstico, existen distintas pruebas diagnósticas que son sugestivas de infección. En los casos de infección autolimitada el diagnóstico es innecesario ya que la enfermedad naturalmente seguirá su curso, sin embargo, puede cobrar importancia en estudios epidemiológicos para identificar un agente etiológico o lugares donde se está produciendo un brote con el objetivo de desarrollar medidas de salud pública y el control de brotes (22).

El estudio por RT-PCR se ha convertido y sigue siendo el método de elección para el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 ya que detecta el ácido nucleico del virus en muestras de esputo, hisopado de garganta y secreciones del tracto respiratorio inferior. Los ensayos serológicos son importantes en los casos en que el ARN sea difícil de aislar o ya no esté presente, y para estudios epidemiológicos.

En la actualidad, las pruebas de detección de ácidos nucleicos del SARS-CoV-2, siguen considerándose el Gold Standard para el diagnóstico de COVID-19. La PCR con transcriptasa reversa es una técnica molecular de detección directa de material genómico por amplificación de ácidos nucleicos. Los genes diana más usados son el gen E, el gen RdRp y el gen N. En zonas de circulación viral comunitaria, se considera suficiente la positividad para un único gen discriminatorio del SARS-CoV-2 para confirmar el diagnóstico (23).

Se han obtenido resultados positivos de la RT-PCR en infectados tanto en muestras respiratorias como no respiratorias (orina, heces y sangre). No obstante, las más usadas y recomendadas por los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) por su rentabilidad diagnóstica son las nasofaríngeas seguidas de las nasofaríngeas. La Organización Mundial de la Salud recomienda recoger ambas muestras en el mismo tubo con el fin de aumentar la carga viral. En infecciones graves, se pueden recoger muestras de vías respiratorias bajas, esputo o aspirado endotraqueal o bronquial incluso lavado broncoalveolar en las que se ha encontrado positividad incluso tras tres semanas de inicio de los síntomas. El momento idóneo para la toma de la prueba depende de la gravedad, en pacientes con enfermedad leve, la transmisión ocurriría básicamente en la primera semana de los síntomas, comprendiendo un período desde uno a dos días antes del inicio de los síntomas hasta cinco a seis una vez iniciados. No obstante, en los casos más graves, esta transmisión sería más duradera e intensa. Se ha objetivado que a partir de la segunda semana disminuye la sensibilidad de la PCR en muestras del tracto respiratorio superior, por lo que, ante presencia de neumonía, se recomienda obtener muestras del tracto respiratorio inferior, especialmente en lavado bronqueoalveolar. En pacientes asintomáticos o contactos estrechos, el tiempo

óptimo para detectar ARN aún llega a ser incierto, por lo que se recomienda realizar una prueba postexposición entre el día cinco y siete posterior al contacto (23).

La RT-PCR se trata de la prueba diagnóstica más sensible y específica disponible por el momento, con una sensibilidad del 85 al 90% y una especificidad de casi 100%, por lo que se ha sido considerada la técnica de elección y referencia para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2. A pesar de que es la prueba del Gold Standard, no está exenta de presentar falsos positivos y falsos negativos. Los falsos negativos se pueden presentar desde <5 al 40% y de pueden deber: a muestra insuficiente, poca carga viral según el estado y progreso de la enfermedad (asintomático, presintomático o postsintomático), transporte inadecuado o con retraso (interrupción de la cadena de frío) o por error en el etiquetaje. Mientras que los falsos positivos que son infrecuentes y no se tiene un porcentaje exacto de casos, se puede deber a contaminaciones cruzadas entre muestras y error en el etiquetaje (24).

Un resultado negativo no excluye la infección, por lo que, si la sospecha clínica es elevada (datos clínicos, contexto epidemiológico, hallazgos radiológicos-a veces más precoces en Tomografía Computarizada que la positividad de la PCR-y analíticos) se recomienda repetir la prueba en 48 a 72 horas o bien, intentar obtener muestra del tracto respiratorio inferior, sobretodo en enfermedad grave o progresiva. Contrariamente, un resultado positivo no siempre se traduce en replicación viral o capacidad infectiva, ya que la PCR puede detectar ARN no viable (sin crecimiento en cultivo viral) sin poderse descartar una coinfección subyacente, así mismo, se han descrito reinfecciones por una cepa heterotípica tras tres meses de la primera infección (23).

El ciclo de umbral de positividad es útil ya que no se cuenta con estándares de cuantificación, reflejando el número de ciclos en una RT-PCR que se necesita para amplificar el ARN y detectarlo, por este motivo, un valor bajo refleja una elevada carga viral (24).

Otra prueba de diagnóstico es la prueba de detección de Antígenos que se basa en la detección de proteínas virales específicas del SARS-CoV-2 como la Proteína N y

las subunidades S1 o S2 de la Proteína S (espícula). Las muestras biológicas usadas proceden del exudado nasofaríngeo, orofaríngeo o de esputo, siendo la carga viral mayor en nasofaringe, siendo más elevada en estadios iniciales de la infección. Teniendo en cuenta que la replicación viral es más acentuada en la fase aguda, el test antigénico se debería usar en los primeros cinco a siete días del inicio de los síntomas. La sensibilidad de esta prueba en sintomáticos supera el 95%, siendo más elevada en estados de alta viremia. Adicionalmente, la especificidad ronda entre el 95 a 99% en estudios realizados en condiciones óptimas. En pacientes asintomáticos, sigue siendo poca la evidencia de positividad. La técnica presenta falsos negativos y positivos, compartiendo las mismas causas que en el caso de la PCR, aunque con valores no tan definidos por la falta de evidencia. Al no ser un estudio con tanta sensibilidad como la PCR para detectar cargas virales bajas, un resultado negativo no descarta la infección, y es recomendable realizar la PCR si la sospecha clínica es elevada (26).

Las pruebas de detección de anticuerpos IgM/A e IgG detectan la presencia de anticuerpos contra SARS-CoV-2 en una muestra de sangre, plasma o suero. En la mayoría de los pacientes infectados se detectan anticuerpos específicos de uno o varios isotipos, neutralizantes o no, en los primeros quince días después del inicio de los síntomas. Respecto a la evidencia previa, parece razonable asumir que los anticuerpos con actividad neutralizante protegen frente a reinfecciones durante un tiempo no definido, no obstante, se siguen desconociendo los niveles necesarios de anticuerpos neutralizantes protectores para que esto pase. La detección de anticuerpos puede ayudar a identificar pacientes que han sido infectados previamente, así como a diagnosticar infección reciente sintomática a partir de tres a cuatro semanas. El punto óptimo para determinar los anticuerpos IgM/A sería de los ocho a catorce días de iniciados los síntomas, mientras que de quince a veintiún días se realizaría la reconversión a IgG. La sensibilidad aumenta tras el inicio de los síntomas, con un rendimiento óptimo a partir de las tres semanas de más del 90% y con una especificidad variable entre el 90% y el 99% según el tipo de prueba usado. Puede tener falsos positivos y negativos. Para los falsos negativos, las causas más comunes son una muestra inadecuada o insuficiente, fallos en los kits,

poca carga viral en los estadios iniciales, mientras que, para los falsos positivos las causas más comunes pueden deberse a la reactividad cruzada con otros virus respiratorios (26). Un resumen de las pruebas disponibles y su positividad se observan a continuación:

**FIGURA 2.-Etapas clínicas de Infección por SARS-CoV-2 y su relación con las Pruebas diagnósticas en posibilidad de positividad respecto al tiempo.**

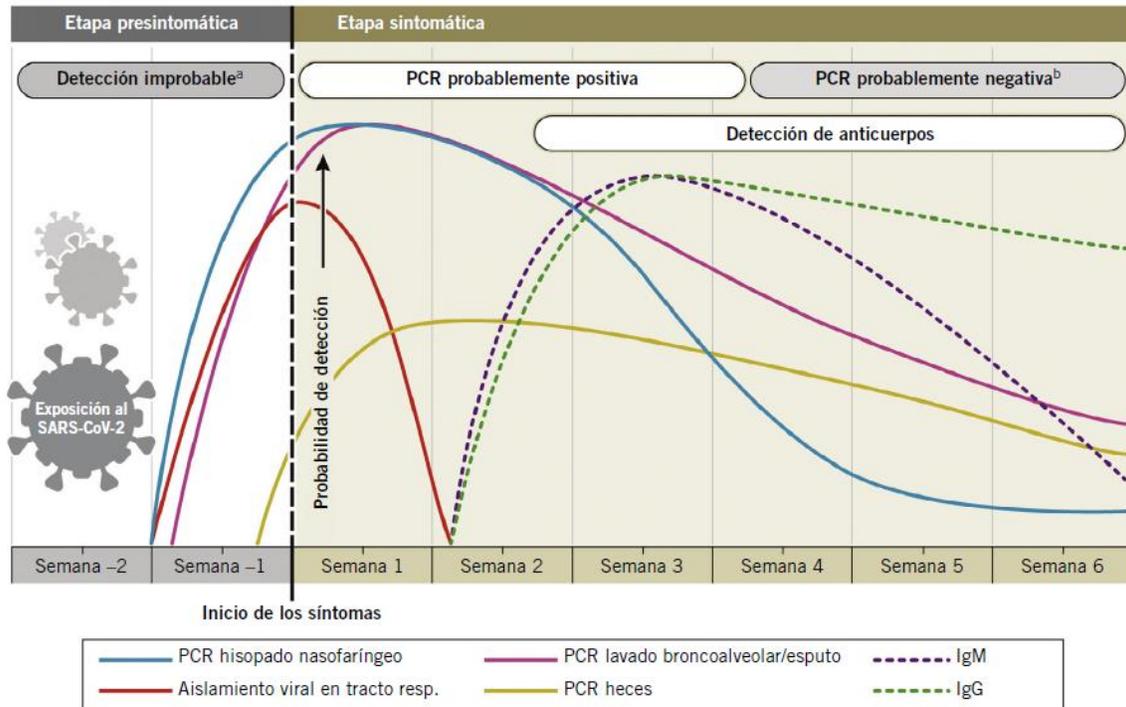


Figura obtenida: Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting diagnostic test for SARS-CoV-2. JAMA. 2020;323:2249-51 (26)

Las principales complicaciones asociadas a la infección por SARS-CoV-2 son el Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo Severo, complicaciones neurológicas, hematológicas, neurológicas, cardíacas y renales (20).

Los antecedentes relacionados de manera específica a las alteraciones en marcadores sanguíneos en la infección por SARS-CoV-2 es que desde la aparición de otras infecciones asociadas a betacoronavirus, muchas alteraciones de este tipo han estado presentes, la linfopenia (69.6-100%) y la trombocitopenia (20-55%) han sido reportadas en pacientes con SARS-CoV-1 (27). Lo correspondiente al

Síndrome Respiratorio del Este Medio relacionado a coronavirus (MERS-COV) los hallazgos principales son linfopenia (44-60%) y trombocitopenia (31-40%). Sin embargo, en otras infecciones por coronavirus como las asociadas a OC43 y 229E la linfopenia no es un hallazgo común. Algunos estudios han encontrado anomalías en la coagulación (elevación del Dímero D y tiempo de protrombina aumentado) encontrados en infecciones por SARS-CoV-1 y MERS-COV (28). Por ejemplo, el 45% de los pacientes con SARS-CoV-1 tienen elevados los niveles de Dímero D. Por lo que trombosis venosa profunda y en múltiples órganos (incluyendo pulmones y bronquios) se han visto reportados en estudios con autopsias de infecciones por SARS-CoV-1 (29). El MERS-COV induce Coagulación Intravascular Diseminada por lo que se observa en casos fatales. Es notable que las anomalías en la coagulación son un hallazgo en las infecciones de coronavirus que causan manifestaciones respiratorias severas, pero no en todas las infecciones por coronavirus en humanos (28).

La trombocitopenia está reportada en 5 a 21% de pacientes con infección por SARS-CoV-2 (30). En un meta-análisis realizado de manera temprana durante la pandemia, se encontró que la trombocitopenia significativa se reportó en pacientes con enfermedad moderada y severa. Ambos meta-análisis y otros estudios (el conteo medio de plaquetas es de  $79 \times 10^9/L$ ) encontrando un alto riesgo de mortalidad en pacientes con trombocitopenia (31). Liu et al. estudiando los cambios dinámicos en el conteo de las plaquetas en hospitalizados se sugiere una monitorización del conteo ya que tienen un rol importante en el pronóstico. Un conteo de plaquetas  $<200 \times 10^9/L$  al momento de la hospitalización se asociaron a tres veces más alta mortalidad (32). El grado de trombocitopenia es generalmente visto desde infecciones leves por SARS-CoV-2. Esto contrasta con algunas otras infecciones virales como el dengue que se define la gravedad en el conteo de plaquetas, principalmente cuando se encuentra una disminución de  $<25 \times 10^9/L$ . (33) autores como Qu et al. y Yang et al. encontraron una elevación en el índice plaqueta-linfocitario como un marcador pronóstico en infección por SARS-CoV-2 encontrando una especificidad y una sensibilidad del 0.44 y 0.77 respectivamente en una muestra de 180 pacientes. Sin embargo, una de las limitaciones en estos estudios es que

este índice no fue medido en un punto específico de la enfermedad y otras comorbilidades lo pueden afectar (34). Asociado a trombocitopenia en SARS-CoV-2 se han publicado reportes de caso de pacientes que desarrollaron Púrpura Trombocitopénica Idiopática y Púrpura Trombocitopénica Trombótica (35). Los conteos de plaquetas pueden encontrarse disminuidos alrededor del día cuatro de iniciados los síntomas. en una revisión sistemática de casos asociados a Púrpura Trombocitopénica Idiopática el 71% de los casos fueron mayores de 50 años con enfermedad moderada a grave. Se encontró que la inmunoglobulina intravenosa y la dexametasona fueron efectivas como opciones de tratamiento (36). También se han relacionado algunos casos de pseudotrombocitopenia relacionados a infección por SARS-CoV-2 presentando conteos plaquetarios normales a su ingreso, sin embargo, conforme avanzaba la enfermedad, nunca se desarrollaron datos de sangrado y en el frotis de sangre periférica se observaba la agregación plaquetaria por lo que del EDTA se cambiaron las muestras a citrato y ya no se observó este fenómeno (37).

