

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE ORIENTE
MÉDICO Y CIRUJANO



MARCADORES INFLAMATORIOS
Y SEVERIDAD DEL COVID-19

CARLOS RAÚL RUIZ SAGASTUME

CHIQUIMULA, GUATEMALA, OCTUBRE 2021

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE ORIENTE
MÉDICO Y CIRUJANO

MARCADORES INFLAMATORIOS
Y SEVERIDAD DEL COVID-19

TRABAJO DE GRADUACIÓN

Sometido a consideración del Honorable Consejo Directivo

Por

CARLOS RAÚL RUIZ SAGASTUME

Al conferírsele el título de

MÉDICO Y CIRUJANO

En el grado académico de

LICENCIADO

CHIQUIMULA, GUATEMALA, OCTUBRE 2021

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE ORIENTE
MÉDICO Y CIRUJANO**



**RECTOR EN FUNCIONES
M.A. PABLO ERNESTO OLIVA SOTO**

CONSEJO DIRECTIVO

Presidente:	Ing. Agr. Edwin Filiberto Coy Cordón
Representante de Profesores:	M.Sc. Mario Roberto Díaz Moscoso
Representante de Profesores:	M.Sc. Gildardo Guadalupe Arriola Mairén
Representante de Graduados	Ing. Agr. Henry Estuardo Velázquez Guzmán
Representante de Estudiantes:	A.T. Zoila Lucrecia Argueta Ramos
Representante de Estudiantes:	Br. Juan Carlos Lemus López
Secretaria:	M.Sc. Marjorie Azucena González Cardona

AUTORIDADES ACADÉMICAS

Coordinador Académico:	M. A. Edwin Rolando Rivera Roque
Coordinador de Carrera:	M.Sc. Ronaldo Armando Retana Albanés

ORGANISMO COORDINADOR DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN

Presidente:	Ph.D. Rory René Vides Alonzo
Secretario:	M.Sc. Christian Edwin Sosa Sancé
Vocal y revisor:	Dr. Edwin Danilo Mazariegos Albanés
Vocal y revisor	M.Sc. Carlos Iván Arriola Monasterio

Chiquimula, octubre de 2021

Señores:

Miembros Consejo Directivo
Centro Universitario de Oriente
Universidad de San Carlos de Guatemala

Respetables señores:

En cumplimiento de lo establecido por los estatutos de la Universidad de San Carlos de Guatemala y el Centro Universitario de Oriente, presento a consideración de ustedes, el trabajo de graduación titulado **“MARCADORES INFLAMATORIOS Y SEVERIDAD DEL COVID-19”**.

Como requisito previo a optar el título profesional de Médico y Cirujano, en el Grado Académico de Licenciado.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”

ATENTAMENTE,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'CARLOS RAUL RUIZ SAGASTUME', written over a horizontal line.

CARLOS RAÚL RUIZ SAGASTUME

Chiquimula, octubre de 2021

Ing. Agr. Edwin Filiberto Coy Cordón
Director
Centro Universitario de Oriente –CUNORI–
Universidad de San Carlos de Guatemala

Respetable Director:

En atención a la designación efectuada por la comisión de trabajos de graduación para asesorar a el Bachiller en Ciencias y Letras, Carlos Raúl Ruiz Sagastume con carné universitario No. 201540030, en el trabajo de graduación titulado “Marcadores inflamatorios y severidad del COVID-19” me dirijo a usted para informarle que he procedido a revisar y orientar a él sustentante sobre el contenido de dicho trabajo.

En este sentido, el tema desarrollado plantea fundamentar que marcadores inflamatorios son más específicos para determinar COVID-19 severo, a través de la recopilación de diversos datos e información sobre esta patología; por lo que en mi opinión reúne los requisitos exigidos por el método científico y las normas pertinentes; razón por la cual recomiendo su aprobación para su discusión en el Examen General Público previo a optar el título de Médico y Cirujano en Grado Académico de Licenciado.

Atentamente,

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”



Dra. Beatriz Amalia Paz Rodríguez
MEDICO INTERNISTA/REUMATÓLOGA
Colegiado 16859

Dra. Beatriz Amalia Paz Rodríguez

Médico Internista

Colegiado 16,859

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE ORIENTE
CARRERA DE MÉDICO Y CIRUJANO



Chiquimula, 07 de octubre del 2021
Ref. MYC-30-2021

Ing. Agr. Edwin Filiberto Coy Cordón
Director
Centro Universitario de Oriente CUNORI

Reciba un cordial saludo de la Coordinación Carrera de Médico y Cirujano del Centro Universitario de Oriente deseándole éxitos y bendiciones en su diaria labor.

Por medio de la presente es para notificarle que el estudiante **CARLOS RAÚL RUIZ SAGASTUME** identificado con el número de carné 201540030 quien ha finalizado la Monografía de Compilación del Trabajo de Graduación denominado **“MARCADORES INFLAMATORIOS Y SEVERIDAD DEL COVID-19”**, el estudio fue asesorado por Dra. Beatriz Amalia Paz Rodríguez, Colegiado 16,859, quien avala el estudio de manera favorable.

Considerando que el estudio cumple con los requisitos establecidos en el Normativo de Trabajo de Graduación de la Carrera de Médico y Cirujano del Centro Universitario de Oriente CUNORI, se autoriza su aprobación para ser discutido en el Examen General Público previo a otorgársele el Título de Médico y Cirujano en el grado de Licenciado.

Sin otro particular, atentamente.

“Id y Enseñad a Todos”

Ph.D. Rory René Vides Alonzo
-Presidente del Organismo Coordinador de Trabajos de Graduación-
Carrera de Médico y Cirujano-CUNORI

Finca El Zapotillo, zona 5, Chiquimula
PBX 78730300 – Extensión 1027 Carrera de Médico y Cirujano
www.cunori.edu.gt

Cc/ Archivo-mdo.

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE ORIENTE
CARRERA DE MÉDICO Y CIRUJANO



Chiquimula 10 de octubre del 2021
Ref. MYC-97-2021

Ing. Agr. Edwin Filiberto Coy Cordón
Director
Centro Universitario de Oriente CUNORI

Reciba un cordial saludo de la Coordinación Carrera de Médico y Cirujano del Centro Universitario de Oriente deseándole éxitos y bendiciones en su diaria labor.

Por medio de la presente es para notificarle que el estudiante **CARLOS RAÚL RUIZ SAGASTUME** identificado con el número de carné 201540030 ha finalizado el Informe Final del Trabajo de Graduación denominado **"MARCADORES INFLAMATORIOS Y SEVERIDAD DEL COVID-19"**, estudio asesorado por Dra. Beatriz Amalia Paz Rodríguez colegiado 16,859 quien avala y dictamina el estudio de manera favorable.

Considerando que el estudio cumple con los requisitos establecidos en el Normativo de Trabajo de Graduación de la Carrera de Médico y Cirujano del Centro Universitario de Oriente CUNORI, se autoriza su aprobación para ser discutido en el Examen General Público previo a otorgársele el Título de Médico y Cirujano en el grado de Licenciado.

Sin otro particular, atentamente.

"Id y Enseñad a Todos"



MSc. Ronaldo Armando Retana Albanés
-Coordinador-
Carrera de Médico y Cirujano-CUNORI-

Finca El Zapotillo, zona 5, Chiquimula
PBX 78730300 – Extensión 1027 Carrera de Médico y Cirujano
www.cunori.edu.gt

Cc/ Archivo-mdo.

