



Facultad de Medicina



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
SECRETARIA DE SALUD

HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

# PREDICTORES CLINICOS RELACIONADOS A LA GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES CON SARS COV -2

TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA

PRESENTA  
JUAN ANTONIO ANAYA ROJAS

ASESOR DE TESIS

DRA ERIKA GOMEZ ZAMORA  
M EN C. JUAN CARLOS BRAVATA ALCANTARA

CIUDAD DE MÉXICO OCTUBRE 2021 HJM 091/21-R





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## AGRADECIMIENTOS:

A mis padre, Jaime y Micaela, así como a mis hermanos, Jaime y Bibiana por el apoyo incondicional siempre brindado desde toda mi vida. Sin ellos no podría continuar con todo este proyecto de vida.

A mis compañeros y amigos residentes ya que la dicha de contar con ellos hizo bonita la estancia en el hospital

A todo el personal médico, mis profesores titulares y maestros, así como al personal de enfermería por siempre motivarme en cada día de esta residencia.

A mis asesores de tesis por la constancia siempre en la mejoría de este proyecto, la Dra. Erika Gómez Zamora y M en C. Juan Carlos Bravata Alcántara



## INDICE

<b>MARCO TEORICO</b> .....	6
<b>Manifestaciones clínicas:</b> .....	6
<b>EPIDEMIOLOGIA</b> .....	11
<b>METODOS DE DETECCION</b> .....	12
<b>ANTECEDENTES</b> .....	13
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	16
<b>JUSTIFICACION</b> .....	16
<b>PREGUNTA DE INVESTIGACION</b> .....	16
<b>OBJETIVO GENERAL Y ESPECIFICOS</b> .....	17
<b>MATERIAL Y METODOS</b> .....	17
<b>POBLACION DE ESTUDIO:</b> .....	17
<b>CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION</b> .....	19
<b>DEFINICION DE VARIABLES</b> .....	20
<b>CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES</b> .....	20
<b>RESULTADOS y DISCUSION</b> .....	21
<b>CONCLUSIÓN</b> .....	32
<b>REFERENCIAS</b> .....	33



## INTRODUCCION.

En diciembre de 2019, se presentaron varios casos de neumonía atípica de personas expuestas en un mercado en Wuham, Hubei, China. Posteriormente se identificó el agente causal de las neumonías el cual es el virus SARS-CoV2, el cual pertenece a la familia de los  $\beta$ -Coronavirus, los cuales poseen una gran capacidad infecciosa. V.Suárez Et al 2020

En México el primer caso se presentó en un hombre de 35 años el cual tenía antecedente de viaje a Italia y fue atendido en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Solis A. 2020

Se han identificado transmisión de una persona a otra a través del contacto cercano, en personas tanto inmunocompetentes o inmunocomprometidas, son susceptibles de la enfermedad. Las rutas de transmisión son por gotas, por contacto o por aerosoles, también se ha descrito la transmisión fecal, aunque con menos frecuencia.

Adhikari S, et al (2020)

La infección viral inicia con la unión del virión a la célula huésped mediante la unión de la proteína S y su receptor, se conoce que utilizan la enzima convertidora de angiotensina II, como su receptor. La etapa de replicación más importante es cuando se fusionan los segmentos de secuencias reguladoras transcripcionales (SRT), durante la producción de ARN subgenómico. Fher AR, et al 2015

En estos pacientes se han reportado aumento de citosinas proinflamatorias como lo son: IL1B, IL6, INFG  $\gamma$ , IP10, y MMPC1. Dentro de las manifestaciones clínicas y sistémicas se han descrito fiebre, cefalea, disnea, tos, fatiga, diarrea, linfopenia, neumonía. De las pruebas diagnósticas para la detección de coronavirus el estudio por RT-PCR se ha convertido en el método de elección para el diagnóstico de COVID-19. López-Ávila, y Col. (2020).

Los hallazgos en los exámenes de laboratorio se encuentran leucopenia, leucocitosis, linfopenia, aumento del Dímero D, hiperferritinemia, plaquetopenia. Otra herramienta diagnóstica es la realización de Tomografía computarizada de Tórax, donde se describen múltiples opacidades de vidrio esmerilado periférico en regiones subpleurales de ambos pulmones con distribución periférica. López-Ávila, y Col. (2020).

De las principales complicaciones descritas por la infección por COVID19, es SDRA, arritmia, shock, lesión renal aguda, disfunción hepática e infecciones secundarias. Actualmente el manejo de los pacientes es principalmente de sostén y sintomático apropiado, el principal factor que contribuirá actualmente a la disminución de los casos, es la vacunación a toda la población, continuar con las medidas de sana distancia y aseo. López-Ávila, y Col. (2020).



## MARCO TEORICO

El virus SARS COV 2 es un virus ARN monocatenario envuelto, con un diámetro aproximado de 60-140nm. Se inactiva con solventes lipídicos como éter (75%) etanol, cloro y ácido peroxiacético. La secuencia completa de su genoma ha permitido clasificarlo en el género Betacoronavirus, de la subfamilia Coronaviridae, esta familia pertenece al orden de los Nidovirales, que es un grupo amplio de virus capaz de infectar y producir enfermedad respiratoria o gastrointestinal en especies de aves y mamíferos: cerdos, murciélagos, roedores. Los miembros de esta familia se caracterizan por sus proteínas en forma de espiga, que se proyectan desde su superficie y pueden ser observadas en microscopía electrónica. La subfamilia de Coronaviridae se subdividen en 4 géneros principales: alfa-, beta-, gamma-, y deltacoronavirus. León Lara, y Col. (2020)

### Manifestaciones clínicas:

Se presentan pacientes asintomáticos, hasta lo que presentan sintomatología severa. Pacientes adultos mayores, así como jóvenes, ambos pueden fallecer dependiendo de las comorbilidades que padezcan, tales como, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal, disfunción hepática, diabetes, enfermedad de Parkinson, entre otras. Los síntomas más comúnmente reportados son fiebre, escalofríos, cefalea, mialgias, tos seca, fatiga, disnea. Entre los síntomas menos comunes presentados son: diarrea, hemoptisis, rinorrea, náusea, vómito, disgeusia, en la mayoría los síntomas comienzan a los 2 a 14 días después de la exposición al virus. Chilamakuri, y Col. (2021)

Dentro de los síntomas se han descrito múltiples entre ellos con un alto porcentaje de presentación esta la fiebre con hasta 90% principalmente en pacientes hospitalizados, y menos frecuente en los ambulatorios. Otros más comunes son la adinamia y cefalea y dentro de los menos comunes se encuentran los digestivos como náusea, vómito diarrea. Gil R, et al, 2021

También se han descrito manifestaciones clínicas en el paciente pediátrico donde además se ha presentado como un síndrome inflamatorio multi sistémico, con disfunción cardiovascular, renal, digestivo, entre otros. Lu X, et al. (2020)

## PREDICTORES DE LABORATORIO

Algunos biomarcadores de laboratorio son predictores en el pronóstico de Covid 19, los que se han asociado con peores pronósticos son elevación de Dimero D, elevación de DHL, así como de troponina I. Henry BM, (2020).

### Alteraciones en la coagulación

En estudios se ha observado que la elevación del Dimero D  $\geq 2.0 \mu\text{g/mL}$  se ha asociado con mayor mortalidad, en una serie de casos los pacientes que presentaban esta cifra 12 de 67 murieron, comparados con los que presentaron un valor inferior a este, 1 de 267 murieron. Basados en lo anterior algunos han propuesto usar el Dimero D como triage en los pacientes admitidos por Covid 19. Li C, et al.(2020), Zhang L, (2020)

Valores elevados de troponina I ( $>13.75 \text{ ng/L}$ ), en combinación con elevación de los valore de AST ( $>28 \text{ U/L}$ ) y mayores a 60 años se han asociado a peor pronóstico. Toraih EA, et al. 2020.

La elevación de ALT y AST en más probable que ocurra en pacientes críticos con Covid 19, y requirieron mayor ingreso a terapia intensiva, daño renal, y necesidad de ventilación mecánica, esto comparado con los que no tuvieron elevación de esos valores. Piano S, et al. (2020).

En un estudio multicéntrico con pacientes de 35 a 65 años, sugiere que el índice de fibrosis hepática (FIB-4) el cual es calculado como  $(\text{edad} \times \text{AST} [\text{IU/L}]) / (\text{plaquetas} [\times 10^9] \times \sqrt{\text{ALT} [\text{IU/L}]})$ , con valores de ( $\geq 2.67$ ) están asociados con mayor ingreso a unidad de terapia intensiva, así como mayor necesidad de ventilación mecánica. Ibáñez-Samaniego L, et al. 2020.

Se ha visto en algunos pacientes que la Spo2 es un factor predictor de mortalidad siendo este el corte en algunos estudios de 90.5%, otro factor asociado con mayor mortalidad es la disnea. Xie J, et al. (2020).

Se ha encontrado que la  $PaO_2/FiO_2$  es mayor en personas jóvenes que en las mayores y se encontró mayor mortalidad en las personas mayores. CDC COVID-19 Response Team., 2020.