Las anomalías en la coagulación de pacientes con infección por SARS-CoV-2 se han reportado en un gran número de estudios y que esto la distingue de otras coagulopatías asociadas a Coagulación Intravascular Diseminada (38). Los niveles elevados de Dímero D ( $>1,000\text{ng/ml}$ ) y tiempos incrementados de protrombina se han visto en pacientes con infección por SARS-CoV-2 en comparación a controles. Los pacientes con enfermedad severa presentaron niveles más alto que los no-severos y esto sirvió de buen marcador pronóstico para identificar pacientes que requirieran una intervención terapéutica temprana. Al ingreso, un Dímero D  $>2.0\text{pg/ml}$  fue valorable para predecir la mortalidad intrahospitalaria ya que se relacionó a tasas de hasta seis veces más de trombosis en pacientes con COVID-19 (39). Las complicaciones trombóticas han sido observadas en aproximadamente 25-31% de los pacientes con infección por SARS-CoV-2 ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos y estas incluyeron el embolismo pulmonar, eventos tromboembólicos venosos, así como trombosis venosa profunda y de las extremidades superiores, y a eventos tromboembólicos arteriales relacionados a evento vascular cerebral isquémico (40). Series de casos como la de Middeldorp et

al. detectaron hasta un 20% de casos de trombosis venosa profunda en pacientes con COVID-19 ingresados en Unidad de Cuidados Intensivos, respecto a lo hallado del 3.3% en pacientes con COVID-19 que no se encontraban ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos. Esto se corresponde con estudios que encuentran tasas de hasta 50% mientras que otros estudios reportan un 18% (41). En un estudio de cohorte prospectivo de Helms et al. reportó que la tasa de complicaciones tromboticas se vio en el 42.7% de los pacientes con infección por SARS-CoV-2. Por lo que el uso de anticoagulación en pacientes con Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo para prevenir eventos tromboticos que ponen en peligro la vida es necesario (42).

Dentro de las alteraciones de los glóbulos blancos, del veinte al cuarenta por ciento de los pacientes con infección por SARS-CoV-2 tiene leucopenia, y del 3-24% tiene leucocitosis. La linfopenia (conteo de linfocitos  $<1,100$  células/mcL) fue observado en 30-75% de pacientes con COVID-19 (43). Un meta-análisis realizado por Huan y Pranata encontró una fuerte asociación entre linfopenia y severidad en COVID-19, ya que los Linfocitos CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> se reducen predominantemente en los pacientes que requieren unidad de cuidados intensivos. Esto se debe a que hay un incremento en la expresión de PD-1 y TIM-3 en las células T sobrevivientes que sugiera un desgaste funcional. La neutrofilia también se ha reportado en pacientes con COVID-19 severo. Un índice neutrófilos-linfocitos elevado se identificó como un marcador para mortalidad intrahospitalaria y enfermedad severa. Los linfocitos reactivos pueden verse en muchas infecciones virales incluyendo COVID-19, pudiendo llegarse a encontrar estos hasta en la segunda semana de la infección (44). Zini et al. encontró cambios morfológicos en neutrófilos (como una forma anormal del núcleo y granulaciones citoplasmáticas) y en plaquetas (formas hipercromáticas). Granulocitos inmaduros se observan en frotis de sangre periférica por lo que se observa una perturbación de la granulopoyesis normal. La tormenta de citocinas y la hiperinflamación se propone como posible factor causal de estos cambios. Los granulocitos inmaduros (pequeños mielocitos y metamielocitos) se han observado. Posterior a un tratamiento antiviral, la morfología neutrofílica

regresa a la normal, y los linfocitos se observan con heterogenicidad morfológica sugerente de activación (45).

Los efectos encontrados en la médula ósea que es que la hemofagocitosis se encuentra aumentada en el tercio de aspirados de médula ósea de pacientes con COVID-19 severo. Hay un incremento en megacariocitos pleomórficos, células plasmáticas, macrófagos. Rapkiewicz et al. encontró un número incrementado de megacariocitos en la médula ósea con una morfología de producción plaquetaria activa (46).

Los efectos sobre el bazo en pacientes con infección por SARS-CoV-2 se relacionan a la expresión que tiene del receptor de la enzima convertidora de Angiotensina II, aunque este se expresa en menores concentraciones que el pulmón, corazón e intestinos. en exámenes postmortem de seis pacientes con COVID-19, se encontró que el receptor de la enzima convertidora de Angiotensina II se expresa en la pulpa roja esplénica y en la médula de los nódulos linfáticos, aunque también se expresa sobre los macrófagos CD68 y CD169. Los antígenos de la nucleocápside viral se encuentran predominantemente en la pulpa roja y ocasionalmente en la pulpa blanca. Los macrófagos infectados por el virus pueden causar apoptosis linfocitaria por producción de la vía de la Interleucina 6 (47). Xu et al. estudió los cambios patológicos en el bazo de 10 pacientes con COVID-19 y encontró una disminución en los linfocitos T y B, una reducción y atrofia de los folículos linfoides, atrofia de la pulpa blanca y una infiltración celular de neutrófilos/células del plasma (48). Mientras que Yao et al. encontró un número reducido de linfocitos y degeneración/necrosis celular en el bazo. Esto tiene un impacto sobre las células inmunes, particularmente en el decremento de los linfocitos(49).

En cuanto a la relación que existe con el grupo sanguíneo, por décadas los antígenos de los grupos sanguíneos han adquirido relevancia dentro de la patogénesis de microorganismos y proveen la primera línea de defensa contra agentes infecciosos funcionando como anticuerpos naturales. Los grupos sanguíneos ABO y Rh contienen factores que favorecen la susceptibilidad o la

resistencia de invasión viral por lo que tiene influencia directa sobre el pronóstico de enfermedades infecciosas (50).

Hay un número de carbohidratos y proteínas sobre las membranas de los eritrocitos que son conocidos como antígenos del grupo sanguíneo, de acuerdo a la Asociación Mundial de Transfusión Sanguínea, se han identificado aproximadamente 341 antígenos que han sido identificados y categorizados dentro de 41 grupos sanguíneos. El Sistema de Grupo Sanguíneo ABO fue descubierto por Landsteiner y es el más importante de los sistemas de grupos sanguíneos. La adición secuencial de carbohidratos y oligosacáridos resultando en la formación de tres antígenos que son los A, B y H. Agregando un residuo terminal al oligosacárido creando el antígeno H que sirve de precursor para la formación de antígenos A y B. El gen ABO codifica dos enzimas glucosiltransferasas que adhieren una N-acetilgalactosamina o D-galactosa al Antígeno H produciendo los Antígenos A y B, respectivamente. En el caso de que no haya una expresión de glucosiltransferasa, el Antígeno H sirve para formar el fenotipo O. El grupo O es el grupo sanguíneo más frecuente a nivel global, seguido del grupo A, B y AB. Sin embargo, la distribución de estos fenotipos, varían en diferentes poblaciones. El mecanismo por el que los antígenos de los grupos sanguíneos confieren susceptibilidad o protección ante agentes infecciosos o su influencia en la evolución de enfermedades no está aún del todo dilucidado (51).

La idea inicial de la relación entre grupos sanguíneos e infecciones asociadas a coronavirus fue referida desde 2005, cuando Cheng et al. examinó la asociación de grupos sanguíneos ABO y el riesgo de infección por SARS-CoV en 45 Trabajadores de la Salud expuestos a pacientes infectados comparando que los individuos con grupo sanguíneo O tuvieron un bajo riesgo de infección comparado con los que no tenían un grupo sanguíneo O. La epidemia fue controlada rápidamente por lo que este hallazgo no pudo ser corroborado buscándolo a lo largo del tiempo (52).

En relación al SARS-CoV-2 y la asociación que existe con los grupos sanguíneos un estudio italiano-español buscó la asociación en el genoma y encontró que los polimorfismos de dos Loci son susceptibles, específicamente el 9q34.2 y 3p21.31

contribuyen a inducir falla respiratoria. Cabe mencionar que el gen que reside la expresión del grupo ABO se encuentra en el locus 9q34.2 lo que sugiere que el Sistema de Grupo Sanguíneo ABO tiene implicaciones potenciales en la infección por SARS-CoV-2. Algunos reportes han concluido que el Grupo Sanguíneo O es menos susceptible a dar positivo a COVID-19, por lo que Grupos Sanguíneos No-O, particularmente el grupo A, tienen mayor susceptibilidad a la infección (53). Por ejemplo, un estudio francés de Guillian et al. incluyó 998 muestras de donadores de sangre para evaluar la seroprevalencia de anticuerpos neutralizantes contra SARS-CoV-2 encontrándose más bajos en los donadores del grupo O comparados con otros grupos sanguíneos. (1.32% vs 3.86%) (54). Una revisión sistemática previa y un meta-análisis de siete estudios demostraron que pacientes con COVID-19 fueron más comunes en quienes tenían un grupo sanguíneo A y menos común en quienes tenían un grupo sanguíneo O (55). En adición, un estudio de cohorte retrospectivo usando datos de 14,112 individuos con prueba para SARS-CoV-2, reportaron que pacientes con fenotipo Rh negativo presentaron un 2.7% riesgo más bajo de una infección inicial (56). De manera similar, una gran cohorte que incluyó 225,386 de casos confirmados de COVID-19 por medio de prueba de PCR, mostró que pacientes con grupo sanguíneo O y fenotipo Rh negativo fueron los menos presentes en comparación con otros grupos sanguíneos (57).

En general, la mayoría de estudios concluye que los grupos sanguíneos del sistema ABO no tienen una influencia en el desenlace de pacientes con infección por SARS-CoV-2 y por lo tanto que no están relacionados a la mortalidad. Sin embargo, hay unos pocos estudios que encontraron una relación entre grupos sanguíneos y la evolución de COVID-19 que fueron consistentes en sus resultados, reportando un riesgo mayor de desenlaces desfavorables en los Grupos Sanguíneos No-O comparados con el Grupo Sanguíneo O (58).

Evaluando la relación entre los grupos sanguíneos y el riesgo de enfermedad severa o muerte, Ray et al. realizó un estudio con 225.556 casos de COVID-19. Ellos reportaron que el grupo sanguíneo O y Rh negativo representaron los que tenían el menor riesgo de desarrollar desenlaces severos o muerte comparados con los Grupos Sanguíneos No-O (59).

Ya que aparentemente, el Grupo Sanguíneo O está asociado con menor riesgo de desenlaces desfavorables en pacientes con COVID-19. Una posible explicación que se le atribuye son los bajos niveles del Factor de Von Willebrand y Factor VIII en los individuos del grupo o lo que les confiere una disminución del riesgo de enfermedades cardiovasculares. La coagulopatía y vasculopatía se han encontrado como contribuyentes sustanciales para el desarrollo de Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo en pacientes con infección por SARS-CoV-2. Por lo que el riesgo más bajo de progresión de la enfermedad es visto en los pacientes con Grupo Sanguíneo O asumiendo ese resultado a el fenómeno previo (60).

Al examinar la relación dinámica de la pandemia por COVID-19 y la distribución de los grupos sanguíneos, Liu et al. analizaron una larga base de datos de la Organización Mundial de la Salud y la Universidad Johns Hopkins, representando aproximadamente cerca de 5.4 billones de personas en el mundo. Identificaron que el factor de crecimiento de infecciones en relación a muerte y a infectados por día fue positivamente asociado con más proporción en pacientes con Grupo Sanguíneo A (61).

A gran escala, países con altas proporciones de población con Grupo Sanguíneo A deben considerar implementar restricción de actividades de manera temprana, y poblaciones con predominio de Grupo Sanguíneo O, deberían ser menos intensivos y con más baja restricción como parte de estrategia para reducir la dinámica de COVID-19, aunque esto es incierto.