D-TG-MyC-171/2021

EL INFRASCRITO DIRECTOR DEL CENTRO UNIVERSITARIO DE ORIENTE DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA, POR ESTE MEDIO HACE CONSTAR QUE: Conoció el Trabajo de Graduación que efectuó el estudiante **CARLOS RAÚL RUIZ SAGASTUME** titulado **“MARCADORES INFLAMATORIOS Y SEVERIDAD DEL COVID-19”**, trabajo que cuenta con el aval de el Revisor y Coordinador de Trabajos de Graduación, de la carrera de Médico y Cirujano. Por tanto, la Dirección del CUNORI con base a las facultades que le otorga las Normas y Reglamentos de Legislación Universitaria **AUTORIZA** que el documento sea publicado como **Trabajo de Graduación** a Nivel de Licenciatura, previo a obtener el título de **MÉDICO Y CIRUJANO**.

Se extiende la presente en la ciudad de Chiquimula, el veintiséis de octubre del dos mil veintiuno.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”

Ing. Agr. Edwin Filiberto Coy Cordón
DIRECTOR
CUNORI - USAC



AGRADECIMIENTOS

A DIOS

A MIS PADRES

A MI HERMANO

A MI ASESORA Y CATEDRÁTICA

M.Sc. Beatriz Amalia Paz Rodríguez

Por apoyarme y orientarme en la realización de mi trabajo de investigación.

**AL COMITÉ DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN DE LA CARRERA DE MÉDICO Y
CIRUJANO**

A LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

AL CENTRO UNIVERSITARIO DE ORIENTE

Por abrirme sus puertas, permitir formarme como profesional y brindarme educación de calidad.

AL HOSPITAL REGIONAL DE ZACAPA

Por haber sido mi segundo hogar durante tres años, donde, no sólo me fue posible formarme como médico, también me dio los mejores recuerdos de esta etapa.

A CHIQUIMULA

Espero poder devolverte lo mucho que me has dado, siendo un profesional con valores que te haga crecer.

ACTO QUE DEDICO

A DIOS: Gracias a Dios por la vida, por mi familia y por permitirme alcanzar uno de mis sueños más grandes de toda la vida. Porque ha estado conmigo y ha sido mi fortaleza en mis momentos de debilidad. Por iluminar mi mente y por haber colocado en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte y compañía.

A MIS PADRES: Raúl Ruiz Maldonado y Silveria Sagastume Miranda, quienes me han dado la mejor herencia de todas, el estudio. Quienes han sido mi guía y han sido las personas que, durante el camino de la vida, han colocado los instrumentos necesarios para que el día de mañana puede responder y valerme como un hombre de principios y valores. Por ser parte fundamental en este triunfo, los amo.

A MI HERMANO: Raúl Antonio Ruiz Sagastume, por ser una inspiración para mí, porque cada día me motivas a ser mejor y poder ser un buen ejemplo para vos. Como siempre te lo he dicho, en mi vida me podrá faltar de todo, pero mientras nos tengamos el uno al otro, haremos lo que sea para salir adelante y poder enorgullecer a nuestros padres. Dios me premió con tu bondad hermano, espero nunca me faltes y espero verte alcanzar todos tus sueños también.

A MIS TÍAS: Juana Miriam, Herminia y Marta. Gracias por ser pilares fundamentales en mi vida. Porque desde mi niñez han estado ahí para formarme y orientarme. Porque han dado todo para verme alcanzar mis sueños. Por cada risa, cada regaño, cada salida y miles de experiencias más, no me bastan las palabras para expresar lo agradecido que estoy con ustedes y más por el orgullo que me da tenerlas como mi familia. Las amo.

A MI DEMÁS FAMILIA: porque con sus consejos y palabras de aliento hicieron de mí una mejor persona y de una u otra forma me acompañan en todas mis metas.

A MI NOVIA: Katherine Paiz, por su ayuda y colaboración, por la atención que me ha brindado y por ser alguien fundamental en mi vida. Por motivarme a ser mejor y hacer las cosas bien, gracias por todo su esfuerzo y apoyo durante este proceso.

A MIS MADRINAS DE GRADUACIÓN: Dra. Claudia Mazariegos y Dra. Beatriz Paz por ser personas fundamentales en mi formación como estudiante de medicina, por orientarme y enseñarme a ser un profesional de éxito. Mi más grande admiración y respeto para ustedes.

A MIS CATEDRÁTICOS Y JEFES DE SERVICIO: por compartir sus conocimientos, y brindarme educación de calidad, por ser guías a lo largo de todas las etapas de esta carrera y fomentar el carácter fuerte pero humanitario que esta profesión requiere.

Y a todas las personas que estuvieron presentes en mi carrera, que de una u
otra forma
me hicieron fuerte: ¡gracias!

MARCADORES INFLAMATORIOS Y SEVERIDAD DEL COVID-19

Carlos R. Ruiz¹, M.Sc. Beatriz A. Paz², M.Sc. Ronaldo A. Retana³, Ph.D. Rory R. Vides⁴, M.Sc. Carlos I. Arriola⁴, M.Sc. Christian E. Sosa⁴, Dr. Edvin D. Mazariegos⁴.

Universidad de San Carlos de Guatemala, USAC, Centro Universitario de Oriente, CUNORI, finca el Zapotillo, zona 5 Chiquimula tel. 78730300 ext. 1027

RESUMEN

La pandemia actual por COVID-19 ha representado una gran amenaza para la salud pública mundial y uno de los mayores retos para el intensivismo. Esta patología constituye una de las principales causas de mortalidad en las unidades de cuidado intensivo. La evidencia acumulada ha sugerido que la respuesta inflamatoria juega un papel importante en el desarrollo y progresión de la enfermedad. Actualmente, los marcadores inflamatorios han demostrado tener un alto índice de sensibilidad y especificidad para predecir la evolución a cuadros severos por COVID-19, además, algunos se han asociado como predictores de mortalidad. Tomando en cuenta que, existen diversas pruebas para su análisis, es necesario fundamentar qué biomarcadores son más específicos para determinar COVID-19 severo. Se realiza una recopilación exhaustiva de material científico y se concluye que, los niveles séricos elevados de interleucina-6 $>32,1$ pg/ml y proteína C reactiva $>41,8$ mg/L al ingreso, tienen alta correlación con COVID-19 severo y estos mismos pueden usarse de forma efectiva para predecir mortalidad. La utilidad de los marcadores inflamatorios velocidad de eritrosedimentación, procalcitonina y ferritina es controversial, ya que, en determinadas patologías como enfermedades crónico-degenerativas, su comportamiento no es similar y sus valores se ven alterados.

Palabras clave: Marcadores inflamatorios, severidad, COVID-19.

INFLAMMATORY MARKERS AND COVID-19 SEVERITY

Carlos R. Ruiz¹, M.Sc. Beatriz A. Paz², M.Sc. Ronaldo A. Retana³, Ph.D. Rory R. Vides⁴, M.Sc. Carlos I. Arriola⁴, M.Sc. Christian E. Sosa⁴, Dr. Edvin D. Mazariegos⁴.
University of San Carlos of Guatemala, USAC; Eastern University Center, CUNORI.
El Zapotillo farm, zone 5 Chiquimula tel. 78730300 ext. 1027

ABSTRACT

The current COVID-19 pandemic has represented a great threat to global public health and one of the greatest challenges for intensivists. This pathology constitutes one of the main causes of mortality in intensive care units. Accumulating evidence has suggested that the inflammatory response plays an important role in the development and progression of the disease. Currently, inflammatory markers have been shown to have a high index of sensitivity and specificity to predict the evolution to severe conditions due to COVID-19, in addition, some have been associated as predictors of mortality. Taking into account that there are various tests for its analysis, it is necessary to substantiate which biomarkers are more specific to determine severe COVID-19. An exhaustive compilation of scientific material is carried out and it is concluded that elevated serum levels of interleukin-6 > 32.1 pg / ml and C-reactive protein > 41.8 mg / L on admission have a high correlation with severe COVID-19 and these can be used effectively to predict mortality. The usefulness of the inflammatory markers erythrocyte sedimentation rate, procalcitonin and ferritin is controversial, since, in certain pathologies such as chronic degenerative diseases, their behavior is not similar and their values are altered.