Se han desarrollado herramientas para predecir el riesgo desarrollo de una enfermedad grave por Covid 19, por ejemplo estudios reportan un modelo de porcentaje de los linfocitos el cual se describe a continuación: si el porcentaje de linfocitos es mayor a 20%, en 10 a 20 días después del inicio de los síntomas, se puede predecir una enfermedad moderada, si el porcentaje de linfocitos disminuye de 5% a 20% en los 10 a 20 días posterior al inicio de los síntomas, se puede predecir una enfermedad grave, Sí el porcentaje de linfocitos disminuye menor a 5% en los días 17 a 19, un alto riesgo de mortalidad puede ser predicho. Tan L, et al (2020).

Se han realizado múltiples estudios donde se han analizado a través de dinámica viral y de RT PCR cuantitativa donde se analizan muestras de nasofaringe, esputo, en suero, saliva, orina, heces, lavado traqueal/ bronquial, todos los estudios con una muestra inicial positiva para Covid 19, y con posteriores cuantificaciones del virus. Entre los objetivos de las mediciones de RTPCR se encuentran los genes ORF1, RdRp, 5'URT, de esos pacientes el 70% se realizó cinética viral y el resto determinación de **Ct**. Shenoy S. et al (2021)

En estos estudios se ha analizado la carga viral al inicio de los síntomas y su correlación con la severidad de Covid 19 así como de cuidados intensivos. Se ha reportado por tanto una mayor carga viral al inicio de los síntomas. (Shenoy S. et al 2021 July)

Dentro de los criterios para definir enfermedad severa se encuentran los siguientes: Frecuencia respiratoria mayor a 30, saturación de oxígeno menor a 93%,  $PaFiO_2 < 300$ mmHg, choque, ventilación mecánica o estancia en terapia intensiva pediátrica. Liu Y, et al. (June 2020)

De 76 pacientes que se estudiaron se observó que los valores de Ct en los casos graves eran significativamente menores que en los casos de enfermedad moderada al momento del ingreso hospitalario. La carga viral en los casos graves fue 60 veces mayor que en los casos

moderados, se observó que en los primeros 12 días posterior al inicio de los síntomas se presentó un valor menor de Ct, en comparación con los casos moderados, donde además en estos últimos, la depuración del virus era más rápida y para el día 10 de inicio de los síntomas el 90% presentaban RTPCR negativa. Liu Y, et al. (June 2020)

Se ha descrito un término el cual es RNAemia el cual hace referencia al ARN viral sérico de SARS COV 2 el cual puede ser detectado en 15% de los pacientes con Covid 19, se ha considerado como un factor predictor en especial en los pacientes con enfermedad severa. Huang C, et al. (2020).

En los pacientes críticamente enfermos la infección por SARSCOV2 se ha relacionado también con la tormenta de citocinas inflamatorias, como por ejemplo la elevación de interleucina 6. Se han publicado estudios donde hay mayor elevación de interleucina 6 en los pacientes con enfermedad severa. Zumla A, et al. (2020). Chen L, et al. (2020)

Se ha descrito a la interleucina 6 como mediador importante en la falla respiratoria, choque, y disfunción multi orgánica, por lo que se han propuesto blancos terapéuticos dirigidos. Coomes E. (2020). Un estudio publicado en relación a la cuantificación de IL6 en pacientes críticamente enfermos por covid 19, donde se analizaron las muestras de 48 pacientes se demostró que en el grupo con enfermedad severa 35.3% presento valores altos de IL6 los cuales fueron definidos como  $\geq 100$  pg/mL, donde en el estudio todos los fallecimientos pertenecieron al grupo con ese valor, además en índice de RNAemia fue estrechamente relacionado con los valores altos de IL6. Chen, X., et al (2020). Se ha observado que los pacientes con enfermedad severa muestran reducción de los linfocitos en especial CD3+ T, CD4+ , CD8+ T además relacionado con aumento de IL6 e IL8, donde la que fue mayormente relacionada a severidad fue la IL6. Zhang, X et al (2020)

El Baricitinib un poderoso inhibidor de la vía de señalización IL6/JSK/STAT pudiera ser efectivo en relación a los efectos de los niveles elevados de citocinas inflamatorias en la enfermedad severa por SARSCOV2. Richardson P, et al.(2020). No solo se han buscado blancos terapéuticos en relación a la tormenta de citocinas inflamatorias sino una combinación de estas

con el manejo antiviral el cual sería importante en los pacientes críticamente enfermos por covid 19. Stebbing AP, et al (2020).

Se ha analizado la carga viral en muestras nasofaríngeas así como en esputo determinando que en las muestras de esputo, la carga viral ( $17429 \pm 6920$  copies/test) fue significativamente mayor que en las muestras faríngeas ( $2552 \pm 1965$  copies/test,  $p < 0.001$ ) así como en las muestras nasales ( $651 \pm 501$  copies/test,  $p < 0.001$ ), los resultados mostraron que la carga viral en los estadios tempranos y progresivos eran mayores comparados en aquellos con recuperación de la enfermedad ( $46800 \pm 17272$  vs  $1252 \pm 1027$ ,  $p < 0.001$ ). Yu F, et al. (2020)

### Linfocitos y Covid 19.

Desde la primera identificación del Covid 19 una de las manifestaciones más marcadas fue la gran reducción en el número de linfocitos. Fue mayor evidente en los pacientes de casos graves, en este grupo se notó hasta una reducción de los linfocitos en un 20%. Los estudios posteriores en citometría de flujo mostraron una reducción significativa en el número de CD4, CD8, células NK, y células B. Las células T CD8 muestran una mayor reducción en comparación a las otras células en pacientes graves con covid 19. Estudios sugieren que el conteo total de linfocitos es un parámetro valioso para estratificar el riesgo en pacientes con Covid 19, en algunos estudios de metaanálisis, se sugiere que un número promedio de 0.95, fue determinado en los casos no graves, en comparación con los casos graves donde el número fue de 0.7, estos hallazgos indican que el número de linfocitos tienen una significancia clínica y biológica en Covid 19 en relación con la evolución y desenlace de los pacientes. Se ha encontrado una diferencia significativa en la probabilidad de sobrevivir en los pacientes que poseen una mayor carga viral. M. Delshad, y col.(2021)

En un estudio se reportaron los parámetros de laboratorio relacionados a mortalidad encontrando, linfopenia, neutrofilia en 52.7% y 21.4% respectivamente de los pacientes que fallecieron por Covid 19. La cuenta total de neutrófilos fue más baja en los no sobrevivientes, así como disminución de la Hemoglobina a su ingreso, disminución del conteo de plaquetas, y la relación elevada de neutrófilo/linfocitos fueron correlacionados con mayor mortalidad. Mousavi, y Col (2020).

Se ha observado que en pacientes con Covid 19 la cuenta de eosinofilos en sangre periférica de bajo del rango normal ( $<0.02 \times 10^9/L$ ), presentan mayores lesiones en la tomografía computada, complicaciones respiratorias y una mayor estancia hospitalaria, que los que presentaron una cuenta normal de eosinofilos, esto puede alterarse si recibieron manejo con esteroides. Xie G, Ding F, (2020).

## EPIDEMIOLOGIA

Epidemiología Covid 19.

Desde el inicio de la pandemia el día 31 de diciembre de 2019 donde se reportó un brote de 27 casos nuevos de neumonía de etiología desconocida en la provincia de Wuhan china, al 27 de abril de 2021 han pasado 1 año y 177 días, el primer caso confirmado en México ocurrió el día 27 de febrero de 2020. El día 09 de enero de 2020 se realizó la identificación del nuevo coronavirus 2019-nCOV, el día 11 y 12 de enero se realizó la primera defunción y publicación del genoma del 2019-nCov. El día 30 de enero de 2020 se realiza la declaratoria de emergencia de salud pública de importancia internacional, y el día 11 de marzo de 2020 la declaratoria de Pandemia. El 18 de marzo de 2020 se presenta la primera defunción en México, el día 23 de marzo de 2020 es el inicio de la transmisión local en México y arranque de la jornada nacional de sana distancia México. El día 01 de Abril de 2020 se declara fase de emergencia en México. Zaragoza Jiménez, y Col. DGE, SSA (2021)

Situación internacional:

Hasta la semana epidemiológica número 16 de 2021 se han registrado 146,055,290 casos acumulados de covid 19, que traduce 1,879.11 casos por cada 100,000 habitantes a nivel mundial, en ellas están incluidas 3,092,416 defunciones en 222 países, territorios y áreas.