## JUSTIFICACIÓN

La Infección por SARS-CoV-2 ha sido una de las enfermedades actuales que han reportado mayor cantidad de casos y muertes. Alcanzando las cifras hasta el 31 de diciembre del 2021 a nivel mundial un total de casos confirmados de 281'808,931 casos de los cuales un total de fallecidos por dicha causa de 5',411,759 según cifras de la Organización Mundial de la Salud. En México para la misma fecha se contabilizaron 3'979,723 casos de los cuales hubo registro de 299,428 defunciones confirmadas y 3'680,295 pacientes recuperados, siendo con estas cifras colocándolo dentro de los primeros 10 países con mayor tasa de contagio y de mortalidad a nivel mundial. A nivel estatal, reportándose para esa misma fecha un total de 120,945 casos confirmados, de los cuales 8,116 fueron defunciones. El Hospital General de Morelia "Dr Miguel Silva", es el Hospital con mayores recursos materiales y de personal del Estado, por lo que se considera Centro de Referencia Estatal, y en esta Pandemia, su reconversión parcial sirvió para enfrentar este problema de Salud, donde se han tenido la mayor cantidad de pacientes del Estado con Infección por SARS-CoV-2 con enfermedad moderada o grave, por lo que las anomalías en marcadores hematológicos en los pacientes con infección por SARS-CoV-2 se han observado dentro de los hallazgos más comúnmente encontrados en este grupo de pacientes y que estas mismas anomalías se relacionaron a un peor pronóstico (**MAGNITUD**). Existe evidencia en la literatura mundial que ha informado sobre múltiples hallazgos en marcadores sanguíneos y donde algunos de ellos se relacionaron directamente a un aumento de la mortalidad en pacientes con enfermedad moderada o grave, sin embargo, es de relevancia hacer notar que no se han encontrado publicaciones que enrolen poblaciones latinoamericanas, menos nuestra población mexicana (**TRASCENDENCIA**). Se conoció cuál es la asociación entre marcadores sanguíneos como número total de leucocitos, Dímero D, ferritina, Proteína C Reactiva, Grupo Sanguíneo y su relación directa con el desenlace de los pacientes hospitalizados por COVID-19 moderado y severo, esto nos ayuda a tener una mayor vigilancia en los pacientes que presentaron estas alteraciones y establecer medidas terapéuticas tempranas para cambiar el pronóstico de estos pacientes (**CONTRIBUCIÓN DE LA**

**INVESTIGACIÓN A LA SOLUCIÓN DEL PROBLEMA ESTUDIADO).** El Hospital General de Morelia "Dr Miguel Silva", al ser un Hospital de Referencia a nivel Estatal y siendo el que registra una mayor proporción de pacientes con COVID-19 hospitalizados y el que tiene los mayores recursos de personal y materiales (como la cuantificación de los marcadores sanguíneos mencionados) hicieron posible realizar este tipo de estudio **(VULNERABILIDAD)**. Al tratarse de un Estudio Observacional, no se requirió el gasto de ningún recurso económico adicional **(FACTIBILIDAD)**. El presente estudio no representó riesgos, puesto que se trató de un estudio sin intervención directa sobre los pacientes **(RIESGO Y CLASIFICACIÓN ÉTICA)**.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL:**

Determinar la Asociación que existe en Marcadores Sanguíneos y la Gravedad en COVID-19 en pacientes del Hospital General de Morelia "Dr Miguel Silva".

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

1.-Describir los principales hallazgos de marcadores sanguíneos como Proteína C Reactiva, número total de leucocitos, Dímero D, Grupo Sanguíneo, Ferritina y su asociación con el desenlace de pacientes ingresados por COVID-19 con RT-PCR en el Hospital General de Morelia "Dr Miguel Silva".

2.- Determinar la asociación entre marcadores sanguíneos como Proteína C Reactiva, número total de leucocitos, Dímero D, Grupo Sanguíneo, Ferritina y el requerimiento de Ventilación Mecánica Invasiva en pacientes ingresados por COVID-19 con RT-PCR en el Hospital General de Morelia "Dr Miguel Silva".

3.-Conocer los principales factores implicados como edad, sexo, marcadores sanguíneos en pacientes ingresados por COVID-19 con RT-PCR en el Hospital General de Morelia "Dr Miguel Silva"

## **HIPÓTESIS**

Existe una asociación directa entre marcadores sanguíneos como Proteína C Reactiva, número total de leucocitos, Dímero D, Grupo Sanguíneo y ferritina y gravedad en pacientes ingresados por COVID-19 con RT-PCR positiva en el Hospital General de Morelia "Dr Miguel Silva".

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **DISEÑO DE ESTUDIO**

Estudio observacional, analítico, de casos y controles, retrospectivo, transversal unicéntrico

### **UNIVERSO O POBLACIÓN.**

Expedientes clínicos completos de pacientes hospitalizados con COVID-19 del 01 de enero del 2021 al 31 de diciembre de 2021 en el Hospital General de Morelia "Dr Miguel Silva" con medición de RT-PCR positiva para SARS-CoV-2

### **MUESTRA.**

Muestra no probabilística, a conveniencia, consecutiva por período de tiempo de todos los expedientes clínicos completos de pacientes hospitalizados con COVID-19 del 01 de enero del 2021 al 31 de diciembre de 2021 en el Hospital General de Morelia "Dr Miguel Silva" con medición de RT-PCR positiva para SARS-CoV-2

### **DEFINICIÓN DE LAS UNIDADES DE OBSERVACIÓN:**

Expedientes clínicos completos de pacientes hospitalizados del 01 de enero del 2021 al 31 de diciembre de 2021 en el Hospital General de Morelia "Dr Miguel Silva" con medición de RT-PCR positiva para SARS-CoV-2.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- Expedientes clínicos completos de pacientes mayores de 18 años con RT-PCR para SARS-CoV-2 positiva y captada por servicio de Epidemiología
- Expedientes de pacientes hospitalizados del 01 de enero del 2021 al 31 de diciembre de 2021 en el Hospital General de Morelia "Dr Miguel Silva"

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

- Expedientes clínicos de hospitalizados que no cuenten con los resultados de laboratorio de interés para el estudio, reportados en el mismo
- Expedientes clínicos incompletos.

## CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

-Sin criterios de eliminación.

## DEFINICIÓN DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA:

### VARIABLES CUALITATIVAS:

**SEXO:** se describe como MASCULINO O FEMENINO. Para fines del estudio, se toma en cuenta el que está descrito en su identificación social presente en el expediente clínico.

**GRUPO SANGUÍNEO:** Se obtiene de manera manual en el área de laboratorio por medio de prueba de aglutinación en reacción de antígeno-anticuerpo se describe como A, B, AB, O

**FACTOR RH:** Se obtiene de manera manual en el área de laboratorio por medio de prueba de aglutinación en reacción antígeno-anticuerpo, se describe como POSITIVO "+" O NEGATIVO "-"

**VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA:** Define al paciente con covid-19 severo, ya que lo hacen candidato a cuidados intensivos y en su definición por parte de la organización mundial de la salud, describe la severidad en función del requerimiento de ventilación mecánica, para fines del estudio se describió SÍ O NO fue requerida.

**DESENLACE:** Se define como el modo en que se resuelve o acaba una acción, en este caso, el modo en que termina la hospitalización, para fines del estudio se describe como ALTA O MUERTE

### VARIABLES CUANTITATIVAS:

**CUENTA TOTAL DE LEUCOCITOS:** Se contabilizan de manera automatizada por medio del equipo XN200 de SYSMEX, por método de inmunofluorescencia, se expresa en  $10^3/ml$  se tomó un rango de 5.0-10.0/ $10^3/ml$ . por lo que valores menores o mayores de dicho rango, se consideraron anormales.

**DÍMERO D:** Se contabiliza de manera automatizada por medio del equipo STA COMPACT MAX 2, por medio de los reactivos Liatest D-Di Plus (buffer y latex) se

expresa en mcg/ml y se tomó un rango de referencia 0.0-0.5mcg/ml, por lo que por encima de dicho rango, se consideró anormal.

**PCR (PROTEÍNA C REACTIVA):** Se realiza de manera automatizada en el Equipo COBAS 6000, por turbidimetría y se expresa en mg/L con un rango de referencia como normal <6.0mg/L, para considerarla alterada, se tomaron en cuenta valores por encima de tres veces el límite superior, es decir por encima de 18.0mg/L se tomaron como anormales.

**FERRITINA:** Se realiza de manera automatizada con el Equipo COBAS 6000 por medio de fotometría y las unidades en las que se expresa es en mcg/L y se toma como rango de referencia de 50-200mcg/L, por encima de este valor se consideró anormal.

Objetivo específico	Variable de estudio	de	Clasificación de variable	Unidades de medida
Describir los principales hallazgos de marcadores sanguíneos como Proteína C Reactiva, leucocitos, Dímero D, Grupo Sanguíneo, Ferritina y su asociación con el desenlace de pacientes ingresados por COVID-19 con RT-PCR en el Hospital General de Morelia "Dr Miguel Silva".	1.-Proteína Reactiva	C	Cuantitativa numérica continua	Valor de Proteína C Reactiva (en mg/L)
	2.-Cuenta total de Leucocitos		Cuantitativo numérica Continua	Valor de cuenta total de Leucocitos (10 <sup>3</sup> /ml)
	3.-Dímero D		Cuantitativa numérica continua	Valor de Dímero D (mcg/ml)
	4.-Ferritina		Cuantitativa numérica continua	Valor de Ferritina (mcg/L)
	5.-Grupo Sanguíneo y Factor Rh	y		Número de pacientes con A+,A-,B+,B-,AB+,O+,O-

	<p>6.-Desenlace Alta</p> <p>7.-Desenlace Muerte</p>	<p>Cualitativa categórica nominal</p> <p>Cualitativa categórica nominal</p> <p>Cualitativa categórica nominal</p>	<p>Número de casos (presente o ausente)</p> <p>Número de casos (presente o ausente)</p>
<p>Determinar la asociación entre marcadores sanguíneos como Proteína C Reactiva, leucocitos, Dímero D, Grupo Sanguíneo, Ferritina y el requerimiento de Ventilación Mecánica Invasiva en pacientes ingresados por COVID-19 con RT-PCR en el Hospital General de Morelia "Dr Miguel Silva".</p>	<p>1.-Severidad de COVID-19</p>	<p>Cualitativa categórica Ordinal</p>	<p>A.Moderado:No requiere ventilación mecánica invasiva.</p> <p>B.Severo:Sí requiere ventilación mecánica invasiva.</p>

Conocer los principales factores implicados como edad, sexo, marcadores sanguíneos en pacientes ingresados por COVID-19 con RT-PCR en el Hospital General de Morelia "Dr Miguel Silva"	1.-Edad	Cuantitativa numérica continua	Valor de Edad (en años)
	2.-Sexo	Cualitativa categórica nominal	Masculino o Femenino

### SELECCIÓN DE LAS FUENTES, MÉTODOS, TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.

Se revisaron expedientes clínicos para recabar la información de utilidad para el Proyecto de los casos que cumplan con los criterios de inclusión mencionados previamente, revisándose cinco días a la semana, se obtuvo permiso para obtenerlos del Archivo Clínico del Hospital y con base a esto, se realizó una base de datos con esa información en una hoja de Excel para su posterior Análisis Estadístico.

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se obtuvo estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión: media, desviación estándar y rango. Para los promedios de variables numéricas se utilizó la Prueba de T de Student pareada y no pareada en función de los datos analizados. Para el análisis de las variables categóricas se utilizó la Prueba de Chi

Cuadrada. Para calcular la probabilidad de asociación de las variables hematológicas con la gravedad del COVID-19 se calculó razón de momios con intervalo de compatibilidad del 95%, se consideraron significativos valores de  $P < 0.05$ . Para establecer asociación entre variables numéricas continuas se utilizó el Coeficiente de Correlación de Pearson. Los datos obtenidos se colocaron en una hoja de recolección de datos y se procesaron en un el paquete estadístico SPSS23.

## **ASPECTOS ÉTICOS:**

Este estudio se realizó de acuerdo con las buenas prácticas clínicas, según fue definido con la Conferencia Internacional sobre Armonización y de acuerdo con los principios Éticos subyacentes en las disposiciones contenidas en el Reglamento de la Ley General de Salud, en materia de investigación para la salud. Conforme a dicho reglamento, esta investigación se clasifica como: intervención sin riesgo "Sección de Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos (página 424, capítulo 1, artículo 17)" y se ajustó a los principios científicos y éticos establecidos en la Norma Oficial Mexicana para realizar estudios de investigación en Humanos. Definiendo el presente estudio sin riesgo.

En el presente protocolo no se realizó ningún procedimiento que atente contra la integridad física y/o moral de las personas que se involucraron en él. El investigador principal que realizó este estudio es un personal calificado y capacitado con experiencia para realizar dicha tarea. La identificación de los pacientes se mantuvo salvaguardada en el principio de confidencialidad.

Se respetaron cabalmente las encomiendas de la declaración Helsinki de 1964, revisado por última vez en el 2004, los principios contenidos en el Código Núremberg, y el Informe Belmont, y el Código de Reglamentos Federales de estados Unidos.

### **Comité de Ética en Investigación**

Este protocolo de investigación fue sometido a consideración del Comité de Ética en Investigación e Investigación y el Comité de Investigación del Hospital General "Dr. Miguel Silva" de Morelia, Michoacán. Hospital de Segundo Nivel de Atención de la Secretaría de Salud del estado de Michoacán, que, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y revisores, consideraron que este cumple con la calidad metodológica y requerimientos de ética médica y de investigación

vigentes; por lo que su dictamen fue fundamental para la realización de este protocolo, siguiendo los siguientes principios:

I. Sólo podrá realizarse por profesionales de la salud en instituciones médicas que actúen bajo la vigilancia de las autoridades sanitarias competentes.

II. El profesional responsable suspenderá la investigación en cualquier momento, si sobreviene el riesgo de lesiones graves, discapacidad, muerte del sujeto en quien se realice la investigación;

III. Es responsabilidad de la institución de atención a la salud proporcionar atención médica al sujeto que sufra algún daño, si estuviere relacionado directamente con la investigación, sin perjuicio de la indemnización que legalmente corresponda.

### **Declaración de Helsinki**

Es la misión del médico velar por la Salud de las personas. Los propósitos de la investigación biomédica que involucra a seres humanos deben ser mejorar los procedimientos diagnósticos, terapéuticos y profilácticos, y entender la etiología y patogénesis de la enfermedad. El avance de la ciencia médica se fundamenta en la investigación que en última instancia debe descansar, en parte, en la experimentación con seres humanos. En el campo de la Investigación biomédica debe reconocerse una diferencia fundamental entre la investigación médica en que la meta principal es el diagnóstico o la terapéutica, y aquella en el que el objetivo esencial es puramente científico. Debido a que es fundamental que los resultados de los experimentos de laboratorio se apliquen a seres humanos para incrementar el conocimiento científico, la Asociación Médica mundial ha preparado recomendaciones como guía para Investigación biomédica que involucre a seres humanos.