Key words: Inflammatory markers, severity, COVID-19.

ÍNDICE

Contenido	Página
I. INTRODUCCIÓN	i
II. JUSTIFICACIÓN	1
III. OBJETIVOS	3
a. General	3
b. Específicos	3
IV. PLAN DE CONTENIDO	4
CAPÍTULO I: MARCADORES INFLAMATORIOS Y COVID-19	4
1.1 Antecedentes	4
CAPÍTULO II: RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA	6
2.1 Historia	6
2.2 Definición	8
2.3 Marcadores inflamatorios	9
2.4 Utilidad de los marcadores inflamatorios	17
CAPÍTULO III: COVID-19	19
3.1 Historia	19
3.2 Definición de caso	20
3.3 Fisiopatología	21
3.4 Manifestaciones clínicas	22
3.5 Diagnóstico	23
3.6 Tratamiento	24
V. CONCLUSIONES	26
VI. RECOMENDACIONES	27
VII. REFERENCIAS	28
VIII. ANEXOS	36
Anexo 1	36
Anexo 2	36
Anexo 3	36
Anexo 4	37

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro		Página
1	Valores de referencia procalcitonina	11
2	Valores de referencia eritrosedimentación	13
3	Valores de referencia lactato deshidrogenasa	16

LISTA DE ABREVIATURAS

AKI:	Injuria renal aguda
ARN:	ácido ribonucleico
DM:	diabetes mellitus
EPOC:	enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ERC:	enfermedad renal crónica
HBPM:	heparinas de bajo peso molecular
HTA:	hipertensión arterial
IFN-γ:	interferón gama
IL-1:	interleucina 1
IL-2:	interleucina 2
IL-6:	interleucina 6
LDH:	lactato deshidrogenasa
MSPAS:	Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social
OMS:	Organización Mundial de la Salud
PCR:	proteína C reactiva
PCT:	procalcitonina
SAA:	proteína amiloide A
SDRA:	síndrome de distrés respiratorio agudo
TNF:	factor de necrosis tumoral
TRALI:	lesión pulmonar aguda producida por transfusión
VIH:	virus de inmunodeficiencia humana
VSG:	velocidad de eritrosedimentación globular

I. INTRODUCCIÓN

La pandemia mundial actual de la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19) ha representado una gran amenaza para la salud pública mundial. El patógeno ha sido identificado como un nuevo betacoronavirus de ácido ribonucleico (ARN) monocatenario denominado (SARS-CoV-2). Al 30 de junio de 2021 la Organización Mundial de la Salud (OMS) reportaba 215 millones de contagiados en más de 150 países y territorios, incluidas 4 millones de muertes. La enfermedad por COVID-19 representa un espectro de gravedad clínica que va desde la neumonía asintomática hasta la neumonía crítica, el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) e incluso la muerte. Por lo tanto, ante esta emergencia mundial que a 2 años de haber iniciado, sigue causando desastres en la salud pública de muchos países, el monitoreo completo de la gravedad de COVID-19 y la intervención temprana efectiva son las medidas fundamentales para reducir la mortalidad (Zeng *et al.* 2020).

La evidencia acumulada ha sugerido que la respuesta inflamatoria juega un papel importante en el desarrollo y progresión de COVID-19. La rápida replicación viral del SARS-CoV-2 desencadena una respuesta inflamatoria acompañada de destrucción celular y liberación de citocinas y quimiocinas. Estas citocinas y quimiocinas activan las respuestas inmunitarias del cuerpo, lo que conlleva a una cascada de eventos que ponen en riesgo la vitalidad de ciertos órganos. Varios marcadores inflamatorios tienen cierta precisión de rastreo y detección de la gravedad y la mortalidad de la enfermedad (Liu *et al.* 2020).

Se denomina marcadores inflamatorios, a todas aquellas proteínas involucradas en la respuesta inflamatoria provocada por la activación del sistema inmune, ante un evento traumático o un proceso infeccioso. Varios de estos marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR), procalcitonina (PCT), velocidad de eritrosedimentación (VSG), interleucina-6 (IL-6), se han asociado a alto riesgo de desarrollar COVID-19 severo. Además, se ha demostrado que el aumento de los niveles de lactato deshidrogenasa (LDH), ferritina sérica y amiloide A (SAA) están

involucrados en la patogénesis de COVID-19 y pueden servir como biomarcadores potenciales para monitorizar la progresión de la enfermedad (Liu *et al.* 2020).

Tomando en cuenta que, la medición de la mayoría de estos marcadores inflamatorios se realiza de forma rutinaria para conocer la gravedad de los pacientes ingresados y también para evaluar el manejo terapéutico de los pacientes mediante la toma de sangre venosa, que son pruebas de mediano costo y se encuentran disponibles en muchos de los hospitales del país, se procedió a realizar una investigación documental, cuyo objetivo es fundamentar qué marcadores inflamatorios son más específicos para determinar COVID-19 grave y cuales son predictores de mortalidad.

II. JUSTIFICACIÓN

En la actualidad existe alta demanda por camas en las salas de cuidados intensivos por pacientes afectados por COVID-19. Las personas de la tercera edad y aquellos adultos que presentan comorbilidades tales como diabetes, hipertensión, problemas cardiovasculares, entre otras, presentan mayor predisposición a desarrollar cuadros de neumonía grave, así como síndrome de distrés respiratorio, lo que conlleva la necesidad de utilizar oxígeno suplementario, ventilación mecánica invasiva y, por ende, el monitoreo en salas de cuidado intensivo.

Según datos del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS) en Guatemala durante el año 2020 se registró un total de 136,359 personas infectadas por el virus, de las cuales 5,929 personas fallecieron. Hoy por hoy los casos continúan sumando en todo el territorio nacional y la mortalidad sigue en aumento (Galdámez *et al.* 2020).

Actualmente existen escalas pronósticas para mortalidad y fallo multiorgánico tales como APACHE II, SOFA, qSOFA, pSOFA; sin embargo, no todos los hospitales de la red hospitalaria cuentan con los recursos para realizar estos análisis de laboratorio y procedimientos laboriosos. Bajo estas circunstancias se reconoce la necesidad de promover el uso de biomarcadores que ayuden en la toma de decisiones para el manejo de pacientes en estado crítico, y así poder determinar la severidad del cuadro clínico y el grado de compromiso multiorgánico para iniciar a la brevedad posible el manejo antibiótico y soporte hemodinámico (Díaz-Castrillón y Toro-Montoya 2020).

Los marcadores inflamatorios como proteína C reactiva (PCR), procalcitonina (PCT), Interleucina 6 (IL-6), velocidad de eritrosedimentación (VSG), lactato deshidrogenasa (LDH), proteína amiloide A (SAA) y ferritina sérica han sido estudiados y han demostrado tener un alto índice de sensibilidad y especificidad para clasificar cuadros severos de COVID-19 y también algunos se han asociado como predictores de mortalidad (Liu *et al.* 2020).

Este estudio tiene como objetivo fundamental qué marcadores inflamatorios son más específicos para determinar COVID-19 severo. Tomando en cuenta que, este tipo de pruebas existen en la mayoría de los hospitales de la red nacional y se realizan de forma rutinaria, para la identificación temprana y manejo adecuado de los pacientes, con el fin de promover la supervivencia de estos.