Las regiones con más casos acumulados de la OMS son: América (41.73%), Europa (34.71%), Asia Sudoriental (13.67%), Mediterráneo Oriental (6.04%), África (2.24%) y Pacífico Occidental (1.6%). Los casos registrados en los últimos 14 días, que son los considerados activos, y que actualmente cursan con enfermedad al 25 de abril de 2021, acumulan 9,846,208; lo que representa una diferencia de 1,172,120 casos en comparación a la semana previa; indica que

se registraron un aumento de 13.48%. el 29.94% de los casos activos corresponde a América, ocupando el segundo lugar después de Europa con el 33.76%. A nivel global en los casos activos se presentó un aumento del 13.48%. En relación con América, México ocupa el 8vo lugar con más casos activos en la última semana epidemiológica. En la semana 16 se registraron 87.742 defunciones adicionales; 16.577 defunciones más respecto a la semana anterior, África posee la tasa de letalidad más alta con 2.5%, seguido de América con 2.43%, en la última semana México es el tercer país de América con mayor número de defunciones. Zaragoza Jiménez, y Col. DGE, SSA (2021)

### Epidemiología Nacional

Los casos acumulados totales para la semana epidemiológica 16 ascienden a 2,329,534 que comparados con la semana previa (2,306,910) hay un aumento de 0.98%, incluyen casos y defunciones. Se tienen acumulados 432,267 casos sospechosos, 3,782,620 casos negativos y 215,113 defunciones. La ciudad de México continúa registrando la mayor parte de los casos con un 27%, le siguen el estado de México, Guanajuato, Nuevo León y Jalisco. El estado que reporta el menor número de casos acumulados es Campeche con 9,742 que corresponden al 0.4%. Zaragoza Jiménez, y Col. DGE, SSA (2021)

## METODOS DE DETECCION

### Manifestaciones radiológicas

El método de detección radiológica más sensible para el curso temprano de la enfermedad es la tomografía computada de tórax, no obstante, la radiografía de tórax puede ser útil en la progresión de la enfermedad. Rubin GD, et al. (2020). Los hallazgos radiológicos más comunes son opacidades en vidrio deslustrado o consolidaciones bilaterales en la periferia de áreas pulmonares inferiores. Wong HYF, et al. (2019), Chung M, et al. (2020) Los hallazgos más comunes de los pacientes admitidos a unidad de cuidados intensivos fue fibrosis pulmonar asociada a adultos mayores. Lei DP. (2020).

En un estudio italiano se observó por tomografía computada que pacientes con covid 19 presentaron aumento del diámetro de la arterial pulmonar esto relacionado a hipertensión pulmonar, lo cual correlaciono con mayor mortalidad en estos pacientes.

Spagnolo P, et al. (2020).

En México se han establecido las siguientes definiciones operacionales:

Caso sospechoso: persona de cualquier edad que en los últimos 7 días haya tenido, fiebre, tos y cefalea acompañados de al menos uno de los siguientes signos y síntomas; disnea, cefalea, artralgias, mialgias, odinofagia, rinorrea, conjuntivitis, dolor torácico.

Caso confirmado: persona que cumpla la definición operacional de caso sospechoso y que cuente con diagnóstico confirmado por la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública reconocidos por el InDRE. SSA, CONAVE 2020

## DIAGNOSTICO MOLECULAR

El método para diagnóstico de SARS-COV 2 es la detección de ácido nucleico en muestras de nasofaringe u orofaringe por el método RT-Qpcr. Los primers RP, 2019-nCoV\_N1, 2019-nCoV\_N2, y 2019-nCoV\_N3, son blancos para el gen N de nucleocapside y el gen P RNase usados para la detección de coronavirus como SARS-COV2. RT-qPCR, es un protocolo que requiere personal laboratorista capacitado para la extracción del ARN, el cual conlleva un riesgo de contagio para el personal. Chilamakuri, y Col. (2021)

Mediante RT-PCR se ha observado que los infectados presentan en su mayoría una alta carga viral (entre 10<sup>4</sup> y 10<sup>8</sup> copias de genoma/ml por muestra nasofaríngea o de saliva). En la infección leve, el pico de la carga viral en muestras nasales y orofaríngeas ocurre durante los primeros 5-6 días tras el inicio de síntomas. La carga viral después del día 10 es del orden de 100-1.000 veces menor, lo cual sugeriría una baja capacidad de transmisión en estos días. En personas graves la carga viral es hasta 60 veces mayor la excreción viral puede ser más duradera. Ministerio de Sanidad. Enfermedad por coronavirus, COVID-19. marzo 2020

## ANTECEDENTES

Dentro de las comorbilidades se ha asociado hipertensión arterial (OR 2.7), enfermedad cardiovascular (OR 3.72), EPOC (OR 3.53), cáncer (OR 3.04), Diabetes (OR 2.41), con mayor riesgo de mortalidad. Parohan, y Col. (2021) (<0.02 × 10<sup>9</sup>/L años (OR 1.73) y el género

masculino (OR 2.74) como predictores independientes de mortalidad en pacientes hospitalizados por Covid 19. Palaiodimos, y Col (2020)

En otros estudios, los predictores clínicos asociados a mayor mortalidad en pacientes menores de 60 años son: disnea (OR4.3), tabaquismo (OR2.8), enfermedad renal (OR3.8), hipertensión arterial (OR3.7), cáncer (OR3.7), diabetes (OR3.2), enfermedad pulmonar (OR3.1), plaquetopenia (p-ES -1.7), anemia (p-ES -0.6), aumento creatinina (p-ES 2.4), incremento en troponina I (p-ES 0.7). En pacientes mayores a 60 años los factores predictores de mortalidad fueron: albumina (p-ES -3.1), Bilirrubina total (p-ES 0.7), AST (p-ES 1.8), ALT (p-ES 0.4), BUN (p-ES), PCR (p-ES 2.7), DHL (p-ES 2.4) y ferritina (p-ES .7) Mesas, y Col. (2020)

En un estudio retrospectivo realizado en Oman, se observó que los predictores clínicos asociados a mayor mortalidad en pacientes hospitalizados por Covid 19 fueron: edad mayor a 65 años, diabetes mellitus, hipertensión arterial, y enfermedad cardiaca. Con respecto a la edad se conoce que SARSCoV, inoculado en macacos, hay afección del sistema inmune resultando en un aumento de la expresión de genes asociados a inflamación, esto a su vez disminuye la actividad de interferón beta I, y su acción contra los virus. Los exámenes de laboratorio en relación a mayor mortalidad fueron niveles más elevados de leucocitos, PCR, ferritina, DHL, Dímero D, troponina, y niveles bajos de linfocitos; menores a 0.8. de los hallazgos radiológicos se encontró mayor mortalidad en pacientes quienes presentaban infiltrados pulmonares bilaterales. Las complicaciones más comunes fueron SDRA, sepsis, falla renal aguda. Khamis, y col, (2021)

En un estudio retrospectivo realizado en Michigan, Estados Unidos, se observó que los predictores clínicos asociados a mayor mortalidad fueron: edad, la cual fue mayor a 60 años (OR 1.93), y que al menos los pacientes presentaban alguna comorbilidad y las más frecuentes fueron: hipertensión arterial en un 56.2% y diabetes mellitus en un 30.1%. Odish y col. (2020)

En Nueva York, Estados Unidos, se realizó un estudio retrospectivo donde se recabaron datos a su ingreso encontrando que las comorbilidades con mayor prevalencia fueron hipertensión arterial en un 60% y diabetes mellitus en un 47%, los marcadores bioquímicos al ingreso

relacionados con mayor mortalidad fueron Dímero D mayor a 1000ng/ml, PCR mayor a 200mg/L, y linfopenia. Chilimuri, y col (2020)

En una serie de casos en Detroit, Estados Unidos, se describió las características clínicas y comorbilidades de pacientes ingresados a terapia intensiva y que presentaron mayor mortalidad; la edad mayor a 60 años, género masculino y enfermedad renal crónica fueron asociados a mayor admisión a terapia intensiva la edad y género masculino además fueron asociados a mayor mortalidad., Suleyman, y col. (2020). En Lombardía Italia, se analizó las características clínicas de los pacientes que requirieron ingreso a terapia intensiva, al menos 68% de los pacientes presento 1 comorbilidad, siendo hipertensión arterial la más común con 49%, con respecto a la mortalidad se observó que se presentó mayor porcentaje en los mayores a 64 años, 36% comprado con 15% en menores a 63 años. Grasselli, y col. (2020)

En un estudio realizado en Canadá, se encontró que el determinante clínico más importante asociado a mayor mortalidad en los pacientes con covid 19 fue la edad mayor a 60 años. Wingert,(2021). En España se analizó los datos de pacientes en terapia intensiva, encontrando que la edad incrementa la mortalidad con 1% por cada año de vida, y los pacientes que presentaron, choque séptico, lesión renal aguda, o paro cardiaco presentaban una mayor mortalidad. Ferrando, y col. (2020).

Un estudio en México demostró que de los factores clínicos predictores para enfermedad severa por Covid 19 en primer lugar se encontró obesidad, seguido de diabetes e hipertensión. Hernández-Garduño E. (2020).

La CDC además incluye como factores de riesgo para enfermedad severa por covid 19 la anemia de células falciformes, asma moderado a severo, y embarazo. CDC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A nivel mundial se ha visto que COVID-19 es la enfermedad respiratoria responsable del 1% de muertes observadas por eventos de neumonías, y en México se han observado que los pacientes que se encuentran hospitalizados se les agrupa por gravedad dependiendo de las comorbilidades presentadas. La falta de evaluación de los parámetros bioquímicos y clínicos, como la carga viral en los pacientes con COVID-19 limita la forma en que se debe hacer el abordaje clínico y tratamiento, actualmente gana gran relevancia la evaluación de los parámetros clínicos para conocer con mayor detalle la evolución de la enfermedad en el paciente de manera oportuna para evitar complicaciones o un desenlace fatal de los pacientes.

## JUSTIFICACION

El Conocer los datos clínicos, bioquímicos y la carga viral de los pacientes con SARS CoV-2, permitirá formar una mejor relación acerca de cómo está evolucionando la enfermedad y su relación con las comorbilidades.