- Debe sujetarse a principios científicos aceptados y deberá estar basada en experimentaciones adecuadas, así como en el conocimiento de la literatura científica.

- El diseño y ejecución de cada procedimiento experimental deberá estar claramente formulado en un protocolo, el cual será enviado a un comité independiente para su consideración y guía.
- Debe ser conducida solo por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un médico clínico competente.
- No debe ser llevada a cabo a menos que la importancia del objetivo este en proporción de los riesgos inherentes.
- Debe respetar el derecho de cada sujeto a salvaguardar su integridad.
- En la publicación de los resultados el médico está obligado a preservar la veracidad de los mismos.
- Cada sujeto potencial de ser informado de los objetivos, métodos, beneficios anticipados peligros potenciales y molestias que el estudio pueda provocar. El medio obtendrá el consentimiento informado por escrito.

## RESULTADOS

El presente estudio incluyó 687 expedientes de pacientes con RT-PCR positiva, comprendidos del 01 de enero al 31 de diciembre del 2021, de donde se obtienen los siguientes datos:

**Tabla 1. Características de la Población establecida clasificados por requerimiento de ventilación mecánica invasiva.**

	<b>CON VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA (N=242)</b>		<b>SIN VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA (N=445)</b>		<b>TOTAL (N=687)</b>	
<b>Sexo</b>	Hombres N=144	Mujeres N=98	Hombres N=260	Mujeres N=185	Hombres N=404	Mujeres N=283
<b>Edad</b>	60.3 Años (DE 13.64)		53.9 Años (DE 15.06)		56.4 Años (DE 15.0)	

DE: Desviación Estándar.

Se describe por sexo y edad una comparación entre los pacientes que requirieron ventilación mecánica invasiva, observándose un predominio de hombres en cada uno de los grupos y además, en cuanto a edad observándose que a mayor edad, hubo mayor probabilidad de requerimiento de ventilación mecánica.

**Tabla 2. Características de la población establecida clasificados por Desenlace.**

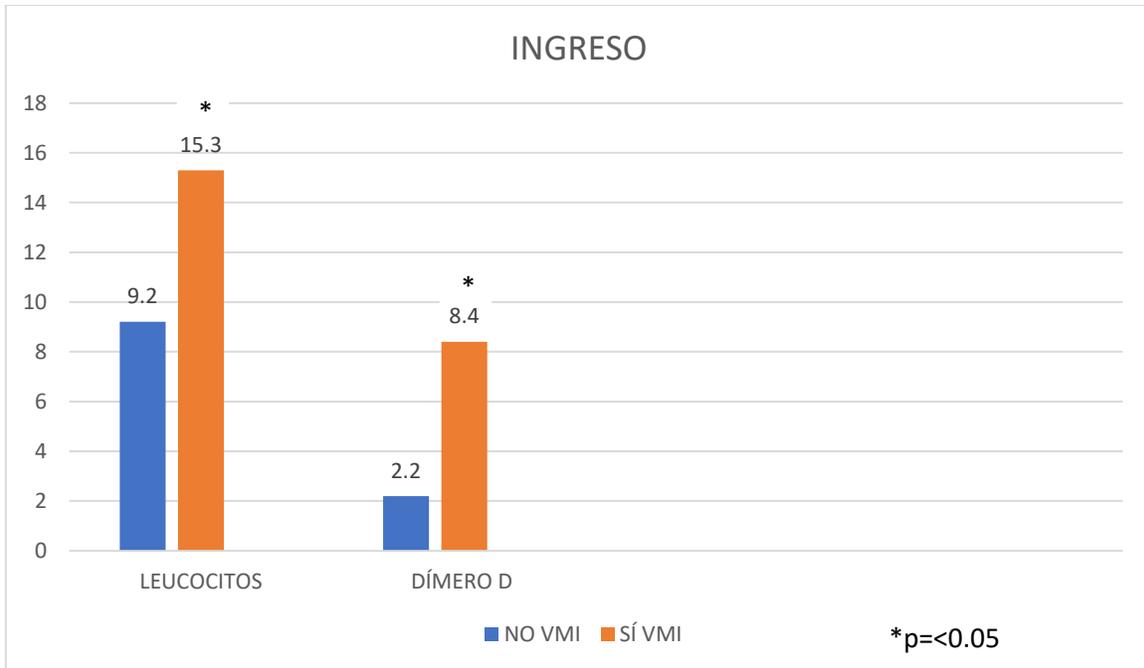
	<b>DESENLACES MUERTES (N=269)</b>		<b>DESENLACES ALTAS (N=418)</b>		<b>TOTAL (N=687)</b>	
<b>Sexo</b>	Hombres N=166	Mujeres N=103	Hombres N=238	Mujeres N=180	Hombres N=404	Mujeres N=283
<b>Edad</b>	61.4 Años (DE 14.15)		52.8 Años (DE 14.33)		56.4 Años (DE 15.0)	

DE: Desviación estándar.

En esta tabla se observa una comparación entre los distintos desenlaces en relación con la edad y el sexo, encontrándose mayormente hombres en cada uno de los grupos, y además donde se observa que a mayor edad existe un mayor riesgo de desenlace fatal.

Se compararon los distintos marcadores sanguíneos estudiados en cuanto a gravedad (requerimiento o no de ventilación mecánica invasiva) y desenlaces (altas y muertes), obteniendo los siguientes resultados:

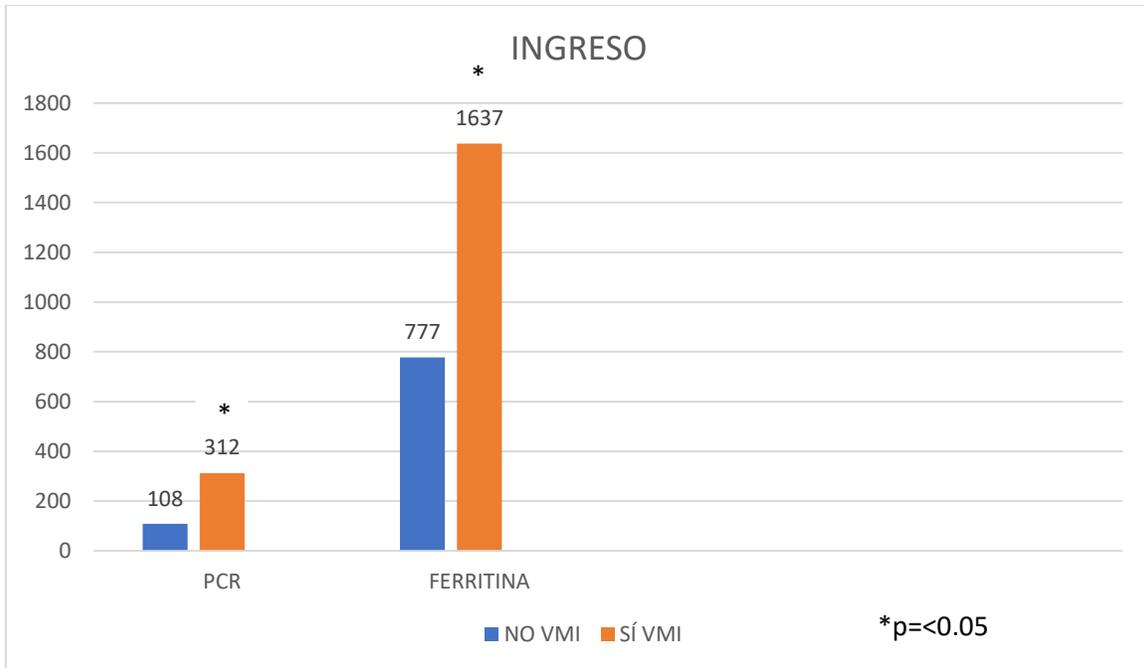
**FIGURA 3. Alteraciones al ingreso hospitalario de leucocitos y Dímero D en relación a requerimiento o no de Ventilación Mecánica Invasiva (VMI) en cuanto a su cifra promedio encontrada.**



Los valores se expresan en los niveles plasmáticos promedio, para los niveles de leucocitos expresados en  $10^3/ml$  y para los niveles de Dímero D se expresa en mcg/ml.

En la Figura 3 se observan los niveles promedio de leucocitos y de dímero D al ingreso hospitalario, comparados en cuanto a requerimiento de ventilación mecánica invasiva, pudiendo observarse una clara diferencia con niveles más altos en aquellos pacientes que requirieron ventilación mecánica invasiva.

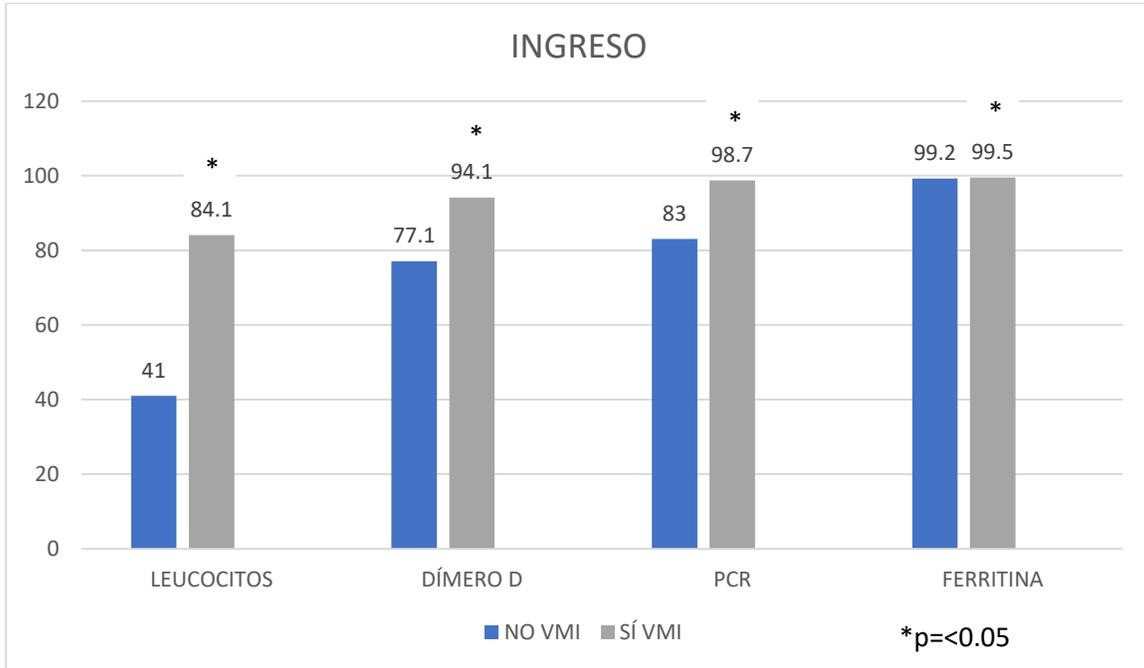
**FIGURA 4. Alteraciones al ingreso hospitalario de Proteína C Reactiva y Ferritina en relación a requerimiento o no de Ventilación Mecánica Invasiva (VMI).**



Los valores de PCR y Ferritina se expresan en cifras promedio de niveles plasmáticos.

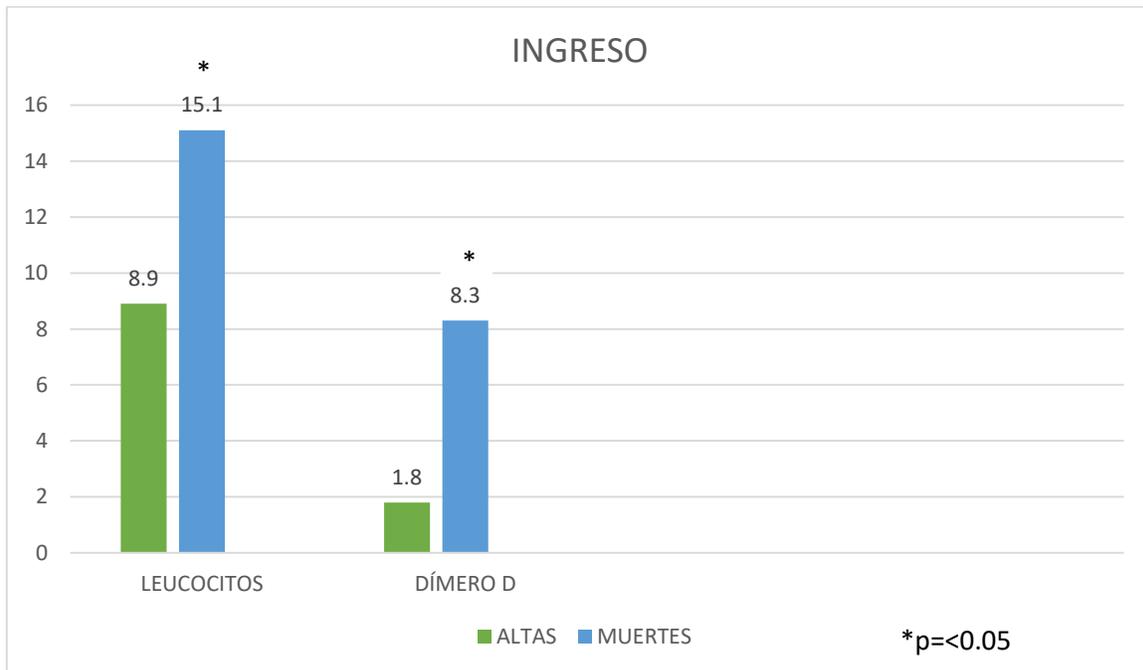
En la Figura 4 se describen los valores promedio de Proteína C Reactiva y Ferritina al ingreso hospitalario en relación al requerimiento de ventilación mecánica invasiva, que si bien, se observan niveles más altos en los pacientes que requirieron ventilación mecánica invasiva, en ambos grupos, se encuentran en promedios, alterados respecto a lo normal (Proteína C Reactiva <18mg/L y Ferritina <200mcg/L).