III. OBJETIVOS

a. General

Fundamentar la asociación de marcadores inflamatorios con la severidad del COVID-19.

b. Específicos

- Indicar los marcadores de inflamación más frecuentemente asociados con la severidad en COVID-19, según la literatura revisada.
- Describir los marcadores inflamatorios asociados con alto riesgo de muerte.

IV. PLAN DE CONTENIDO

CAPÍTULO I: MARCADORES INFLAMATORIOS Y COVID-19

1.1 Antecedentes

La pandemia mundial actual de la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19) ha representado una gran amenaza a nivel mundial y uno de los mayores retos para la salud pública mundial. El patógeno fue identificado como un nuevo betacoronavirus de ácido ribonucleico (ARN) monocatenario denominada coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), que comparte gran similitud con el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) aproximadamente en un 79%. La enfermedad representa un espectro de gravedad clínica que va desde neumonía asintomática hasta neumonía crítica, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) e incluso la muerte. (Díaz-Castrillón y Toro-Montoya 2020).

La evidencia acumulada ha sugerido que la respuesta inflamatoria sistémica juega un papel importante en la progresión de la enfermedad por COVID-19. La respuesta inflamatoria desencadenada por la replicación viral aumentada y la destrucción celular, inician una serie de eventos que culminan en una cascada de liberación de citocinas y quimiocinas. Estas células del sistema inmune las quimiocinas y las citocinas, sirven como mediadoras en la atracción de células inmunitarias y a las vez activan mecanismos inmunitarios de defensa, que conducen a un círculo vicioso de tormentas y agravamiento por citocinas. En la actualidad varios marcadores inflamatorios tienen cierta precisión de rastreo y detección de la gravedad y mortalidad de la enfermedad (Díaz-Castrillón y Toro-Montoya 2020).

Durante el inicio de la pandemia se llevó a cabo un estudio en la provincia de Wuhan, China. Cuyo objetivo era investigar de la habilidad de interleucina -6 (IL-6), proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina (PCT) para predecir casos moderados a severos. La respuesta inflamatoria juega un papel importante en el desarrollo de COVID-19 y la tormenta de citocinas incrementa su severidad. La proporción de pacientes con incremento de IL-6, PCR y PCT fue altamente significativa en los grupos de pacientes moderados y severos. Por otra parte, se demostró que tanto la

IL-6 como la PCR podrían utilizarse de forma independiente como factores predictores de severidad en pacientes con COVID-19. Además, los resultados arrojaron que, los pacientes con niveles de IL-6 >32.1 pg/ml o PCR > 41.8 mg/L tenían un riesgo elevado de complicaciones severas y a la vez alta probabilidad de defunción, la procalcitonina no tuvo mayor injerencia sobre su uso (Liu *et al.* 2020).

En una revisión sistemática realizada en el 2020, fueron incluidos un total de 16 estudios, recopilados a través de distintas fuentes biomédicas. El estudio tenía como objetivo proporcionar una visión general de la asociación entre marcadores de inflamación con la severidad del COVID-19. Y así de esa forma, monitorizar la progresión de la enfermedad y tratar a los pacientes de manera temprana. El análisis comprendía el estudio de los valores de PCR, PCT, IL-6, velocidad de eritrosedimentación (VSG), proteína amiloidea sérica (SAA) y ferritina sérica, comparando grupos de pacientes severos con no severos. El estudio determinó que el papel de los marcadores inflamatorios en el monitoreo del COVID-19 es todavía controversial. Sin embargo, se concluyó que los marcadores inflamatorios, especialmente PCR, PCT, IL-6 y VSG, tuvieron alta correlación con la severidad del COVID-19. Siendo la PCR y la IL-6 las más específicas, para determinar la severidad y el pronóstico de la enfermedad, demostrando que el mantener sus valores elevados desde un inicio indican mayor riesgo de mortalidad. La asociación de SAA y ferritina sérica con la severidad del COVID-19 necesita ser aclarada aún más, ya que los resultados fueron incongruentes (Zeng *et al.* 2020).

A finales del 2020 también se realizó un metaanálisis, en el que se eligieron 56 estudios en los que participaron 8,719 pacientes con COVID-19. En quienes se determinó que los pacientes con enfermedad más grave mostraban niveles elevados de recuentos de glóbulos blancos, PCR, PCT, IL-6, IL-10 Y VSG. El estudio sugirió que tanto la PCR, PCT, VSG e IL-6 son significativamente más altos en la enfermedad grave. Además, tienen alto valor pronóstico y predictivo de fallo terapéutico, en aquellos pacientes que mantenían sus niveles elevados sin mostrar disminuciones significativas con la implementación de terapia intensiva. También, fue consistente el hecho de que, los niveles de IL-6 elevados se correlacionan más

con la mortalidad en COVID-19, con niveles hasta 10 veces más elevados que aquellos con la enfermedad leve. Los pacientes con comorbilidades como hipertensión, diabetes mellitus y otras enfermedades crónicas desencadenan un estado proinflamatorio crónico. Estos pacientes han sido vinculados con una probabilidad tres veces mayor de desarrollar COVID-19 grave. Los resultados sugieren que la monitorización de estos marcadores inflamatorios puede servir como sistema de alerta temprana para la progresión a COVID-19 grave (Ji *et al.* 2020).

En un metaanálisis publicado en septiembre de 2020, se utilizaron un total de 52 estudios, que involucraron a 10,614 pacientes confirmados con COVID-19. Tenía como objetivo asociar los aumentos de ferritina sérica con el desarrollo de gravedad en COVID-19. La comparación de los pacientes graves con no graves fue bastante significativa, ya que los niveles de ferritina sérica alcanzaban valores comprendidos entre (306,5 – 489,0 $\mu\text{c/L}$). Los no sobrevivientes mostraban valores significativamente más elevados que los sobrevivientes (391,0 – 963,3 $\mu\text{c/L}$; IC: 95%) con una media de (677,1 $\mu\text{c/L}$). Los pacientes con una o más comorbilidades como diabetes mellitus, complicaciones tromboticas y cáncer mostraban niveles de ferritina sérica más altos que aquellos sin comorbilidades. Solo en los pacientes con hipertensión se observaron valores más bajos de ferritina que en aquellos sin la enfermedad (Cheng *et al.* 2020).

CAPÍTULO II: RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA

2.1 Historia

En la segunda mitad del siglo XIX se describió, por primera vez, en levaduras y otros organismos, lactato y etanol como productos finales de la fermentación de diversos azúcares. La concentración de ambos metabolitos poseía características de fermentación anaerobia, y ambos disminuían sus concentraciones en presencia de oxígeno. A dicha disminución se le denominó el efecto Pasteur (Matus-Ortega *et al.* 2021).

Para la primera década del siglo XX, Walter M. Fletcher y Frederik G. Hopkins reportaron que, durante la estimulación muscular, cuando se llegaba a la fatiga, el transporte del lactato en plasma aumentaba, y que la concentración de esta molécula en el plasma disminuía cuando las fibras musculares se colocaban en condiciones de alta oxigenación, este experimento se realizó utilizando ancas de rana (Matus-Ortega *et al.* 2021).

En 1919, fue Otto Meyerhof quien descubrió la LDH estudiando el músculo esquelético. Además, también demostró por primera vez la acción de la LDH. Después de quizá cientos de investigadores estudiando las enzimas y la catálisis de estas. Ese mismo año logró aislar LDH pura en forma cristalina a partir de corazones de bueyes. Demostró que la LDH derivaba de la degradación del glucógeno muscular y de la vía glucolítica (Serrano-Lorenzo *et al.* 2021).