Se ha observado que la determinación de carga viral en los pacientes con COVID-19 se correlaciona con la severidad y evolución clínica de los pacientes aunado con las comorbilidades presentadas en dichos pacientes como Diabetes Mellitus 2, Hipertensión arterial sistémica y obesidad, esa así que la evaluación de los datos bioquímicos como la de determinación de Dímero D, procalcitonina, anemia, trombocitopenia, aumento de ferritina, leucopenia, permitirán conocer el comportamiento de las complicaciones relacionadas a la infección por SARS CoV2, como lo son, eventos trombóticos, infecciones secundarias, disfunción hepática, y shock que puedan generar un desenlace fatal.

## PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Qué predictores clínicos, comorbilidades, resultados bioquímicos y carga viral se asocian a mayor gravedad con relación a la carga viral en pacientes con COVID-19?

## OBJETIVO GENERAL Y ESPECIFICOS

### OBJETIVO GENERAL:

Conocer los predictores clínicos relacionados con la severidad de la enfermedad COVID-19 por medio de la evaluación clínica, imagenológica y la carga viral de los pacientes para determinar el tipo de evolución que tendrán y dar un tratamiento oportuno.

### OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Determinar la frecuencia de los signos y síntomas presentados en pacientes graves con COVID-19
2. Determinar la asociación de los parámetros hematológicos y las comorbilidades con la severidad de la enfermedad.
3. Determinar la relación entre el valor de carga viral de SARS-CoV-2 con la severidad de la enfermedad.
4. Determinar los mejores parámetros como predictores clínicos de la severidad de la enfermedad COVID-19.

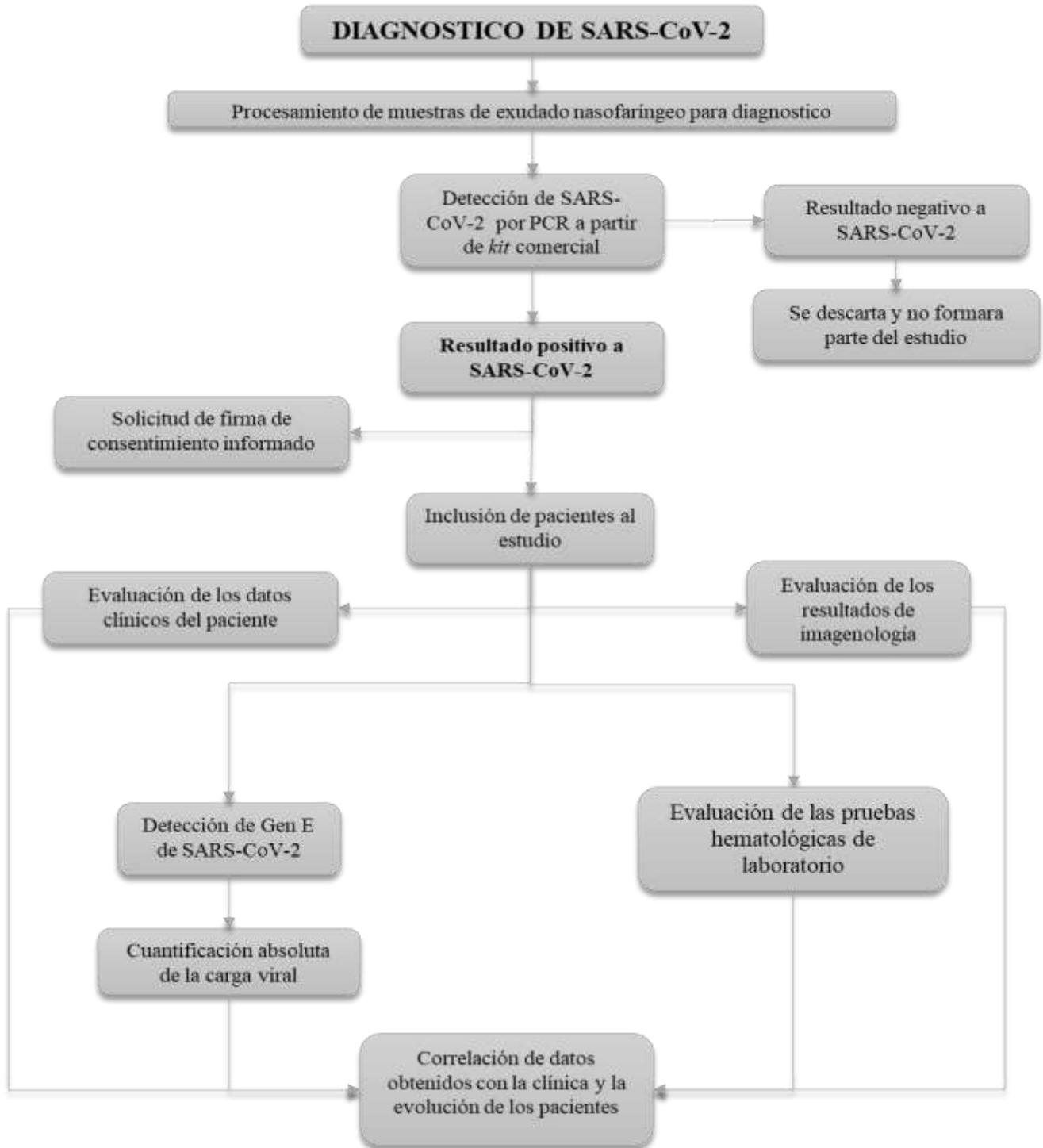
## MATERIAL Y METODOS

### POBLACION DE ESTUDIO:

Se incluirán pacientes que ingresen a los servicios COVID del Hospital Juárez de México mayores de 18 años y de sexo indistinto, cuya muestra de exudado nasofaríngeo tenga un resultado positivo a SARS-CoV-2, en el periodo de enero a septiembre de 2021. Se trabajó con un universo de datos de aquellos pacientes que ingresaron en el período comprendido de enero a septiembre del 2021 y que aceptaron participar en el protocolo por medio de su firma en la carta de consentimiento informado, la cual se les explico detalladamente.

La cuantificación de carga viral se realiza mediante PCR en tiempo real (RT-qPCR), donde se analizan las copias por reacción del gen E.

METODOLOGIA:



## DISEÑO DE INVESTIGACION:

Es un estudio tipo observacional, transversal y descriptivo de pacientes graves con SARS CoV2 quien cuente con dos determinaciones de carga viral. Se revisarán expedientes para obtener comorbilidades, además de datos clínicos, estudios de laboratorio, resultado de carga viral, así como reportes de tomografía computada que presentes nuestros pacientes en estudio.

## CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION

- CRITERIOS DE INCLUSION:

- 1.-Pacientes con PCR positiva para covid 19
2. Pacientes con o sin comorbilidades preexistentes
- 3.-Pacientes mayores a 18 años
- 4.-Pacientes que requirieron internamiento en el Hospital Juárez de México.
- 5.-Pacientes con consentimiento informado por parte de familiar responsable
6. Pacientes con estudio de imagen por TAC.

- CRITERIOS DE NO INCLUSION:

- 1.- Pacientes quien cuenten con antecedente de enfermedad por Covid 19, previo a su ingreso
- 2.- Pacientes que fallecieron previo a segunda toma de muestra de carga viral

## ANALISIS ESTADISTICO

Se utilizará estadística descriptiva, las variables cuantitativas se expresaran como media y desviación estándar y las variables cualitativas como proporciones y porcentajes.

**DEFINICION DE VARIABLES:**

Variable	Definición operacional	Calificación	Tipo de variable
Sexo/Genero	Condición de una persona que diferencia entre masculino y femenino	1. Femenino 2. Masculino	Cualitativa nominal
Edad	Tiempo cronológico medido en años cumplidos por el paciente	Años	Cuantitativa
PCR	Prueba de biología molecular para detección de material genético de un patógeno.	1. Positiva 2. Negativa	Cualitativa
Carga viral	Determinación de número de copias de ARN /uL de sangre	Número de copias	Cuantitativa

**CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

Actividades/Fecha	Enero – Septiembre 2021	Septiembre 2021	Octubre 2021	Octubre 2021	Octubre 2021
Realización de recopilación de información y realización de protocolo de investigación	X				
Revisión y corrección de protocolo		X			
Autorización para la revisión de expedientes			X		
Recopilación de datos			X		

## I. RESULTADOS y DISCUSION

En este estudio que se realizó con una muestra de 22 pacientes con COVID-19 confirmado, en donde observamos que el 54.5% de los casos la evolución fue favorable en ,en cambio el 45.5% de los casos restantes fallecieron, como se puede observar en el grafico 1, en base a los resultados vemos una gran similitud a lo reportado en las diferentes bibliografías como el de la OMS 2021 ya que esta reporta que la enfermedad de COVID-19 el 40 % lo presenta en forma leve o moderado, y aproximadamente el 15% presenta un tipo grave de enfermedad para el que se requiere oxigenoterapia, y el 5% son enfermos en estado crítico que presentan complicaciones tales como insuficiencia respiratoria, SDRA, síndrome y choque sépticos, etc. (OMS, 2021).

Por lo que podemos decir que la mayoría de los casos sobrellevan la enfermedad y logran sobrevivir, a pesar de ello, el porcentaje de fallecimientos no fue tan bajo en este estudio como lo reportado por la OMS.