**FIGURA 5. Comparación en cuanto al porcentaje de anomalía en marcadores sanguíneos entre requerimiento o no ventilación mecánica invasiva al ingreso.**



En la Figura 5 se observa una comparación en cuanto al porcentaje de valores anormales en los distintos marcadores sanguíneos al ingreso hospitalario en razón del requerimiento de ventilación mecánica, observándose en todos los marcadores, un mayor porcentaje de anomalía en aquellos pacientes que requirieron ventilación mecánica invasiva, aunque al momento de comparar los niveles de ferritina, los resultados fueron muy similares.

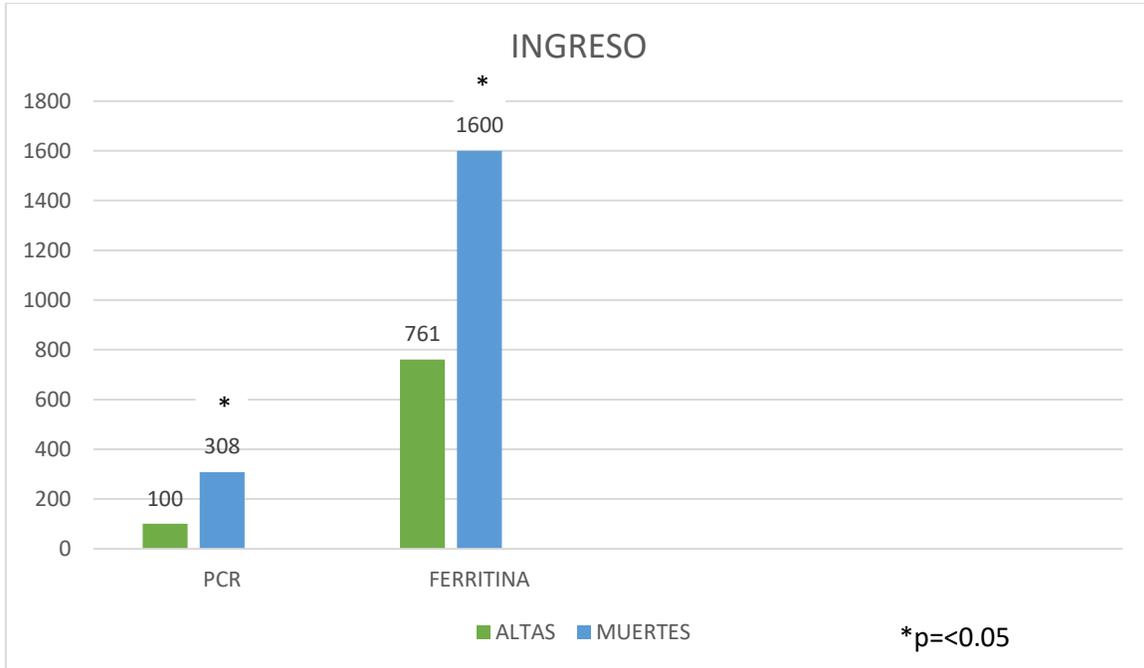
**FIGURA 6. Alteraciones al ingreso hospitalario de leucocitos y dímero D en relación al Desenlace (altas y muertes) en cuanto a cifra promedio encontrada.**



Los valores se describen en cuanto al promedio de cifras de valores sanguíneos.

Se describen en la Figura 6 las cifras promedio tanto de leucocitos como de dímero D, encontrando cifras más elevadas en el grupo de muertes. Por lo que se observa mientras más elevados se encuentren a su ingreso, mayor probabilidad de muerte se tiene.

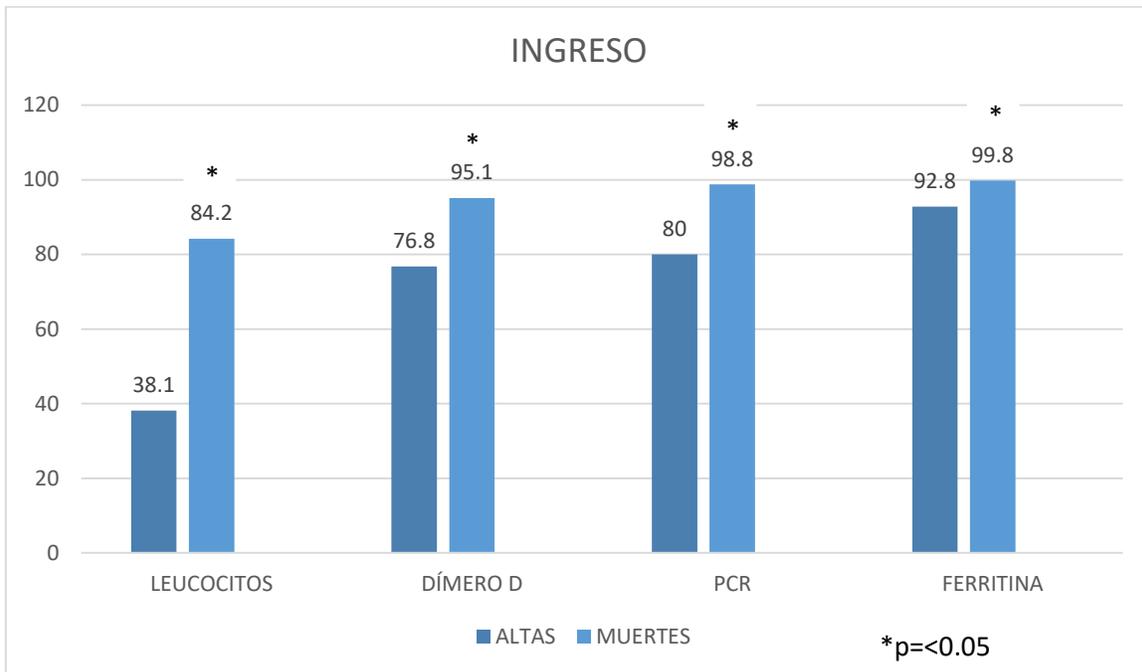
**FIGURA 7. Alteraciones al ingreso hospitalario de Proteína C Reactiva (PCR) y Ferritina en relación al Desenlace (altas y muertes) en cuanto a cifra promedio encontrada.**



Los valores se expresan en cuanto a cifras promedio de valores plasmáticos.

Se describen en la figura 7, los promedios de niveles de Proteína C Reactiva y de Ferritina sérica al ingreso hospitalario en función del desenlace, observándose niveles más elevados en el grupo de muertes, sin embargo, también de observarse que ambos grupos, ambos se encuentran alterados respecto a niveles séricos normales (Proteína C Reactiva <18mg/L y ferritina <200mcg/L).

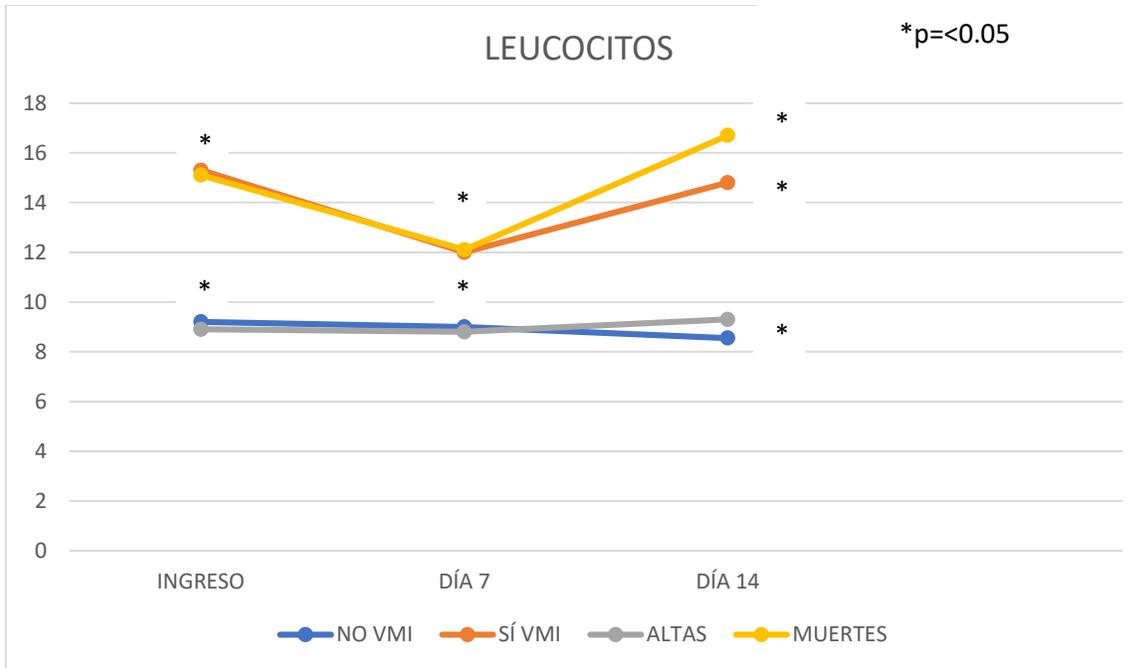
**FIGURA 8. Comparación en cuanto al porcentaje de anomalía en marcadores sanguíneos en los desenlaces altas o muertes al ingreso.**



Los valores se expresen en el porcentaje total.

En la Figura 8 se comparan los porcentajes de los distintos desenlaces y los de los marcadores sanguíneos, observándose en todos los casos más anormales en el grupo de muertes, nuevamente, encontrando una diferencia menor en ferritina, respecto al resto de marcadores, y con menos de la mitad de los casos en el caso de leucocitos, de encontrar niveles anormales en el grupo de altas.

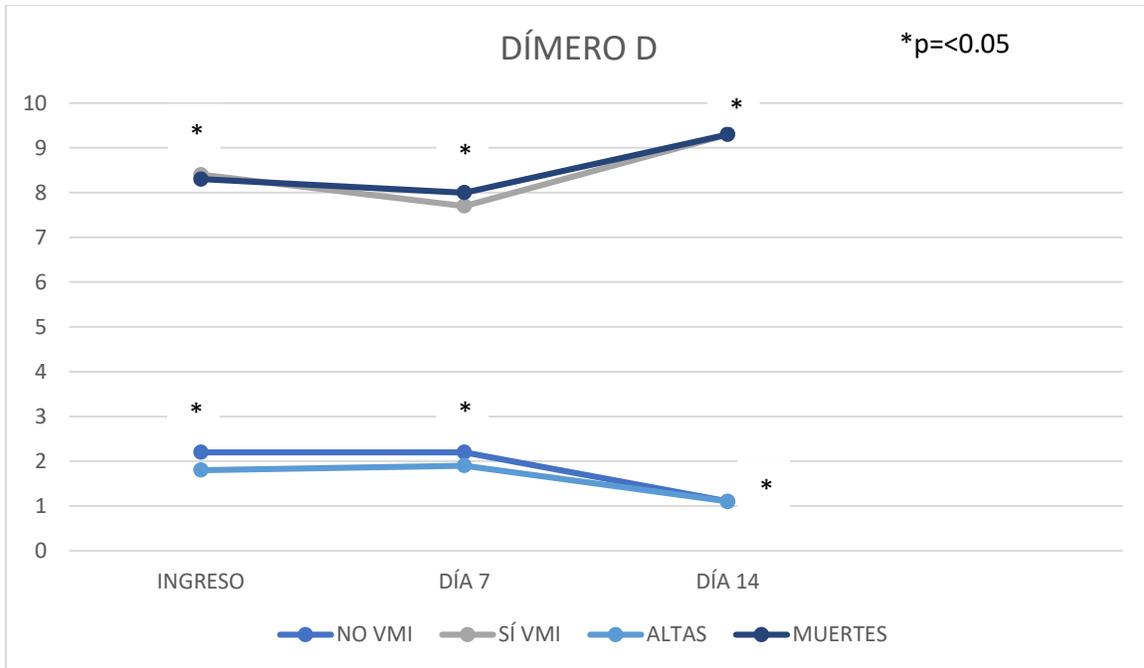
**FIGURA 9. Promedio de cifras de leucocitos comparados al ingreso, a los 7 y a los 14 días en los grupos según su requerimiento o no de ventilación mecánica y de sus desenlaces.**



Los valores se expresan en los niveles séricos promedio.

En la Figura 9 se hace una comparación a lo largo del tiempo (al ingreso a los 7 y a los 14 días de estancia intrahospitalaria entre los niveles séricos promedio de leucocitos, observándose muy similares en los grupos de no ventilación mecánica y altas y con valores más elevados en el ingreso y en el seguimiento en los grupos de ventilación mecánica invasiva y muertes.