Tillet y Francis descubrieron la PCR y desarrollaron el concepto de respuesta de fase aguda en 1930, quienes reconocieron que un constituyente del suero de pacientes con neumonía formaba una reacción de precipitación con el mucopolisacárido C de ciertos grupos de *Streptococcus pneumoniae*. El estudio de este marcador evidenció que su elevación estaba inducida de forma directa por la interleucina-6 y la interleucina -1, las cuales sirvieron de punto de partida para la investigación y descubrimiento de las citocinas. Para finales de 1940 ya se tenía un amplio conocimiento de los reactantes de fase aguda, también conocidos como, marcadores inflamatorios (Pepys y Hirschfield 2003).

Otro de los descubrimientos durante los años 30's fue el Amiloide sérico, que, durante el estudio de pacientes con neumonía y pacientes con infecciones bacterianas, se identificó como el principal componente de las placas amiloideas depositadas en los órganos como consecuencia de la inflamación crónica. Esta proteína es especialmente sintetizada a nivel hepático, y afecta la composición y función de lipoproteínas de alta densidad. Su importancia resalta porque aparece dentro de las primeras 6 a 12 horas del insulto orgánico (García de Lorenzo y Mateos *et al.* 2000).

Con el descubrimiento y estudio de las citocinas se abrió campo a la comprensión de la respuesta inflamatoria sistémica en el cuerpo. La cual requería de una agresión inicial o bien un estado inflamatorio, el cual podría tratarse de una infección o enfermedad crónica. Este estado inflamatorio inducía la liberación de células inflamatorias más su activación en el torrente sanguíneo y órganos diana. Esto mismo acompañado de una cascada de citocinas, radicales libres y expresión de moléculas de adhesión. La importancia del estudio de ciertos marcadores inflamatorios radica en su rápida respuesta, así como en su comportamiento con la resolución de la enfermedad. Por tal razón, a lo largo de los años ha sido de vital importancia su estudio y aplicación en la medicina, para la toma de decisiones, análisis y pronóstico de enfermedades y predecir su gravedad (Martín Grau *et al.* 2021).

2.2 Definición

En el caso de las enfermedades infecciosas, la respuesta inflamatoria implica la activación de un conjunto de mecanismos humorales y celulares en respuesta a la presencia de un microorganismo viable en los tejidos o bien a alguno de sus componentes con el objetivo de limitar los potenciales efectos nocivos. Los mecanismos de defensa del hospedador pueden autolimitar los efectos y confinar la infección a un órgano o incluso erradicarla, o bien, si fracasa esta contención, puede persistir y evolucionar dando lugar a la liberación de microorganismos, toxinas y múltiples mediadores al torrente circulatorio, y producir una respuesta inflamatoria sistémica y un fallo multiorgánico. Los mecanismos variarán en función de factores dependientes tanto del microorganismo como del hospedador, sin olvidar que, la relación que se establece entre ambos es dinámica en el curso de la infección. En todo este proceso interviene una serie de mediadores que se interrelacionan entre sí en una compleja y orquestada red que da lugar a diferentes manifestaciones clínicas (Ferrer 2020).

La respuesta inmunitaria innata se caracteriza por actuar frente a cualquier agente infeccioso sin depender de un contacto previo con este último. No se trata de una respuesta inespecífica dado que es capaz de reconocer un conjunto de

componentes microbianos mediante la expresión de receptores codificados en el genoma del hospedador. Estos componentes son los llamados patrones moleculares asociados al patógeno. Son estructuras conservadas en la evolución y se encuentran únicamente presentes en los microorganismos. Incluyen moléculas estructurales, como el lipopolisacárido, el peptidoglicano, la flagelina, los lipopéptidos, los mananos, los glucanos y el ARN vírico, entre otros. El sistema inmunitario innato a su vez utiliza una gran variedad de receptores de patrones moleculares, que pueden expresarse en la superficie celular, en componentes intracelulares o bien secretarse al torrente circulatorio o a otros fluidos orgánicos, de forma que sólo se necesita un número limitado de receptores para reconocer una gran variedad de microorganismos. Entre estos receptores destacarían los *toll-like receptors*, el receptor CD14 y los receptores de péptidos formilados. La fijación a un receptor da lugar a la activación de factores de transcripción, como el *nuclear factor kappa B*, fundamental para las respuestas inflamatoria e inmunitaria. Éste se une al ADN y actúa como promotor de múltiples genes que codifican moléculas implicadas en la inflamación: citocinas, quimiocinas, proteínas de fase aguda y moléculas de adhesión (selectinas e integrinas) (López-Reyes *et al.* 2021).

2.3 Marcadores inflamatorios

2.3.1 Proteína C reactiva

Descrita en 1930 por Tillet y Francis, una proteína anormal que se precipita con el polisacárido C del neumococo, presente en pacientes neumónicos. Estudios posteriores demostraron que es un fenómeno inespecífico, como la sedimentación, y que su aumento indica la existencia de un proceso inflamatorio, aunque a veces en procesos inflamatorios, por ejemplo, pericarditis, nefritis y tuberculosis, pueden encontrarse niveles normales. Sus aumentos son muy constantes en la fase de la fiebre reumática y en la artritis reumatoide; no se encuentra solamente en la sangre, sino, también, en los líquidos de exudados articulares. Su determinación periódica presta utilidad para valorar la bondad o ineficacia del tratamiento, pues sus valores descienden paralelamente con la mejoría de las lesiones. También, es de mucha utilidad su determinación en los infantes que padecen trastornos meníngeos, para

determinar si la infección corresponde a proceso bacteriano o no (Amezcu-Guerra *et al.* 2007).

Tradicionalmente, y durante más de 50 años, la PCR se ha venido cuantificando con base en la técnica de aglutinación en látex, que es una suspensión de partículas de látex de poliestireno de tamaño uniforme, sensibilizadas con la fracción gammaglobulina de un suero específico contra la PCR humana. La reacción se pone de manifiesto al unir el antígeno (PCR) con el anticuerpo anti-PCR. Cuando existe la proteína, la suspensión de látex pierde su aspecto uniforme y se aprecia una clara aglutinación al reaccionar la IgG unida a las partículas de látex, con la proteína. Verificando diluciones 1/6 1/12 1/24 1/48 1/96 1/192, etc. Se obtiene una semicuantificación. Ha prestado gran ayuda clínica y lo sigue haciendo en multitud de casos en que no interesa su evolución cuantitativa, sino su presencia en forma cualitativa. Hoy en día los métodos turbidímetros y nefelométricos, basados en reacciones antígeno-anticuerpo, permiten cuantificar de manera precisa sus concentraciones (Pepys y Hirschfield 2003).

Se han valorado cifras normales de PCR en el recién nacido (0.10 mg/dl), de 0.17 mg/dl en el infante y en los adultos una cifra promedio de 0.47 mg/dl, sin pasar de 0.90 mg/dl. Es una proteína que carece de especificidad, pero que aumenta rápidamente sus niveles en presencia de cualquier lesión tisular antes que la eritrosedimentación, en infecciones, en inflamación y en asociación con procesos malignos, por lo que ahora los niveles cuantitativos nefelométricos son indicadores de infección, evolución, regresión, gravedad y curación en multitud de afecciones (Pepys y Hirschfield 2003).

En la década de 1940 se puso de manifiesto que la PCR se encuentra presente en el suero de pacientes que sufren trastornos diferentes de infecciones neumocócicas, como modificación metabólica que se producen en la inflamación con la aparición de un grupo de proteínas llamadas reactantes, bien como proceso antigénico, y que puede ser demostrado a través de anticuerpos específicos. Lo

anterior ha determinado que tenga aplicaciones prácticas en distintas entidades clínicas (García de Lorenzo y Mateos *et al.* 2000).