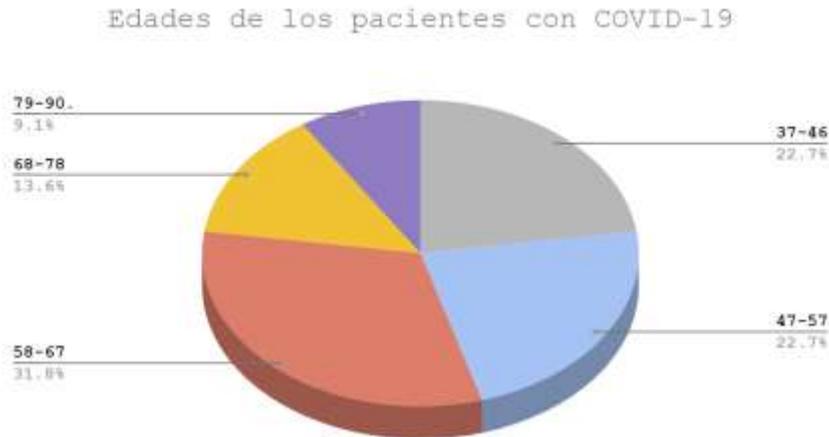
Evolución de los pacientes con COVID-19



**Gráfico 1.** Evolución de los pacientes con COVID-19. El 54.5% del total de los pacientes sobrevivió y un 45.5% falleció por complicaciones generadas por el virus SARS-CoV-2.

Los rangos de edades observados en los pacientes con COVID-19 de este estudio variaron desde 37-90 años, como se observa en la gráfica 2. Como se ha visto, los adultos mayores corren mayor riesgo de enfermarse gravemente por COVID-19, es decir, tienen una mayor probabilidad de ser hospitalizados, de requerir cuidados intensivos o un respirador mecánico e incluso un mayor riesgo de muerte; dicho riesgo aumenta para las personas a partir de los

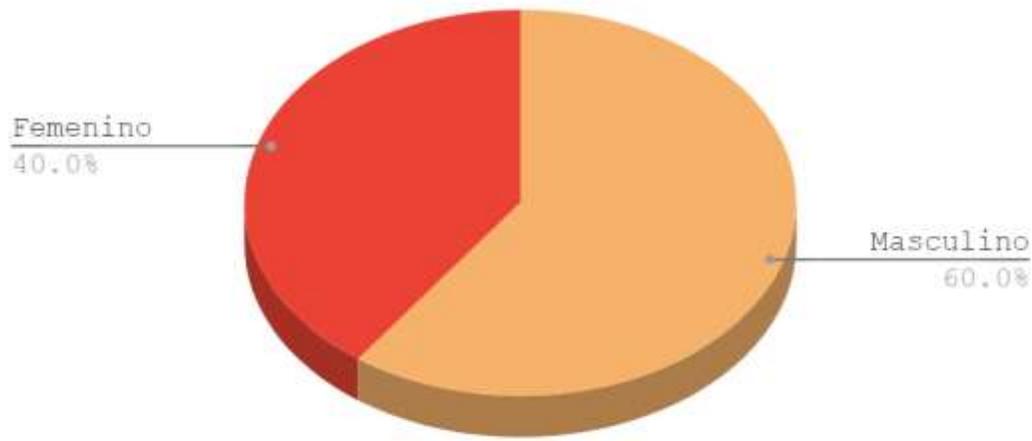
50 años y sigue aumentando a partir de los 60, 70 y 80 (CDC, 2021). Las personas de 85 años o más son las que mayor probabilidad tienen de padecer la enfermedad crítica.



**Gráfico 2.** Rango de edades de los pacientes con COVID-19. La mayoría de los pacientes fueron mayores de 37 años y con un máximo de edad de 90 años. El rango de edad con mayor porcentaje fue de 58-67 años (31.8%).

Se ha visto que el sexo es un factor importante en la heterogeneidad de la mortalidad por COVID-19, ya que en diversos estudios existen significativas diferencias en función del sexo, teniendo los hombres un mayor riesgo en comparación con las mujeres (Cañelles, et al., 2021). En el grupo de pacientes críticos hubo un mayor porcentaje de hombres (60%) que de mujeres (40%), como se puede observar en las gráficas 3.

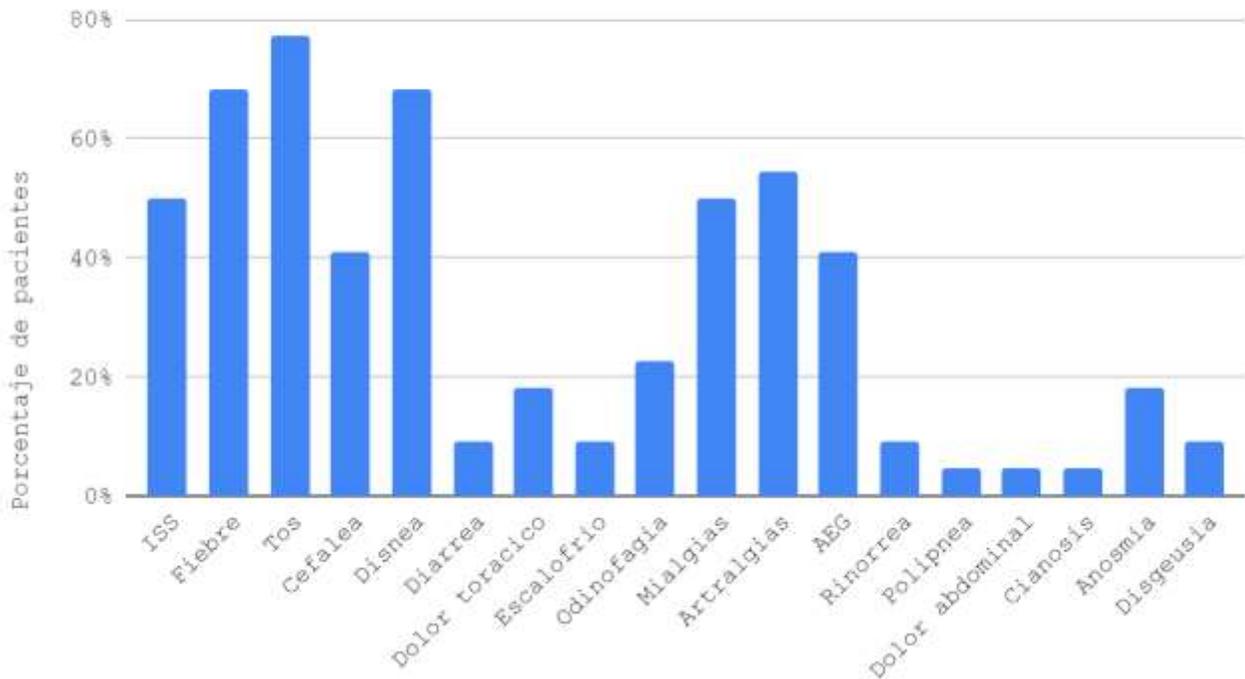
## GRUPO CRITICO



**Gráfico 3.** Sexo en relación con la gravedad de la enfermedad. Grupo con COVID-19 crítico, existe un mayor porcentaje de hombres (60%) que de mujeres (40%).

Los signos y síntomas más frecuentes encontrados fueron: tos (77.27%), fiebre (68.18%), disnea (68.18%), artralgias (54.54%), mialgias (50%), Inicio súbito de los síntomas (50%), cefalea (40.90%), ataque al estado general (40.90%), odinofagia (22.72%), anosmia (18.18%) y síntomas poco comunes como dolor torácico (18.18%), diarrea (9.09%), escalofrió (9.09%), rinorrea (9.09%), disgeusia (9.09%), polipnea (4.54%), dolor abdominal (4.54%) y cianosis (4.54%), como se puede observar en el grafico 4. Estos datos coinciden con lo reportado por varios autores, como Parra, et al. (2020) que refiere que la enfermedad COVID-19 tiene un gran espectro de signos y síntomas y predominantemente se presenta con tos y fiebre, lo que resulta en una proporción de pacientes que desarrollan síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA); también indica que puede causar síntomas gastrointestinales como diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal, los cuales se han reportado entre el 11.5%- 32% de los pacientes según su análisis.

## Porcentaje de pacientes vs. Síntomas



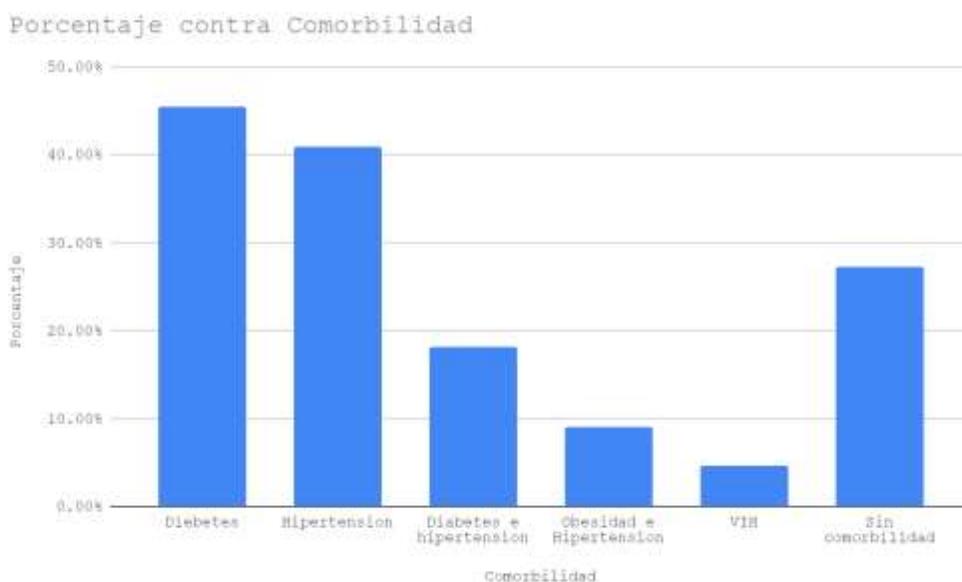
ISS=Inicio súbito de los síntomas      AEG= Ataque al Estado General

**Gráfico 4.** Signos y síntomas más frecuentes en los pacientes con COVID-19. La fiebre, tos y cefalea son los síntomas más comunes seguidos de la presentación de mialgias y artralgias.