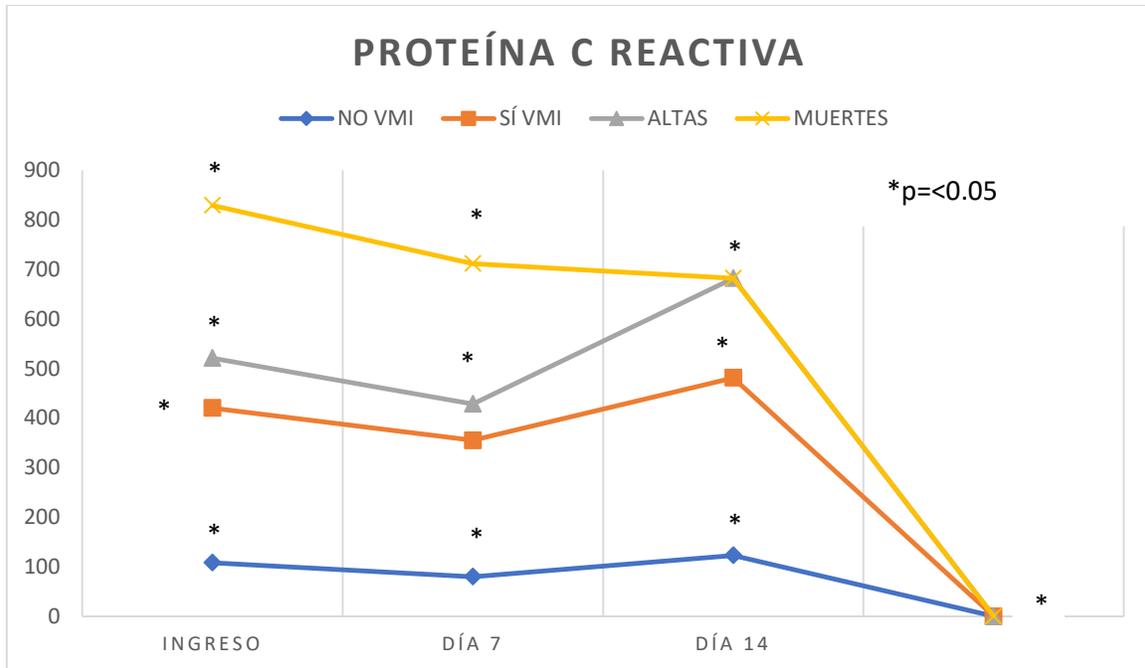
**FIGURA 10. Promedio en cifras de Dímero D comparados al ingreso, a los 7 y a los 14 días en los grupos según su requerimiento o no de ventilación mecánica y de sus desenlaces.**



Los valores se expresan en las cifras promedio de niveles sanguíneos.

Se describe en esta figura los niveles promedio plasmáticos de Dímero D entre los grupos clasificados por su gravedad (requerimiento o no de ventilación mecánica) y de desenlaces (altas y muertes), donde se observan valores más bajos y con tendencia al descenso en los grupos de no ventilados y altas, contrario a lo observado en los grupos de ventilación mecánica invasiva y de muerte, donde además de encontrarse valores más elevados desde el ingreso, se observa una tendencia al aumento de los mismo en relación al tiempo.

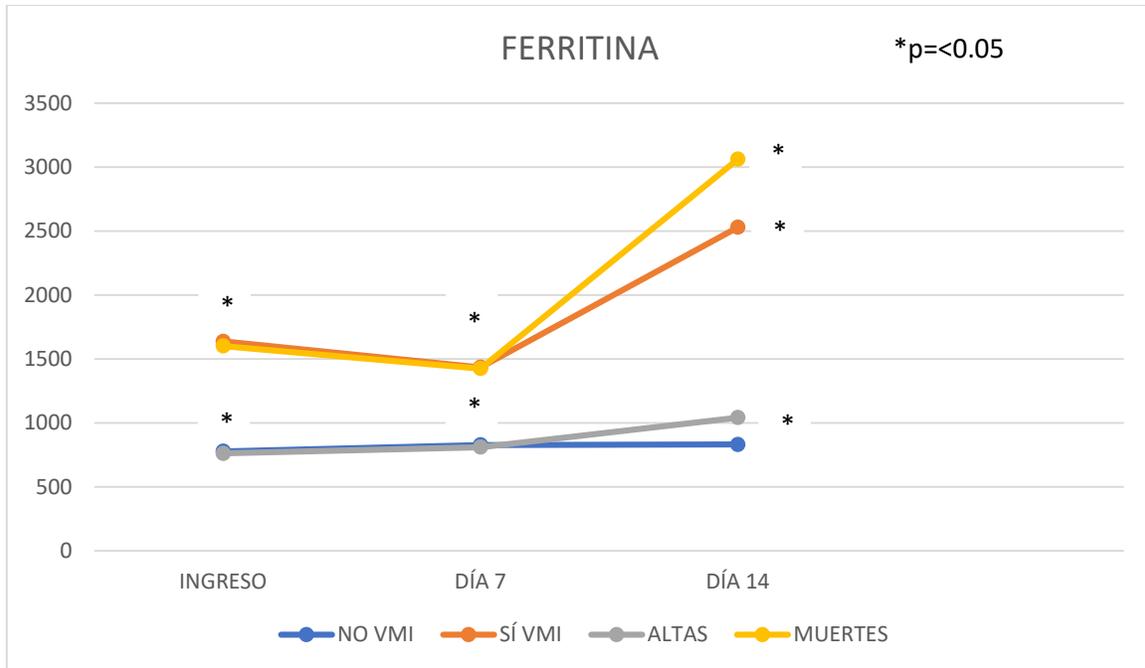
**FIGURA 11. Promedio en cifras de Proteína C Reactiva comparados al ingreso, a los 7 y a los 14 días en los grupos según su requerimiento o no de ventilación mecánica y de sus desenlaces.**



Los valores de PCR se expresan en la cifra promedio de los niveles séricos.

Se describen en esta figura, los valores promedio de Proteína C reactiva en relación al tiempo, observándose claramente que el grupo de muertes desde su ingreso tiene valores más elevados desde el ingreso, pero con un descenso al día 7 (se marca el día 14 como 0 y da la impresión de que fuera en descenso al día 14, sin embargo, no se tiene registro de este marcador al día 14 en los que sobrevivieron a dicho día), el resto de marcadores, con realce del día 7 al 14 para los pacientes que llegaron a ese día.

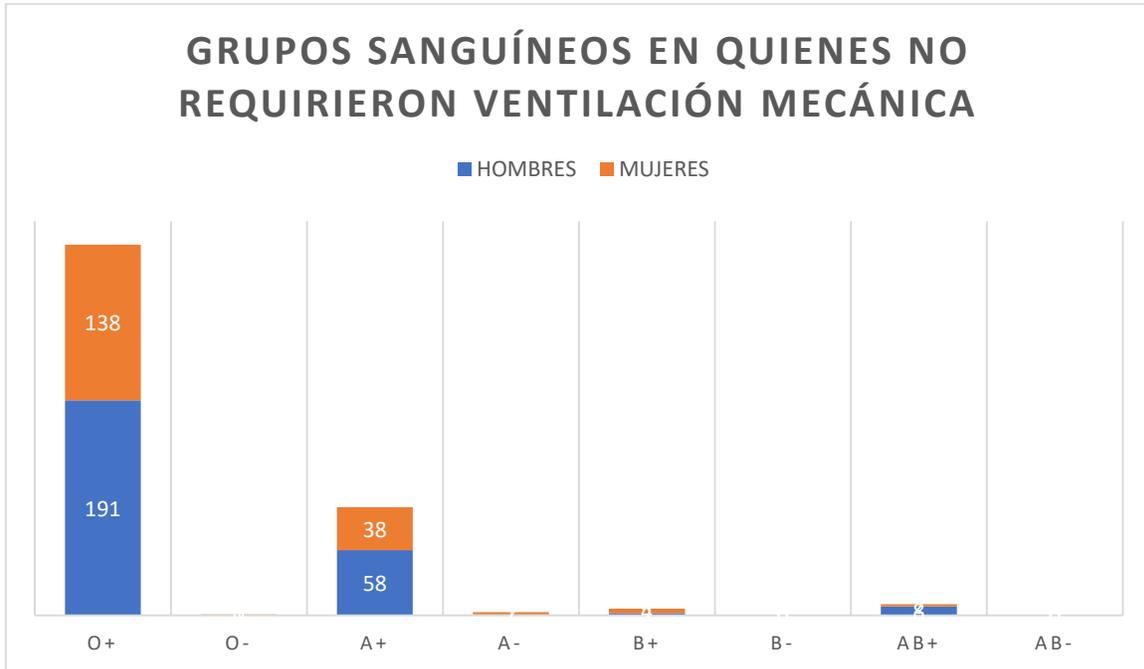
**FIGURA 12. Promedio en cifras de Ferritina sérica comparados al ingreso, a los 7 y a los 14 días en los grupos según su requerimiento o no de ventilación mecánica y de sus desenlaces.**



Los valores se expresan en la cifra promedio de los niveles séricos de ferritina.

Se comparan los niveles promedio de ferritina sérica en esta figura, encontrándose una relación en niveles más bajos al ingreso en los grupos de altas y no ventilados, respecto a los de muertes y ventilados, aunque en los primeros con una tendencia a los niveles más estables, a excepción de las altas, con un aumento de los mismos a los 14 días. Y se observan niveles más elevados en grupos de muertes y ventilación mecánica invasiva y con un descenso de niveles al día siete, pero con un aumento nuevamente al día 14.

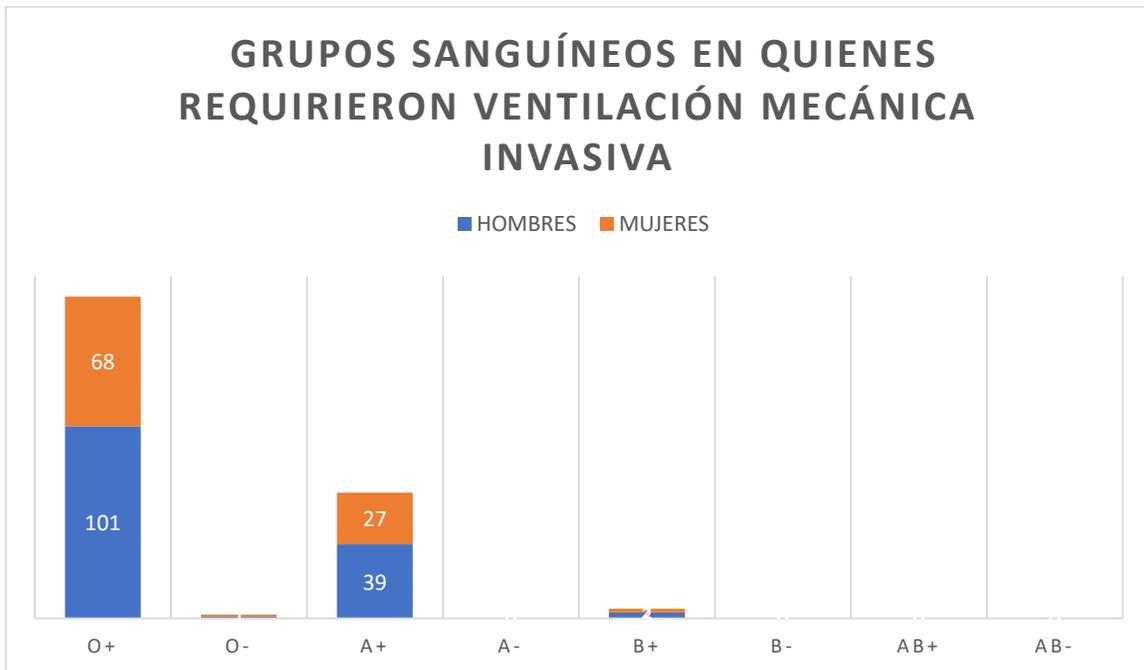
**FIGURA 13. Comparación de los grupos sanguíneos por sexo en los pacientes sin requerimiento de ventilación mecánica invasiva.**



Los valores se expresan en el número total de pacientes separados por sexo para cada grupo sanguíneo.

Se observa en esta figura la distribución de los grupos sanguíneos de los pacientes que no requirieron de ventilación mecánica invasiva, donde predominantemente tanto en hombres como mujeres sobresale el hemotipo O+ seguido del A+.

**FIGURA 14. Comparación de los grupos sanguíneos por sexo en los pacientes con requerimiento de ventilación mecánica invasiva.**



Los valores se expresan en el número total de pacientes separados por sexo para cada hemotipo.

Se observan en esta figura, la distribución de grupos sanguíneos prevalentes por sexo en los pacientes que requirieron ventilación mecánica invasiva, observándose de manera predominante los hemotipos O+ y A+ en ambos sexos.