2.3.2 Procalcitonina

La procalcitonina es un marcador altamente específico y sensible, utilizada para el diagnóstico y control del tratamiento de pacientes con infecciones severas y sepsis. Es un polipéptido sérico, sintetizado normalmente en la tiroides y el pulmón. En procesos sépticos también es sintetizado por el bazo, hígado, testículos y cerebro, aumentando sus niveles en sangre precozmente tras las infecciones bacterianas; desciende rápidamente con el tratamiento antibiótico adecuado. En el cuadro 1 se presentan los valores asociados a sepsis (Du *et al.* 2020).

Cuadro 1. Valores de referencia procalcitonina

Valores de referencia	
< 0,5 ng/ml	Riesgo bajo de sepsis severa y/o shock séptico
0,5 – 2 ng/ml	Se sugiere realizar control entre 6 y 24 horas
>2 ng/ml	Riesgo alto de sepsis severa y/o shock séptico
<0,05 ng/ml	Recién nacidos con 0 – 48h de vida.

Fuente: adaptado de Gómez Gutiérrez *et al.* (2014).

La PCT aumenta moderadamente en las infecciones bacterianas localizadas (neumonía y pielonefritis) y no se modifica ni en las infecciones víricas, ni en la colonización bacteriana. El incremento de la PCT aparece en las infecciones bacterianas graves de los recién nacidos, lactantes, niños mayores y adultos, siendo en la actualidad el mejor marcador de infección bacteriana, mejor que la fórmula y recuento leucocitario, interleucinas o proteína C reactiva. Este último puede ser normal en la primera fase de la sepsis grave y puede incrementarse también en algunas infecciones víricas (Du *et al.* 2020).

Los pacientes con sepsis y shock séptico cursan con valores séricos de PCT muy elevados. Lo anterior se ha demostrado en adultos, niños y recién nacidos, así como en animales de experimentación. Se ha podido comprobarse que el incremento de la PCT, mediante la administración exógena de PCT en animales sépticos, aumenta de manera significativa la mortalidad, mientras que la neutralización profiláctica de la PCT con antisuero aumenta la supervivencia. Este

hallazgo ha permitido especular con la posibilidad de que la PCT sea además de marcador de sepsis, un mediador (Du *et al.* 2020).

2.3.3 Interleucina – 6

La IL-6 es una glucoproteína segregada por los macrófagos, linfocitos T, células endoteliales y fibroblastos; con el propósito de estimular la respuesta inmune al trauma, especialmente quemaduras u otros daños de tejido que se conducen a la inflamación, su liberación esta inducida por la IL-1. Es un pirógeno endógeno que estimula en la hipófisis la producción de inmunoglobulinas, en la diferenciación de linfocitos B, activa los linfocitos T citotóxicos, células plasmáticas, modula la hematopoyesis y participa en la síntesis de proteínas de fase aguda en el hígado, en especial fibrinógeno. También es producida a partir de células musculares y osteoblastos para estimular la formación de este tipo de células. Sus valores de referencia son 0,31 – 5 pg/ml (Owen *et al.* 2014).

La IL-6 es secretada por macrófagos en respuesta a moléculas microbianas específicas, denominadas patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP). Estos PAMP se unen a un grupo importante de moléculas de detección del sistema inmunológico innato, llamados receptores de reconocimiento de patrones (PRR), incluidos los receptores tipo Toll (TLR). Estos están presentes en la superficie celular y en los compartimientos intracelulares e inducen cascadas de señalización intracelular que dan lugar a la producción de citocinas inflamatorias. La IL-6 es un mediador importante de la fiebre y de la respuesta de fase aguda (Owen *et al.* 2014).

2.3.4 Eritrosedimentación

La eritrosedimentación o velocidad de sedimentación globular (VSG) se refiere al proceso de precipitación de partículas sólidas (células sanguíneas) inmersas en un fluido (plasma) de densidad determinada, por acción de la gravedad. Se considera un proceso inespecífico y producido por diferentes alteraciones proteicas, cuyo principal componente es el fibrinógeno. Su presencia la aumenta o retarda. El embarazo normal eleva el nivel de este factor y la sedimentación se acelera desde su iniciación. Si hay déficit o hipofibrinogenemia congénita, la sedimentación

permanece normal o muy baja, y es un dato de gran peligro en el alumbramiento, pues produce hemorragia incontrolable que solo cede con la administración de fibrinógeno. También está íntimamente ligada con la relación albúmina-globulina y cuando esta se pierde; por ejemplo, en procesos infecciosos se perturba el equilibrio que mantiene en suspensión los hematíes y estos descienden fácilmente. Su inespecificidad no permite por sí sola hacer diagnóstico, pero es un dato de gran valor en multitud de circunstancias, y una buena interpretación de ella, con la ayuda de otros parámetros, induce a diagnósticos clínicos difíciles. En el cuadro 2 se presentan los valores de referencia normales para cada género y edad (Gómez Gutiérrez *et al.* 2014).

Cuadro 2. Valores de referencia eritrosedimentación

Valores de referencia			
Edad	Hombres	Edad	Mujeres
<25	0 – 10 mm/h	<15	0 – 10 mm/h
26 – 35	0 – 15 mm/h	16 – 25	0 – 15 mm/h
36 – 45	0 – 20 mm/h	26 – 35	0 – 20 mm/h
46 – 55	0 – 25 mm/h	36 – 45	0 – 25 mm/h
>55	0 – 30 mm/h	46 – 55	0 – 30 mm/h
		>55	0 – 35 mm/h

Fuente: adaptado de Gómez Gutiérrez *et al.* (2014).

Existen dos procedimientos clásicos para determinarla: el que se hace antes de centrifugar el hematocrito, dejándolo en reposo una hora, cuyas cifras normales se deben tener en cuenta, pues si es normal con este sistema, también lo será con el siguiente. Los valores normales están comprendidos entre 0 y 10 mm en la hora, y se denomina sedimentación de Wintrobe. El de Westergreen, es un sistema antiguo de gran sensibilidad, se debe verificar en toda sedimentación que tenga cifras de Wintrobe cercadas a 10mm, pues tiene mayor fidelidad y múltiples interpretaciones, cuando sus valores se verifican en la primera y segunda hora. Actualmente se hace de forma automatizada, lo cual garantiza una mayor calidad, al eliminar variantes del método manual, como muestra mal mezclada, inclinación o

vibraciones durante el período de sedimentación; también garantiza la rapidez del análisis, al disminuir el tiempo de resultado de 1 hora a 20 minutos (Gómez Gutiérrez *et al.* 2014).

2.3.5 Proteína amiloidea sérica

La proteína amiloide sérica (AAS) es el principal componente de las placas amiloideas secundarias depositadas en los órganos principales como consecuencia de la enfermedad inflamatoria crónica. La familia de la AAS contiene un número de diferentes apolipoproteínas expresadas, las cuales son sintetizadas principalmente por el hígado, pueden ser divididas en dos clases de acuerdo con su capacidad de respuesta a estímulos inflamatorios y según su función biológica. Los niveles en plasma del AAS se aumentan hasta 1.000 veces durante la inflamación y pueden exceder 1 mg/mL, implicando un beneficio para la respuesta del huésped. Durante la inflamación, el AAS está asociado predominantemente con la tercera fracción de lipoproteína de alta densidad HDL3, reemplazando a la apolipoproteína 1 (apoA-1) considerada la más predominante (Romero-Sánchez *et al.* 2013).