En cuanto a los hallazgos tomográficos reportados de acuerdo a la escala de CO-RADS propuesta por Elizalde, et al. (2020), todos los pacientes de este estudio (con diferentes grados de la enfermedad COVID-19) tuvieron un valor de 5 y de acuerdo a la clasificación final (junto al resultado de PCR) tuvieron un valor de 6. La clasificación CO-RADS asigna un nivel de sospecha para la enfermedad según los hallazgos encontrados en la imagen por tomografía, dichos valores van desde muy bajo, CO-RADS 1, hasta muy alto, CO-RADS 5, y CO-RADS 6 que corresponde a pacientes con hallazgos típicos y PCR positivo (Elizalde, et al., 2020). Los hallazgos tomográficos típicos en pacientes con COVID-19 se caracterizan por la presencia de opacidades múltiples en vidrio esmerilado de distribución periférica y basal, engrosamiento vascular, patrón empedrado o adoquín desordenado (crazy paving), dichos hallazgos fueron los encontrados en los pacientes de este estudio (Elizalde, et al., 2020). También se han reportado la existencia de hallazgos atípicos, es decir, opacidades en vidrio despulido parahiliares, apicales y linfadenopatía y hallazgos muy atípicos, o en otras palabras,

cavitaciones, calcificaciones, patrón nodular, árbol en gemación, masas y engrosamiento pleural (Elizalde, et al., 2020) pero que no se presentaron en este caso en los pacientes con COVID-19.

En los casos de COVID-19 más graves en México, la hipertensión es la comorbilidad más común con un diagnóstico reportado del 18,61%, la obesidad ocupa el segundo lugar, con un 16,80% de presencia en los casos confirmados y la diabetes un 14,58% (Rocha, 2020). Es importante destacar que en México la frecuencia de diabetes, hipertensión y obesidad es muy alta en los adultos mayores, lo que puede conllevar a mayor riesgo de que evolución de la enfermedad por COVID-19 se complique y sea más crítica. Las comorbilidades más frecuentes en los pacientes con COVID-19 evaluados en este estudio fueron: Diabetes (45.45%), Hipertensión (40.90%), Obesidad (9.09%) y VIH (4.54%). Se presentaron casos de pacientes con dos de estas comorbilidades como Diabetes con hipertensión (18.8%) y obesidad con hipertensión (9.09%). El 27.27% de los casos no presentaban comorbilidades conocidas como se observa en el gráfico 5.



**Gráfico 5.** Comorbilidades más frecuentes en pacientes con COVID-19. La diabetes y la hipertensión fueron las comorbilidades con más incidencia con 45.45% y 40.90% respectivamente. Un 27.27% de los pacientes no tenía comorbilidades preexistentes conocidas.

Una de las características clínicas que se ha reportado en los pacientes con COVID-19 son las alteraciones en los parámetros sanguíneos. Espinoza, et al. (2020) ha reportado que los hallazgos hematológicos más comunes en los pacientes COVID-19 son: linfopenia, neutrofilia,

eosinofilia, trombocitopenia leve, y se han descrito algunos casos de trombocitosis. En este caso se realizó el seguimiento de cada paciente a lo largo de su estancia en el hospital y se recabaron los valores de los parámetros hematológicos antes mencionados, se calculó el promedio por cada grupo de estudio y, de acuerdo con los valores de referencia, se determinó la presencia o ausencia de las alteraciones que se reportan en diversos estudios. Se sabe que los recuentos absolutos de neutrófilos aumentan en los primeros días tras del ingreso y comienzan a disminuir una semana después (Valor normal= $1.9-8 \times 10^3/\mu\text{L}$ ). La neutrofilia (aumento en el número absoluto de neutrófilos circulantes). Se ha demostrado que los linfocitos (Valor Normal= $0.9-5.2 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) expresan el receptor ACE-2 en su superficie; por lo tanto, el virus puede infectar directamente estas células y finalmente producir lisis provocando linfopenia (menor número linfocitos en sangre). La activación de las citocinas proinflamatorias puede inducir una atrofia de los órganos linfoides, incluyendo el bazo, provocando a su vez apoptosis de los linfocitos (Espinoza, et.al. 2020). Se ha reportado que en la infección por SARS-CoV-2, la trombocitopenia (Valor de plaquetas menor a  $130,000/\mu\text{L}$ ) se debe a un ataque directo del virus sobre las plaquetas y las células progenitoras de megacariocitos en la médula ósea. La interacción funcional entre las plaquetas (Valor normal=  $130,000-400,000/\mu\text{L}$ ) y el sistema inmunológico innato promueve la tromboinflamación y el daño tisular (Rowaiye et al., 2021). La activación plaquetaria potencia el reclutamiento, activación y transmigración de células inmunes innatas. La progresión y resolución de la inflamación de las plaquetas se promueve de una manera específica de la enfermedad. Además, la tromboinflamación está regulada diferencialmente por interacciones plaquetas-leucocitos. A medida que avanza la enfermedad grave por COVID-19, el recuento de plaquetas disminuye (Rowaiye et al., 2021).



**Tabla 1.** Valores reportados en los parámetros sanguíneos que se ven más frecuentemente alterados en los pacientes con COVID-19 en diferentes grados de gravedad.

No. Paciente	Plaquetas 130,000-400,000/ μL	Neutrófilos 1.9-8x10 <sup>3</sup> / μL	Linfocitos 0.9-5.2x10 <sup>3</sup> / μL
8	591,000	5.84	0.89
12	309,000	6.68	0.76
13	424,000	9.86	1.38
22	318,000	4.14	1.25
10	245,529	9.06	0.73
14	285,250	7.13	0.66
15	412,608	14.16	0.86
17	249,833	6.85	1.28
18	254,071	8.28	0.79
19	31,590	3.07	0.91
20	353,933	11.07	0.78
21	193,071	18.30	0.43
1	194,800	14.72	0.37
2	191,000	11.33	1.08
3	248,200	7.89	0.56
4	299,000	10.465	0.38
5	102,700	8.84	1.15
6	232,800	11.92	0.21
7	288,000	7.83	0.53
9	261,500	14.09	0.71
11	180,600	13.17	0.55
16	162,125	11.25	0.30

SD=Sin dato

Mulchandani et al. (2021) reporta que los pacientes COVID-19 de los grupos graves se caracterizaron por tener niveles plasmáticos más altos de biomarcadores relacionados con la infección como la velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva y procalcitonina, así como enzimas tales como lactato deshidrogenasa (LDH) y alanina aminotransferasa (ALT). En este caso se realizó el seguimiento de los pacientes a lo largo de su estancia en el hospital y se observó un mayor porcentaje de pacientes con elevación de la ferritina (valores por encima de 370 ng/mL). La ferritina sérica (Valor normal= 10-370 ng/mL) es un marcador de inflamación y desregulación inmunitaria que está bien establecida. Un aumento en la producción de ferritina celular permite una mayor unión del hierro intracelular. Este es un mecanismo de defensa del huésped para inhibir la producción de radicales libres. La ferritina sérica se origina a partir de la fuga de las células dañadas y, por lo tanto, sirve

como un importante marcador de enfermedad. A medida que la ferritina sale de las células al suero, deja un hierro libre y carece de la mayor parte del hierro que contiene intracelularmente (Rowaiye et al., 2021). Aunque la ferritina sérica es benigna, el hierro no unido causa además daño celular a través de la oxidación de lípidos. Dado que los glóbulos rojos contienen el mayor volumen de ferritina, el hierro libre distorsiona su estructura y función. El hierro libre también provoca cambios patológicos en la morfología de la fibrina, lo que hace que atrape los eritrocitos deformados. Los datos clínicos sugieren que el aumento del nivel de ferritina está relacionado con la gravedad de la enfermedad por COVID-19. En particular, en ausencia de enfermedad hepática o la necesidad de transfusión de sangre para la anemia, un nivel de ferritina sérica desproporcionadamente alto y en continuo aumento sugiere la presencia de una tormenta de citocinas (Rowaiye et al., 2021). La proteína C reactiva (PCR) es un reactante de fase aguda, que está notablemente elevado en pacientes con COVID-19. La PCR (Valor normal=0-0.5 mg/dL) es un indicador útil para determinar la gravedad de la enfermedad y un predictor confiable del síndrome de liberación de citocinas. Los niveles extremadamente altos de PCR están directamente relacionados con un mal pronóstico de la enfermedad (Rowaiye et al., 2021). En este caso se observaron valores de PCR elevados como se puede observar en la tabla 2. En respuesta a la estimulación de IL-6, las células hepáticas liberan PCR. Según la relación entre los niveles de PCR e IL-6, se puede utilizar como marcador sustituto. El monitoreo diario es importante para distinguir entre aquellos cuya fiebre desaparecería y aquellos cuyos síntomas gravitarían hacia una tormenta de citocinas. Un paciente cuya PCR excede este umbral tiene un riesgo particularmente alto de sufrir una tormenta de citocinas. (Rowaiye et al., 2021). La velocidad de sedimentación globular (Valor normal= 0-13mm/hr) mide la velocidad a la que los glóbulos rojos se depositan en la sangre completa anticoagulada. Durante la inflamación, la velocidad de sedimentación globular (VSG) es más rápida de lo habitual porque una alta proporción de fibrinógeno en la sangre hace que los glóbulos rojos se peguen y aumente su densidad (Rowaiye et al., 2021). La VSG se encuentra elevada en prácticamente todos los procesos que cursan con inflamación (enfermedades inflamatorias reumáticas o no e infecciones) y en algunas neoplasias, por lo que es totalmente inespecífica. Se eleva a las 24 h de iniciado el estímulo inflamatorio y no suele normalizarse hasta al cabo de cinco a diez días de su resolución (Merino, 2002).