**FIGURA 15. Razón de momios que compara el riesgo de requerimiento de ventilación mecánica de cada uno de los marcadores sanguíneos.**

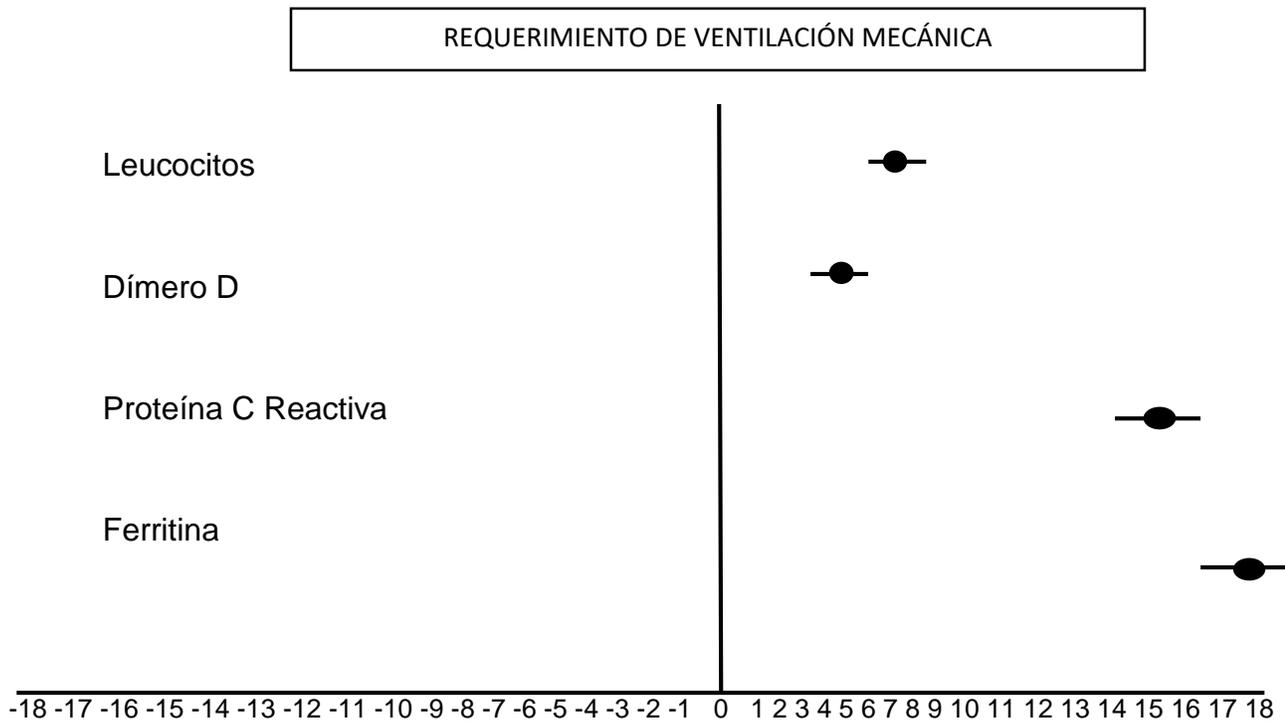
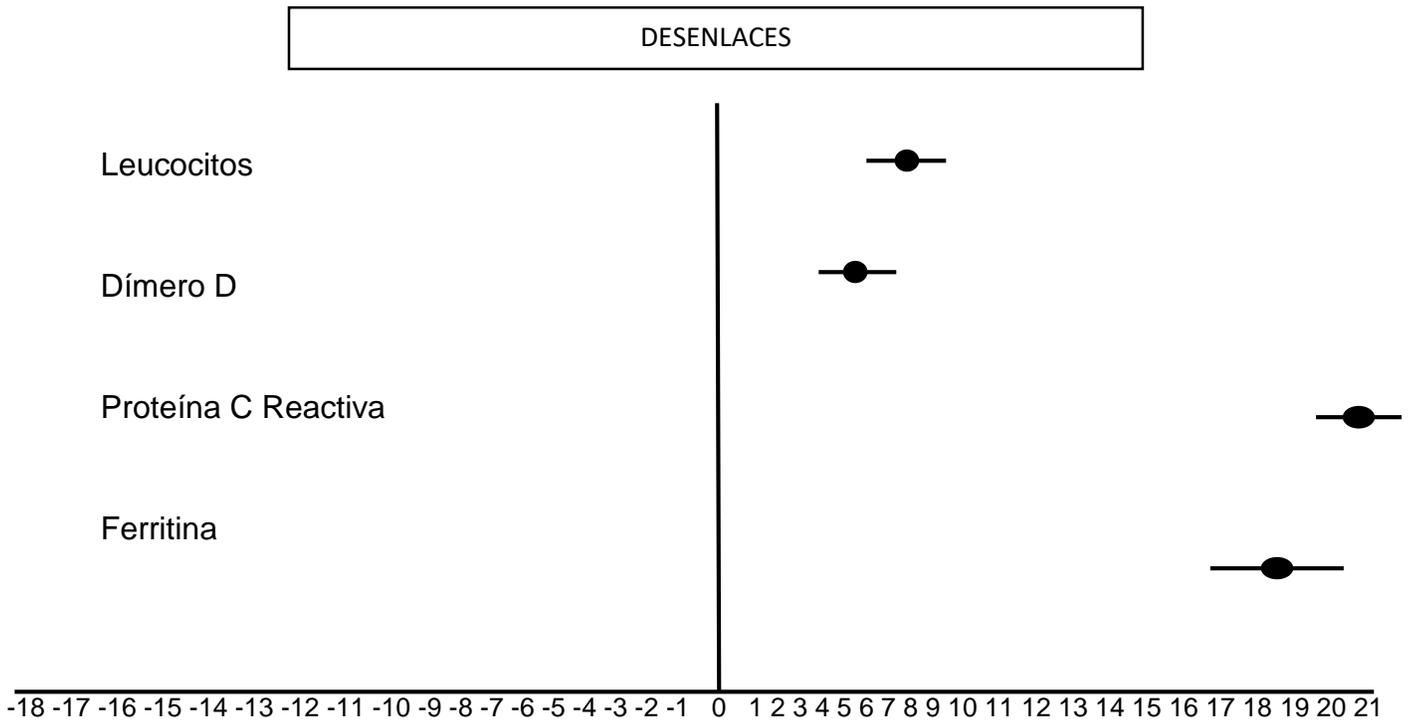


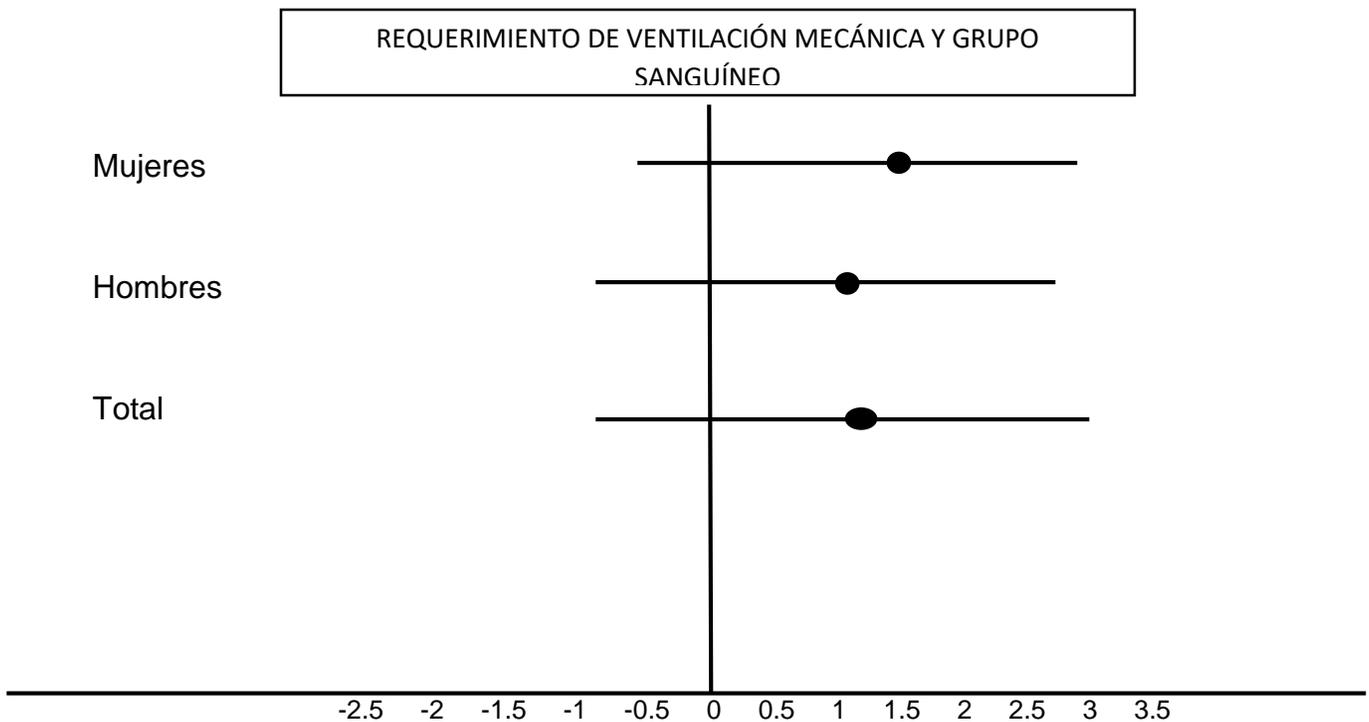
Figura en la cual se expresa la razón de momios calculada respecto al riesgo de requerimiento de ventilación mecánica, observándose que, en todos los marcadores, mientras más alterados se encuentran, mayor riesgo se observa de requerimiento de ventilación mecánica, esto mayormente observado en los niveles de Proteína C Reactiva y de Ferritina.

**FIGURA 16. Razón de momios calculada que compara el riesgo de desenlace fatal de cada uno de los marcadores sanguíneos estudiados.**



En esta figura se observa el riesgo similar que en la Figura 15, es decir, la razón de momios calculada solo que aquí se basa en desenlace fatal, por lo que las alteraciones en estos marcadores implican un aumento del riesgo de muerte, con mayor énfasis en los niveles de Proteína C Reactiva y de Ferritina.

**FIGURA 17. Razón de momios calculada que compara el riesgo de requerimiento de ventilación mecánica invasiva dividido por sexo y total de la muestra en grupos sanguíneos A+ comparado con el grupo O+**



En esta figura se observa que el hemotipo A+ sobre el O+ se asocia a un mayor riesgo de requerir ventilación mecánica invasiva en ambos sexos, sin embargo, se observa en estos casos intervalos de confianza que se van del otro lado, por lo que la asociación no se considera fuerte.

## DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Dentro de los resultados obtenidos en el presente estudio, se cumple con el objetivo principal, donde se encontró una asociación muy importante en los niveles de marcadores sanguíneos como alteraciones de leucocitos, dímero D, proteína C reactiva y ferritina sérica con la gravedad de COVID-19 (definida como la necesidad de requerimiento de ventilación mecánica) y mortalidad, encontrándose que niveles altos en estos marcadores suponen un mayor riesgo tanto de requerir ventilación mecánica invasiva como de muerte, coincidiendo con lo encontrado en la literatura mundial.

En cuanto a los objetivos específicos del estudio, se observó que tanto los niveles aumentado en promedio y porcentaje de anormalidad del número total de leucocitos, de dímero D, de proteína C reactiva y de ferritina sérica se asociaron a mayor mortalidad, mientras que niveles normales de los mismos, se asociaron a un egreso hospitalario por mejoría. Específicamente en el número total de leucocitos, lo reportado en algunas series de casos como la de Qin et al (2020) con una muestra de 452 pacientes, Ruan et al (2020) con una muestra de 150 pacientes, Wang et al (2021) con una muestra 138 pacientes y Wu et al (2020) con una muestra de 90 pacientes, se encontraron niveles elevados de leucocitos en hasta un 23.5% de los casos, mientras que en el presente estudio se encontraron hasta un 84% de anormalidades en un grupo de pacientes como los que requirieron ventilación mecánica mientras que en los pacientes que no requirieron se encontró un 41% de anormalidades, este mayor porcentaje podría explicarse de dos posibles maneras, una es la menor muestra de pacientes respecto a este estudio y la segunda es que al tratarse de un Hospital de Referencia Estatal, en nuestra población de estudio posiblemente se abarcaron pacientes con mayor gravedad que los observados en otras unidades hospitalarias.

Los niveles de Dímero D elevado se observaron en tanto pacientes con desenlace altas hasta un 75% y en desenlaces fatales hasta en un 95%, con hallazgos similares de elevación del mismo en algunas series de casos como la de Huang et al (2020) de 41 pacientes, la de Liu et al (2020) de 51 pacientes, la de Qian et al

(2020) de 91 pacientes, la de Quan et al (2020) de 135, Wang et al (2021) con una muestra de 138, Wu et al (2020) de 202 pacientes y la de Zachariah et al (2021) de 50 pacientes.

Los niveles de Proteína C reactiva se encontraron elevados en todos los grupos, estos resultados coinciden con los reportados en otras series de casos como la de Chen et al (2020) que incluyó 99 pacientes, la de Fan et al (2020) que incluyó 67 pacientes, Liu et al (2020) con 78 pacientes, Qian et al (2020) de 91 pacientes. Qin et al (2020) de 452 pacientes, en todas ellas se observa elevación significativa de la PCR, reportada incrementada hasta en un 86% de las muestras.

La ferritina sérica es otro marcador sérico comúnmente medido en varias series, y los hallazgos de este estudio son similares a los reportados como en la serie de Ruan et al (2020) de 150 pacientes se observó aumento de los niveles de ferritina tanto en sobrevivientes como no sobrevivientes, como lo encontrado en este trabajo, otras series relevantes son la de Qin et al (2020) de 452 pacientes donde se encontraron niveles elevados en pacientes con enfermedad severa como no severa.

En lo concerniente al grupo sanguíneo, en el presente estudio se observaron predominancia de hemotipos O+ (el más común en la población mundial) y A+, y al momento de comparar ambos, se observó un ligero aumento del riesgo en los pacientes con hemotipo A+ en relación a requerimiento de ventilación mecánica invasiva, sin embargo con intervalos de confianza hacia el otro lado de la unidad, por lo que pesan más otros marcadores sanguíneos a la hora de requerimiento de ventilación mecánica invasiva, en series como la de Gérard et al (2020) se observó que personas con grupo sanguíneo A tenían mayor riesgo de contraer COVID-19 y de desarrollar síntomas más severos; en cuanto a razón de momios, la de este estudio es parecida a otras realizadas en series como las de Boudin et al (2020), Zietz et al (2020) y Wu et al (2020) en favor de que el grupo sanguíneo A se relaciona a mayor severidad respecto a grupos "No-A", por lo que se encuentra coincidente con lo reportado en la literatura.