La síntesis del AAS es inducida durante la respuesta inflamatoria a causa de lesiones, infecciones y trauma en todas las especies de vertebrados. Estos cambios pueden ser generados experimentalmente utilizando agentes bacterianos como lipopolisacárido (LPS), caseína y cirugía; y como consecuencia inducen la cascada de citocinas proinflamatorias. Las principales citocinas que participan en la inducción de la AAS son IL-1, TNF-alfa e IL-6. Otras citocinas que pueden estar involucradas directa o indirectamente en la inducción de la AAS son la IL-2, el interferón-gamma (IFN- γ), el factor neurotrófico ciliar, la IL-11, el factor inhibidor de la leucemia, la oncostatina M y la cardiotrofina-1, entre otras (Romero-Sánchez *et al.* 2013).

2.3.6 Ferritina

La ferritina es un compuesto de hierro trivalente que se une a una proteína denominada apoferritina, para formar una proteína soluble, que constituye el principal depósito de hierro en los tejidos hepático, médula ósea y bazo, entre otros;

refleja con exactitud la capacidad de reserva que estos tienen de dicho metal. Su concentración en el suero es relativamente baja en relación con los depósitos orgánicos totales, pero es bastante estable a lo largo de determinaciones seriadas en el mismo individuo. Durante la menstruación la concentración femenina es, aproximadamente, la tercera parte de la de los varones adultos (Gómez Gutiérrez *et al.* 2014).

La concentración normal en el suero no se encuentra debidamente establecida, pues depende de la edad y del sexo. Se consideran concentraciones normales aquellas entre 15 – 300 $\mu\text{c/l}$; la concentración depende no solo de las reservas tisulares de hierro que tiene el organismo, sino, también, de la rapidez con que se libera la ferritina. En caso de lesiones tisulares extensas, artritis reumatoidea, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Hodgkin, hepatopatías crónicas, carcinoma pulmonar, hemocromatosis y COVID-19 los niveles sanguíneos se encuentran elevados (Fernández-Niño *et al.* 2020).

En el estudio de las anemias hipocrómicas microcíticas por deficiencia de hierro su cuantificación es de gran valor diagnóstico. Detecta una carencia de hierro con más fidelidad que la ofrecida por el hematocrito, la sideremia o el estudio del extendido periférico. Un nivel bajo de ferritina establece el diagnóstico de deficiencia de hierro en el organismo, bien sea por falta de ingestión, de asimilación o de producción. Las anemias crónicas infecciosas inflamatorias o neoplásicas cursan con niveles de ferritina bajos, por bloqueo del hierro en los depósitos. Útil para la diferenciación diagnóstica de la anemia crónica (ACD) y de la anemia por deficiencia de hierro (Gómez Gutiérrez *et al.* 2014).

2.3.7 Lactato deshidrogenasa

La lactato deshidrogenasa (LDH) es una enzima catalizadora, hace parte de la categoría de las oxidorreductasas, por reducir el piruvato a lactato, por oxidación de NADH a NAD⁺. Participa en el metabolismo energético anaerobio reduciendo el piruvato (procedente de la glucólisis) para regenerar el NAD⁺, que en presencia de glucosa es el sustrato limitante de la vía glucolítica. La enzima también puede catalizar la oxidación del hidroxibutirato, ocasionalmente es conocida como

hidroxibutirato deshidrogenasa (HBD). La LDH está presente en diversos tejidos, con prelación en corazón, hígado, riñones, músculos, glóbulos rojos, cerebro y pulmones (Serrano-Lorenzo *et al.* 2021).

Los tipos H y M pueden asociarse independientemente para formar tetrámeros en forma aleatoria, dando lugar a cinco isoenzimas o isoformas (modificaciones postraduccionales de la enzima), cada una de ellas se encuentra preferentemente en determinados tejidos y puede identificarse mediante electroforesis (Serrano-Lorenzo *et al.* 2021).

La LDH pasa a la sangre por destrucción de tejidos (traumática, infecciosa o neoplásica), por lo que su elevación en el suero es un signo inespecífico de lesión tisular. También es un índice de proliferación en el seguimiento de neoplasias, y para el diagnóstico y seguimiento de infarto del miocardio. Niveles elevados pueden indicar cardiopatías como el infarto del miocardio, miocarditis, insuficiencia cardíaca aguda y arritmias cardíacas, enfermedades hematológicas, hepatopatía tóxica, obstrucción de vías biliares, metástasis pulmonar, tromboembolismo pulmonar, neumonías, insuficiencia renal (Serrano-Lorenzo *et al.* 2021). En el cuadro 3 se presentan los valores de referencia normales según la edad y el género.

Cuadro 3. Valores de referencia lactato deshidrogenasa

Valores de referencia		
Hombres	18 – 49 años	100 – 220 U/L
Mujeres	18 – 49 años	100 – 200 U/L
Adultos	>49 años	120 – 250 U/L
Niños(as)	0 – 29 días	125 – 735 U/L
Niños(as)	30 días – 11 meses	170 – 450 U/L
Niños(as)	12 meses – 6 años	155 – 345 U/L
Niños(as)	4 – 6 años	155 – 345 U/L
Niños(as)	7-10 años	140 – 270 U/L
Niños(as)	11 – 13 años	110 – 250 U/L
Niños(as)	14 – 17 años	110 – 230 U/L

Fuente: adaptado de Gómez Gutiérrez et al. (2014).

2.4 Utilidad de los marcadores inflamatorios

La descripción funcional de marcadores modulados por citocinas que presentan elevación sérica en respuesta a la infección, medibles en suero por técnicas sencillas, con pocas variaciones en los niveles diarios y con una mayor estabilidad in vivo y ex vivo ha significado una nueva aproximación a este objetivo. Destacan las proteínas de fase aguda clásicas, como la PCR, el amiloide A, velocidad de eritrosedimentación, interleucina-6 y las más recientemente descritas «hormokines», como la PCT. En los últimos años se ha ido perfilando también el papel de los marcadores que reflejan disfunción a nivel hemodinámico y endotelial. La determinación de estos marcadores es de especial importancia en las situaciones en las que la clínica y los parámetros habituales del laboratorio son más inespecíficos, como las edades extremas de la vida (niños y ancianos), las situaciones de inmunodepresión y las de respuesta inflamatoria alterada a nivel basal (traumatismos, quemaduras y poscirugía). Además, si se tiene en cuenta que diferentes vías de señalización se activan en respuesta a diferentes patrones moleculares asociados al patógeno, algunos marcadores pueden orientar la etiología antes de disponer de los resultados microbiológicos (Avellanas Chavala 2020).

De los múltiples estudios realizados en los últimos años para medir la respuesta inflamatoria en pacientes con sepsis, se desprende que lo predominante es una desregulación de la inmunidad innata en respuesta a productos microbianos. Diferentes estudios recientes han evaluado la utilidad de la medida de los marcadores de la inflamación, fundamentalmente los de más reciente descripción, en el diagnóstico y la monitorización de diversos síndromes de origen infeccioso, así como la influencia de la edad, del agente etiológico, la extensión y la gravedad de la infección en la respuesta inflamatoria (Avellanas Chavala 2020).

La PCT se muestra superior a la PCR cuando se trata de distinguir entre infección bacteriana y vírica, entre infección bacteriana sistémica o localizada y también entre infecciones bacterianas y causas no infecciosas de inflamación. Como limitaciones de la PCT se pueden destacar que no aumenta o sólo lo hace

discretamente en infecciones confinadas a un órgano o sin manifestaciones sistémicas, y es poco útil en este tipo de infecciones, en las que la PCR aportaría más información. Tampoco es útil en la monitorización de infecciones víricas ni de enfermedades inflamatorias crónicas; en estos casos, la IL-6 o la PCR pueden ser complementarias. Asimismo, se debe tener en cuenta que los niveles de PCT disminuyen en suero cuando el tratamiento es adecuado, pero esto no indica necesariamente erradicación de la infección, sino, únicamente que la respuesta séptica está bajo control (Ruan *et al.* 2020).