En general se puede afirmar que cualquier situación que aumente el fibrinógeno puede elevar la velocidad de sedimentación (p. ej., el embarazo, la diabetes, la insuficiencia renal en su fase terminal, la insuficiencia coronaria, las anemias macrocíticas, etc) (Merino, 2002). Los rangos de VSG suelen ser muy altos durante la inflamación grave debido a una infección (Rowaiye et al., 2021)

**Tabla 2.** Valores reportados en los parámetros sanguíneos que se ven más frecuentemente alterados en los pacientes con COVID-19 en diferentes grados de gravedad.

No. Paciente	VSG 0-13 mm/hr	Ferritina 10-370 ng/mL	PCR 0-0.5 mg/dL
8	SD	SD	SD
12	SD	SD	10.5
13	SD	SD	SD
22	SD	45	4.84
10	49	389	4.18
14	SD	SD	SD
15	52.75	1248	17.71
17	41.5	1102	3.47
18	SD	384	17.95
19	74	>1500	19.58
20	SD	925	SD
21	36.5	537	2.50
1	56	632	8.15
2	SD	SD	SD
3	SD	1143	19.9
4	35	393	SD
5	39.6	639	7.14
6	51	562	5.67
7	SD	SD	SD
9	57	SD	12.9
11	SD	SD	19.9
16	44	1067	5.51

PCR= Proteína C reactiva      VSG= Velocidad de sedimentación globular      SD=Sin dato

La importancia de evaluar estos parámetros radica en su papel, de algunos de ellos, como marcadores de inflamación o como pronóstico para determinar, en ciertos casos, como va evolucionando el paciente y por lo tanto como deberá ser su manejo.

De acuerdo con las fases de la enfermedad COVID-19 propuestas por De Francisco et al. (2020) y a lo reportado por CCAES (2020) la carga viral. En la fase 1, que ocurre del día 1 al día 6-8 después del inicio de los síntomas, existe una gran carga viral en las secreciones rinofaríngeas. En pacientes con la enfermedad leve o moderada, la carga viral alcanza su punto máximo en la primera semana de infección, luego disminuye gradualmente después del día 5-7, mientras que la respuesta de anticuerpos aumenta gradualmente y a menudo es detectable el día 14, es decir, la respuesta inmune inicial del huésped es capaz de controlar la infección (Cevik, et al., 2020), es así que, en este periodo la infección generalmente se presenta con síntomas respiratorios y sistémicos leves, teniendo un buen pronóstico y una recuperación relativamente rápida y sin necesidad de cuidados intensivos. En la siguiente fase de la enfermedad COVID-19 (fase 2) existe ya una afectación pulmonar y ocurre entre los días 7-10 después del inicio de los síntomas generalmente los pacientes desarrollan una neumonía viral, con tos, fiebre y posiblemente hipoxia, los análisis de sangre revelan un aumento de la linfopenia, junto a una elevación leve de marcadores de inflamación sistémica por lo que es necesaria la hospitalización para una observación y tratamiento más cercano (De Francisco et al., 2020). De acuerdo con lo reportado por el Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (2020) la carga viral de puede continuar siendo alta durante esta fase y disminuir después del día 11-14 (figura 5.) conforme se va “resolviendo” la enfermedad. Es aquí donde, dependiendo de las condiciones en las que se encuentre el paciente, la evolución será favorable o avanzara a la siguiente fase. La última fase de la enfermedad COVID-19 es la fase 3, en la cual existe inflamación sistémica extrapulmonar, es la etapa más grave de la enfermedad, que se manifiesta como un síndrome de hiperinflamación sistémica extrapulmonar (De Francisco et al., 2020). Se ha reportado que solo un bajo porcentaje (5% de acuerdo a la OMS, 2021) de pacientes evolucionara de manera más crítica pasando a esta la tercera fase, la que se caracteriza por la elevación de los marcadores como la PCR, la ferritina y el dímero-D, entre otros (De Francisco et al., 2020). Durante esa fase y de acuerdo al Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (2020) la carga viral puede continuar siendo alta hasta después del día 20 siendo hasta 60 veces mayor que las que tienen un curso más leve (Liu, 2020). Esta es una etapa crítica ya que se puede presentar desde un síndrome hemofagocítico, shock, vasoplejia, insuficiencia respiratoria hasta una falla

multiorgánica con afectación sistémica, incluida miocarditis, por lo que, en general, el pronóstico es grave y la recuperación es más difícil.

En este caso se observaron cargas virales muy altas en las muestras de exudado nasofaríngeo como se observa en la tabla 3.

**Tabla 3.** Resultados de la carga viral por medio de cuantificación absoluta de los pacientes con COVID-19 reportado en número de copias por microlitro

No. paciente	Días de evolución FIS a Toma	Resultado CV
1	6	13,810,000 copias/ $\mu$ L
2	6	35,680,000 copias/ $\mu$ L
3	4	65,520,000 copias/ $\mu$ L
4	15	27,630,000 copias/ $\mu$ L
5	3	127,700 copias/ $\mu$ L
6	9	588,900 copias/ $\mu$ L
7	1	69,990,000 copias/ $\mu$ L
8	9	31,970 copias/ $\mu$ L
9	4	76,430 copias/ $\mu$ L
10	2	101,100 copias/ $\mu$ L
11	10	202,400 copias/ $\mu$ L
12	5	99,620 copias/ $\mu$ L
13	9	29,440 copias/ $\mu$ L
14	3	781,800 copias/ $\mu$ L
15	6	257,900 copias/ $\mu$ L
16	5	95,050 copias/ $\mu$ L
17	6	137,000 copias/ $\mu$ L
18	13	139,500 copias/ $\mu$ L
19	16	239,600 copias/ $\mu$ L
20	16	1037 copias/ $\mu$ L
21	4	1,276,000 copias/ $\mu$ L
22	4	114,900 copias/ $\mu$ L

FIS= Fecha de inicio de Síntomas CV=Carga Viral

Es necesario continuar con las investigaciones sobre la enfermedad COVID-19 para entender mejor la patogenia que, hasta el momento, como se ha observado, es una enfermedad con un espectro de signos y síntomas muy heterogéneo, lo que hace más complicado dar datos generales sobre la esta, ya que se ha visto que actúa de manera muy diferente en cada paciente y su gravedad depende de muchos factores y no únicamente de la carga viral u otros parámetros.

## CONCLUSIONES

Finalmente se llegó a definir y corroborar que los predictores clínicos más confiables relacionados con la severidad de la enfermedad COVID-19 fueron la ferritina, la proteína C reactiva, así como los parámetros hematológicos como la linfopenia, trombocitopenia y la neutrofilia. A su vez se vio que la carga viral se mantiene alta durante los primeros días del inicio de la enfermedad a nivel de miles e incluso de millones de copias.

Existe una gran importancia de la relación entre los parámetros y abordaje clínico con los estudios de laboratorio para el manejo adecuado de los pacientes; ya que cada uno de los parámetros evaluados se asocia a la gravedad y evolución de la enfermedad y a su vez da pauta para establecer el tratamiento oportuno

## REFERENCIAS

1. López-Ávila, A., Ochoa-Hein, E., Schreiber-Vellnagel, V., & Vargas-Lara, A. K. (2020). SARS-CoV-2: a bibliographic review of the most relevant topics and evolution of medical knowledge about the disease. *NCT Neumología y Cirugía de Tórax*, 79(3), 185-196.
2. León-Lara, X., & Saltigeral-Simental, P. (2020). Virus SARS-CoV-2¿ Qué se sabe al momento?. *Acta Pediátrica de México*, 41(S1), 3-7.
3. Chilamakuri, R., & Agarwal, S. (2021). COVID-19: Characteristics and Therapeutics. *Cells* 2021, 10, 206.
4. Secretaria de salud aviso epidemiológico CONAVE 09/20
5. Zaragoza Jiménez, y Col, SSA, DGE, Informe COVID-19, México- 26 de abril de 2021.
6. Delshad, M., Tavakolinia, N., Pourbagheri-Sigaroodi, A., Safaroghli-Azar, A., Bagheri, N., & Bashash, D. (2021). The contributory role of lymphocyte subsets, pathophysiology of lymphopenia and its implication as prognostic and therapeutic opportunity in COVID-19. *International Immunopharmacology*, 107586.
7. Mousavi, S. A., Rad, S., Rostami, T., Rostami, M., Mousavi, S. A., Mirhoseini, S. A., & Kiumarsi, A. (2020). Hematologic predictors of mortality in hospitalized patients with COVID-19: a comparative study. *Hematology*, 25(1), 383-388.
8. Parohan, M., Yaghoubi, S., Seraji, A., Javanbakht, M. H., Sarraf, P., & Djalali, M. (2021). Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *The Aging Male*, 23(5), 1416-1424
9. Palaiodimos, L., Kokkinidis, D. G., Li, W., Karamanis, D., Ognibene, J., Arora, S., ... & Mantzoros, C. S. (2020). Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism*, 108, 154262.
10. Mesas, A. E., Cavero-Redondo, I., Álvarez-Bueno, C., Sarriá Cabrera, M. A., Maffei de Andrade, S., Sequí-Dominguez, I., & Martínez-Vizcaíno, V. (2020). Predictors of in-hospital COVID-19 mortality: A comprehensive systematic review and meta-analysis exploring differences by age, sex and health conditions. *PloS one*, 15(11), e0241742