Se cumple el segundo objetivo donde la asociación entre los distintos marcadores sanguíneos y la mortalidad se observa muy intensa, ya que todos los marcadores

mostraron un mayor riesgo de mortalidad, principalmente los relacionados a Proteína C Reactiva y niveles de ferritina, que en distintas series ya mencionadas se observan niveles de estos marcadores elevados.

Los principales factores implicados observados en este estudio en cuanto a edad y sexo, es que el sexo masculino resultó el más afectado y es que predominantemente fue el más observado en cada uno de los grupos, hallazgos que coinciden a series, como en la revisión de Chen et al (2021) que incluyó 1266 pacientes donde el sexo predominante era el masculino en el caso de los pacientes hospitalizados y complicados, mientras que en los no hospitalizados los resultados eran similares en ambos sexos, estos hallazgos también son observados en series como la realizada por Jin et al (2020) que además observó que de manera independiente a la edad, el ser de sexo masculino condicionaba mayor riesgo de peores desenlaces. En cuanto a los hallazgos relacionados a la edad, en este estudio se observó que los peores desenlaces y mayor gravedad (requerimiento de ventilación mecánica invasiva) se observaron en edades más avanzadas, la media de la edad en este estudio y la observación mencionada anteriormente se correlacionan con otros hallazgos descritos como en la revisión de Jin et al (2020) donde la media de edad fue de 51.8 años (en este trabajo de 56.4 años) y en revisiones como la de Rahman et al (2020) donde se observa un aumento de los casos de muerte en mayores de 70 años y además a mayor edad, se observaron mayor riesgo de hospitalización, de ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos.

## **CONCLUSIÓN**

En pacientes COVID-19 con RT-PCR positiva que requirieron hospitalización para apoyo ventilatorio, se observó que niveles alterados de leucocitos, dímero D, proteína C reactiva y ferritina sérica se asocian contundentemente a un riesgo incrementado de requerir ventilación mecánica invasiva y de muerte.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):597-506. Available in: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
2. Fehr AR, Perlman S. Coronavirus: An overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol*. 2015;1282:1-23. Available in: <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7>
3. Vargas-Lara AK, Schreiber-Vellnagel V, Ochoa-Hein E, López-Ávila A. SARS-CoV-2: una revisión bibliográfica de los temas más relevantes y evolución del conocimiento médico sobre la enfermedad. *Neumol Cir Torax*. 2020;79(3):185-196. <https://dx.doi.org/10.35366/96655>
4. Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report 01 September 2021. [Internet]. World Health Organization [Fecha de consulta: 10 de abril 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf>
5. Suárez V, Suarez Quezada M, Oros Ruiz S, et al. Epidemiología de COVID-19 en México: del 27 de febrero al 30 de abril de 2020 [Epidemiology of COVID-19 in Mexico: from the 27th of February to the 30th of April 2020]. *Rev Clin Esp*. 2020;220(8):463-471.
6. COVID 19 México: Información general. [Internet]. México: Gobierno de México [Fecha de consulta: 10 de abril 2022]. Disponible en: <https://datos.covid-19.conacyt.mx/#DOView>
7. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019 Mar;17(3):181-192.

8. Wang MY, Zhao R, Gao LJ, Gao XF, Wang DP, Cao JM. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020 Nov 25;10:587269.
9. Perlman S. Another decade, another coronavirus. *N Engl J Med.* 2020;382(8):760-762. Available in: <https://doi.org/10.1056/nejme2001126>
10. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019 Mar;17(3):181-192.
11. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil Med Res.* 2020;13(1):11. Available in: <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>
12. Triggler, C. R., Bansal, D., Ding, H., Islam, M. M., Farag, E., Hadi, H. A., & Sultan, A. A. (2021). A Comprehensive Review of Viral Characteristics, Transmission, Pathophysiology, Immune Response, and Management of SARS-CoV-2 and COVID-19 as a Basis for Controlling the Pandemic. *Frontiers in immunology*, 12, 631139. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.631139>
13. Brodin P. Immune determinants of COVID-19 disease presentation and severity. *Nat Med.* 2021 Jan;27(1):28-33.
14. Tian Y, Rong L, Nian W, He Y. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of fecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(9):843-851. Available in: <https://doi.org/10.1111/apt.15731>

15. Lee Y, Min P, Lee S, Kim SW. Prevalence and duration of acute loss of smell or taste in COVID-19 patients. *J Korean Med Sci.* 2020;35(18):e174. Available in: <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e174>
16. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020;109:102433. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>
17. Pérez-Suárez B, Martínez-Menchon T, Cutillas-Marco E. Hallazgos cutáneos en la pandemia de COVID-19 en la Región de Murcia (carta al editor). *Med Clin (Barc).* 2020;155(1):41-42. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.05.001>
18. Huang C, Wang Y, Li X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):497-506.
19. Fu B, Fu X. Clinical characteristics of 11 asymptomatic patients with COVID-19. *Med Clin (Barc).* 2020;155(2):87-88. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.04.013>
20. Gennaro FD, Pizzol D, Marotta C, Antunes M, Racalbutto V, Veronese N, et al. Coronavirus diseases (COVID-19) current status and future perspectives: a narrative review. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(8):2690. Available in: <https://doi.org/10.3390/ijerph17082690>
21. Massachusetts General Hospital. 2021 [en línea]. [Fecha de consulta 10 de abril de 2022]. Accesible en: <https://www.massgeneral.org/assets/MGH/pdf/news/coronavirus/aspectos-hematol%C3%B3gicos-durante-el-COVID-19.pdf>

22. García F, Melón S, Navarro D, Paño JR, Galán JC. Documento SEIMC COVID-19. Organización del diagnóstico de SARS-CoV-2 y estrategias de optimización. V 1.0 página 3 [acceso 10 de abril 2022]. Disponible en: <https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/recomendaciones/seimc-rc-2020-COVID19-OrganizacionDiagnostico.pdf>
23. Soldevila Langa L et al. Interpretación de las Pruebas Diagnósticas de la COVID-19; FCM. 2021; 28(3):167-73
24. To KK, Hung IF, Ip JD, Chu AW, Chan WM, Tam AR, et al. COVID-19 re-infection by a phylogenetically distinct SARS-coronavirus-2 strain confirmed by whole genome sequencing. Clin Infect Dis. 2020 Aug 25: ciaa1275. doi: 10.1093/cid/ciaa1275. Epub ahead of print. PMID:32840608; PMCID: PMC7499500.
25. Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Guía para una correcta interpretación de las pruebas de diagnóstico de COVID-19. V2. Página 2 [acceso 21 de mayo 2020]. Disponible en: [https://www.scsalud.es/documents/2162705/9267191/guia\\_para\\_la\\_interpretacion\\_de\\_pruebas\\_microbiologicas\\_covid19\\_v2\\_2152020-Wcy5s66L.pdf/b7459900-e382-2f60-9297-c915b2e86c56](https://www.scsalud.es/documents/2162705/9267191/guia_para_la_interpretacion_de_pruebas_microbiologicas_covid19_v2_2152020-Wcy5s66L.pdf/b7459900-e382-2f60-9297-c915b2e86c56)
26. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. JAMA. 2020;323:2249–51. doi:10.1001/jama.2020.8259
27. Yang M, Li CK, Li K, Hon KL, Ng MH, Chan PKS, Fok TF, 2004. Hematological findings in SARS patients and possible mechanisms (review). Int J Mol Med 14: 311–315.
28. Al-Tawfiq JA, Hinedi K, Abbasi S, Babiker M, Sunji A, Eltigani M, 2017. Hematologic, hepatic, and renal function changes in hospitalized patients with

- Middle East respiratory síndrome coronavirus. *Int J Lab Hematol* 39: 272–278.
29. He Z, Zhao C, Dong Q, Zhuang H, Song S, Peng G, Dwyer DE, 2005. Effects of severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus infection on peripheral blood lymphocytes and their subsets. *Int J Infect Dis* 9: 323–330.
30. Lippi G, Plebani M, Henry BM, 2020. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clin Chim Acta* 506: 145–148.
31. Yang X, Yang Q, Wang Y, Wu Y, Xu J, Yu Y, Shang Y, 2020. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 18: 1469–1472.
32. Liu Y, Sun W, Guo Y, Chen L, Zhang L, Zhao S, Long D, Yu L, 2020. Association between platelet parameters and mortality in coronavirus disease 2019: retrospective cohort study. *Platelets* 31: 490–496.
33. Jayarajah U et al., 2018. Pattern of dengue virus infections in adult patients from Sri Lanka. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 112:144–153.
34. Qu R et al., 2020. Platelet to lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *J Med Virol* 92: 1533–1541.
35. Zulfiqar AA, Lorenzo-Villalba N, Hassler P, Andre` s E, 2020. Immune thrombocytopenic purpura in a patient with COVID-19. *N Engl J Med* 382: e43.
36. Bhattacharjee S, Banerjee M, 2020. Immune thrombocytopenia secondary to COVID-19: a systematic review. *SN Compr Clin Med*

37. Li H, Wang B, Ning L, Luo Y, Xiang S, 2020. Transient appearance of EDTA-dependent pseudothrombocytopenia in a patient with 2019 novel coronavirus pneumonia. *Platelets* 31: 825–826.
38. Price LC, McCabe C, Garfield B, Wort SJ, 2020. Thrombosis and COVID-19 pneumonia: the clot thickens! *Eur Respir J* 56:2001608.
39. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, Zhang Z, 2020. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 18: 1324–1329.
40. Klok FA et al., 2020. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 191:145–147.
41. Middeldorp S et al., 2020. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 18: 1995–2002.
42. Helms J et al., 2020. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 46: 1089–1098.
43. Thomas T et al., 2020. Evidence for structural protein damage and membrane lipid remodeling in red blood cells from COVID-19 patients. *medRxiv*.
44. Huang I, Pranata R, 2020. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care* 8: 36.
45. Zini G, Bellesi S, Ramundo F, d'Onofrio G, 2020. Morphological anomalies of circulating blood cells in COVID-19. *AmJ Hematol* 95: 870–872.

46. Rapkiewicz AV et al., 2020. Megakaryocytes and platelet-fibrin thrombi characterize multi-organ thrombosis at autopsy in COVID-19: a case series. *EClinicalMedicine* 24: 100434.
47. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H, 2004. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 203: 631–637.
48. Xu X, Chang XN, Pan HX, Su H, Huang B, Yang M, Luo DJ, Weng MX, Ma L, Nie X, 2020. Pathological changes of the spleen in ten patients with new coronavirus infection by minimally invasive autopsies. *Chin J Pathol* 49: E014.
49. Yao XH et al., 2020. A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies. *Chin J Pathol* 49: E009.
50. Cooling L. Blood groups in infection and host susceptibility. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28:801-870. <https://doi.org/10.1128/cmr.00109-14>
51. Czerwiński M. Blood groups—minuses and pluses. do the blood group antigens protect us from infectious diseases?. *Postepy HigMed Dosw.* 2015;69:703-722. <https://doi.org/10.5604/17322693.1158795>
52. Cheng Y, Cheng G, Chui CH, et al. ABO blood group and susceptibility to severe acute respiratory syndrome. *Jama.* 2005;293:1450-1451. <https://doi.org/10.1001/jama.293.12.1450-c>
53. Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, et al. Genomewide association study of severe covid-19 with respiratory failure. *N Engl J Med.* 2020;383:1522-1534. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2020283>

54. Gallian P, Pastorino B, Morel P, Chiaroni J, Ninove L, de Lamballerie X. Lower prevalence of antibodies neutralizing SARS-CoV-2 in group O French blood donors. *Antivir Res.* 2020;181:104880. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104880>
55. Golinelli D, Boetto E, Maietti E, Fantini MP. The association between ABO blood group and SARS-CoV-2 infection: a metaanalysis. *PLoS One.* 2020;15, e0239508. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239508>
56. Aljanobi GA, Alhajjaj AH, Alkhabbaz FL, Al-Jishi JM. The relationship between ABO blood group type and the COVID-19 susceptibility in Qatif Central hospital, eastern Province, Saudi arabia: a retrospective cohort study. *OJIM.* 2020;10:232-238. <https://doi.org/10.4236/ojim.2020.102024>
57. Goker H, Aladağ-karakulak E, Demir oğlu H, et al. The effects of blood group types on the risk of COVID-19 infection and its clinical outcome. *Turk J Med Sci.* 2020;50:679-683. <https://doi.org/10.3906/sag-2005-395>
58. Latz CA, DeCarlo C, Boitano L, et al. Blood type and outcomes in patients with COVID-19. *Ann Hematol.* 2020;99:2113-2118. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04169-1>
59. Ray JG, Schull MJ, Vermeulen MJ, Park AL. Association between ABO and Rh blood groups and SARS-CoV-2 infection or severe COVID-19 illness. *Ann Intern Med.* 174, 308, 315. 2021. <https://doi.org/10.7326/m20-4511>
60. Leaf RK, Al-Samkari H, Brenner SK, Gupta S, Leaf DE. ABO phenotype and death in critically ill patients with COVID-19. *Br J Haematol.* 2020;190:e204-e208. <https://doi.org/10.1111/bjh.16984>

61. Liu Y, Haussinger L, Steinacker JM, Dinse-Lambracht A. Association between the dynamics of the COVID-19 epidemic and ABO blood type distribution. *Epidemiol Infect.* 2021;149:e19. <https://doi.org/10.1017/s0950268821000030>