11. Khamis, F., Memish, Z., Al Bahrani, M., Al Dowaiki, S., Pandak, N., Al Bolushi, Z., ... & Al-Zakwani, I. (2021). Prevalence and predictors of in-hospital mortality of patients hospitalized with COVID-19 infection. *Journal of Infection and Public Health*, 14(6), 759-765.
12. Odish, F., Gill, I., O'Connor, D., Armstrong, J., Hanna, A., & Imam, Z. Older age and comorbidity are independent mortality predictors in a large cohort of 1305 COVID-19 patients in Michigan, United States.
13. Chilimuri, S., Sun, H., Alemam, A., Mantri, N., Shehi, E., Tejada, J., ... & Nayudu, S. K. (2020). Predictors of mortality in adults admitted with COVID-19: Retrospective cohort study from New York city. *Western Journal of Emergency Medicine*, 21(4), 779.
14. Suleyman, G., Fadel, R. A., Malette, K. M., Hammond, C., Abdulla, H., Entz, A., ... & Brar, I. (2020). Clinical characteristics and morbidity associated with coronavirus disease 2019 in a series of patients in metropolitan Detroit. *JAMA network open*, 3(6), e2012270-e2012270.
15. Grasselli, G., Zangrillo, A., Zanella, A., Antonelli, M., Cabrini, L., Castelli, A., ... & Pesenti, A. (2020). Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *Jama*, 323(16), 1574-1581.
16. Wingert, A., Pillay, J., Gates, M., Guitard, S., Rahman, S., Beck, A., ... & Hartling, L. (2021). Risk factors for severity of COVID-19: a rapid review to inform vaccine prioritisation in Canada. *BMJ open*, 11(5), e044684.
17. Ferrando, C., Mellado-Artigas, R., Gea, A., Arruti, E., Aldecoa, C., Bordell, A., ... & Hernández-Sanz, M. L. (2020). Patient characteristics, clinical course and factors associated to ICU mortality in critically ill patients infected with SARS-CoV-2 in Spain: a prospective, cohort, multicentre study. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación (English Edition)*, 67(8), 425-437.
18. Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, et al. The role of chest imaging in patient management during the COVID-19 pandemic: a multinational consensus statement from the Fleischner society. *Radiology*. 2020;296:172.
19. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH-T, et al. Frequency and distribution of chest radiographic findings in COVID-19 positive patients. *Radiology*. 2019;201160
20. Chung M, Bernheim A, Mei X, et al. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Radiology*. 2020;295(1):202-207.



21. Lei DP. The progression of computed tomographic (CT) images in patients with coronavirus disease (COVID-19) pneumonia: the CT progression of COVID-19 pneumonia. *J Infect.* 2020;80:e30.
22. Spagnolo P, Cozzi A, Foà RA, et al. CT-derived pulmonary vascular metrics and clinical outcome in COVID-19 patients. *Quant Imaging Med Surg.* 2020;10(6):1325-1333
23. Ministerio de Sanidad. Información científica-técnica. Enfermedad por coronavirus, COVID-19. Actualización; 26 de marzo 2020. Acceso marzo 2020
24. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1021- 1028.
25. Li C, Hu B, Zhang Z, et al. D-dimer triage for COVID-19. *Acad Emerg Med.* 2020
26. Zhang L, Yan X, Fan Q, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(6):1324-1329
27. Toraih EA, Elshazli RM, Hussein MH, et al. Association of cardiac biomarkers and comorbidities with increased mortality, severity, and cardiac injury in COVID-19 patients: a meta-regression and Decision tree analysis. *J Med Virol.* 2020.
28. Piano S, Dalbeni A, Vettore E, et al. Abnormal liver function tests predict transfer to intensive care unit and death in COVID-19. *Liver Int.* 2020
29. Ibáñez-Samaniego L, Bighelli F, Usón C, et al. Elevation of liver fibrosis index FIB-4 is associated with poor clinical outcomes in patients with COVID-19. *J Infect Dis.* 2020
30. Xie G, Ding F, Han L, Yin D, Lu H, Zhang M. The role of peripheral blood eosinophil counts in COVID-19 patients. *Allergy.* 2020
31. Hernández-Garduño E. Obesity is the comorbidity more strongly associated for Covid-19 in Mexico. A case-control study. *Obes Res Clin Pract.* 2020
32. . CDC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Centers for Disease Control and Prevention
33. Xie J, Covassin N, Fan Z, et al. Association between hypoxemia and mortality in patients with COVID-19. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(6): 1138-1147
34. CDC COVID-19 Response Team. Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) - United States, February 12-March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69(12):343-346.
35. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Miao H. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. March 2020.



36. Shenoy S. (2021). SARS-CoV-2 (COVID-19), viral load and clinical outcomes; lessons learned one year into the pandemic: A systematic review. *World journal of critical care medicine*, 10(4), 132–150. <https://doi.org/10.5492/wjccm.v10.i4.132>
37. Liu Y, Yan LM, Wan L, Xiang TX, Le A, Liu JM, Peiris M, Poon LLM, Zhang W. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020 Jun;20(6):656-657.
38. 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): 497-506.
39. Chen L, Liu HG, Liu W, Liu J, Liu K, Shang J, et al. [Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia]. *Zhonghua jie he he hu xi za zhi = Zhonghua jiehe he huxi zazhi = Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases*. 2020; **43**(0): E005
40. Zumla A, Hui DS, Azhar EI, Memish ZA, Maeurer M. Reducing mortality from 2019-nCoV: host-directed therapies should be an option. *Lancet*. 2020; **395**(10224): e35-e6.
41. Eric A. Coomes MDHH, M.D., M.Sc., FRCPC. Interleukin-6 in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. medRxiv. 2020
42. Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith D, Oechsle O, Phelan A, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet*. 2020; **395**(10223): e30-e1.
43. Justin Stebbing AP, Ivan Griffin, Catherine Tucker, Olly Oechsle, Dan Smith, Peter Richardson. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *Lancet Infect Dis* 2020; **S1473-3099**((20)30132-8).
44. Chen, X., Zhao, B., Qu, Y., Chen, Y., Xiong, J., Feng, Y., Men, D., Huang, Q., Liu, Y., Yang, B., Ding, J., & Li, F. (2020). Detectable Serum Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Load (RNAemia) Is Closely Correlated With Drastically Elevated Interleukin 6 Level in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(8), 1937–1942. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa449>
45. Zhang, X., Tan, Y., Ling, Y., Lu, G., Liu, F., Yi, Z., Jia, X., Wu, M., Shi, B., Xu, S., Chen, J., Wang, W., Chen, B., Jiang, L., Yu, S., Lu, J., Wang, J., Xu, M., Yuan, Z., Zhang, Q., ... Lu,

- H. (2020). Viral and host factors related to the clinical outcome of COVID-19. *Nature*, 583(7816), 437–440. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2355-0>
46. Yu, F., Yan, L., Wang, N., Yang, S., Wang, L., Tang, Y., Gao, G., Wang, S., Ma, C., Xie, R., Wang, F., Tan, C., Zhu, L., Guo, Y., & Zhang, F. (2020). Quantitative Detection and Viral Load Analysis of SARS-CoV-2 in Infected Patients. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(15), 793–798. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa345>
47. V. Suárez a,b,\* , M. Suarez Quezada b , S. Oros Ruiz a y E. Ronquillo De Jesús, Epidemiología de COVID-19 en México: del 27 de febrero al 30 de abril de 2020
48. Rodrigo Gil, Patricia Bitar, Cristián Deza, Jorge Dreyse, Matías Florenzano, Cristián Ibarra, Jorque Jorquera, Joel Melo, Henry Olivi, María Teresa Parada, Juan Carlos Rodríguez, Álvaro Undurraga, CUADRO CLÍNICO DEL COVID-19, Revista Médica Clínica Las Condes, Volume 32, Issue 1, 2021, Pages 20-29, ISSN 0716-8640
49. Solis A. Confirman primer caso positivo de coronavirus Covid 19, CDMX (2020)
50. Fher AR, Perlman S. Coronavirus : an overview of ther replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol.* 2015;1282:1-23
51. Adhikari, S., Meng, S., Wu, YJ. *et al.* Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty* 9, 29 (2020). <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00646-x>
52. X. Lu, L. Zhang, H. Du, *et al.* SARS-CoV-2 Infection in Children *N Engl J Med*, 382 (2020), pp. 1663-1665