Así pues, las determinaciones seriadas de los marcadores de la inflamación tienen un valor pronóstico, y se pueden utilizar en la monitorización de la respuesta al tratamiento. La disponibilidad de biomarcadores que han facilitado medir el grado de respuesta inflamatoria ha permitido instaurar medidas terapéuticas más adecuadas a cada situación, especialmente tratamientos inmunomoduladores que actúen de forma complementaria a la administración de agentes antimicrobianos y medidas de soporte. El diseño de estrategias que permitan prevenir la cascada de respuesta a los productos microbianos implica la identificación de las diversas moléculas implicadas en la fisiopatología de la sepsis y su monitorización con el objetivo de poder diseñar fármacos que reviertan los efectos nocivos de los mediadores inflamatorios sin bloquear sus efectos beneficiosos en la lucha contra la infección (Rodríguez *et al.* 2020).

Los ensayos clínicos realizados con nuevos tratamientos antiinflamatorios mediante la utilización de agentes anticitocinas proinflamatorias o bien citocinas antiinflamatorias recombinantes generalmente han tenido en cuenta, la medición de marcadores de inflamación, siendo éstos las dianas en el tratamiento. Este tipo de fármacos debe administrarse, lógicamente, durante el pico proinflamatorio, dado que su administración durante la fase compensatoria o antiinflamatoria podría alterar los mecanismos de defensa del hospedador. Actualmente, están en proceso de evaluación diversos ensayos clínicos con tratamientos antiinflamatorios, incluyendo el uso de glucocorticoides (Stringer *et al.* 2021).

Las infecciones clínicamente aparentes son demasiado complejas en las interacciones microorganismo-hospedador como para reducir las a la determinación de un único marcador. Por tanto, el uso de marcadores no ha de sustituir nunca a un correcto diagnóstico y seguimiento clínico y microbiológico, pero puede aportar una más adecuada información diagnóstica y pronóstica. Además, en la actualidad se abren nuevas opciones terapéuticas en cuanto a posibilidades de inmunoneutralización y utilización de tratamientos inmunomoduladores en general (Solano-López *et al.* 2020).

Los marcadores de la inflamación actúan a diferentes niveles durante la infección con funciones pleiotrópicas sobre los diferentes eslabones de la respuesta inflamatoria. En el momento actual, la selección y estudio de diferentes marcadores de la inflamación constituye un campo de gran actividad investigativa con una multiplicidad de aplicaciones potenciales en el diagnóstico, el pronóstico y las nuevas formas de tratamiento de las enfermedades infecciosas como el COVID-19 (García Garmendia *et al.* 2020).

CAPÍTULO III: COVID-19

3.1 Historia

En el mes de diciembre de 2019, inició un brote de casos de una neumonía grave, en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, en China. La enfermedad se expandía rápidamente. Según los estudios iniciales la neumonía se comportaba más agresivamente en adultos entre los 30 y 79 años, con una letalidad global del 2,3%. La mayoría de los primeros casos correspondían a personas que laboraban o frecuentaban el Huanan Seafood Wholesale Market, un mercado de comidas de mar, el cual también distribuía otros tipos de carne, incluyendo la de animales silvestres, tradicionalmente consumidos por la población local (Trejo-Gabriel-Galán 2020).

A diferencia de MERS-CoV y SARS-CoV, 2019-nCoV es el séptimo miembro de la familia de coronavirus que infecta a los humanos (Zhu *et al.* 2020).

Los estudios etiológicos iniciales dirigidos a los agentes comunes de la infección respiratoria aguda, incluyendo los agentes de la influenza aviar, del síndrome respiratorio agudo severo (SARS, del inglés, Severe Acute Respiratory Syndrome) y del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS, del inglés, Middle East Respiratory Syndrome), arrojaron resultados negativos. El uso de métodos de secuenciación profunda, que no requieren información previa sobre el agente que se busca, así como el aislamiento en cultivo de células, seguido de microscopía electrónica y de secuenciación profunda, demostró que se trataba de un agente viral nuevo, perteneciente al grupo de los coronavirus, y fue inicialmente llamado 2019-nCoV (novel coronavirus de 2019), genéticamente relacionado, pero distinto al agente del SARS (Taboada *et al.* 2021).

El brote se extendió rápidamente en número de casos y en diferentes regiones de China durante los meses de enero y febrero de 2020. La enfermedad, ahora conocida como COVID-19 (del inglés, Coronavirus Disease-2019), continuó propagándose a otros países asiáticos y luego a otros continentes. El 11 de marzo de 2020 la OMS declaró la ocurrencia de la pandemia de COVID-19 (Taboada *et al.* 2021).

3.2 Definición de caso

3.2.1 Caso sospechoso

Paciente con enfermedad respiratoria aguda (con fiebre y al menos un signo o síntoma de enfermedad respiratoria, como tos, disnea, etc.), y con historia de viaje o de residencia en un área en la que se haya reportado transmisión comunitaria de COVID-19, en los 14 días previos a la aparición de los síntomas (Bardají *et al.* 2021).

Paciente con enfermedad respiratoria aguda, y que haya estado en contacto con un caso probable o confirmado de COVID-19, en los 14 días previos a la aparición de los síntomas (Bardají *et al.* 2021).

Paciente con enfermedad respiratoria aguda severa (con fiebre, y al menos un signo o síntoma de enfermedad respiratoria severa, como tos, disnea, etc.), y que

requiera hospitalización, y que no tenga otra alternativa diagnóstica que pueda justificar la clínica (Bardají *et al.* 2021).

3.2.2 Caso probable

Caso sospechoso con resultados no concluyentes en las pruebas para la detección de SARS-CoV-2, caso sospechoso en quien no se haya podido realizar una prueba diagnóstica (Galdámez *et al.* 2020).

3.2.3 Caso confirmado

Paciente con prueba positiva de laboratorio para SARS-CoV-2, sin importar su situación clínica (Galdámez *et al.* 2020).

3.3 Fisiopatología

El SARS-CoV-2 entra a la célula utilizando como receptor a la ACE2, al igual que el virus SARS-CoV, causante del SARS; sin embargo, la afinidad del SARS-CoV-2 por la ACE2 es de 10 a 20 veces mayor que la del SARS-CoV. La ACE2 se encuentra presente en mayores cantidades en el riñón, los pulmones y el corazón, y participa en la transformación de la angiotensina I en angiotensina 1-9, y de la angiotensina II en angiotensina 1-7. Estos productos finales tienen efectos vasodilatadores que reducen la presión arterial, con efecto protector frente a la hipertensión, la arteriosclerosis, y otros procesos vasculares y pulmonares (Martínez Chamorro *et al.* 2021).

Se ha observado que los casos graves de COVID-19 presentan niveles de angiotensina II altos, y que sus niveles se correlacionan con la carga viral y el daño pulmonar. Por otra parte, se ha observado que el SARS-CoV-2 induce la producción de daño cardíaco agudo e insuficiencia cardíaca, con un aumento en los niveles de troponina asociados a una mayor mortalidad. Se sugiere que, en gran parte, la virulencia asociada a la infección por SARS-CoV-2 es debida a su poderosa capacidad de activar una respuesta inmune, con una cascada de citoquinas

inflamatorias, como uno de los mecanismos para el daño a nivel de órganos (Díaz-Castrillón y Toro-Montoya 2020).

3.4 Manifestaciones clínicas

El curso de la COVID-19 es variable y va desde la infección asintomática hasta la neumonía grave que requiere ventilación asistida y es frecuentemente fatal. La forma asintomática y las presentaciones leves son más comunes en niños, adolescentes y adultos jóvenes, en tanto que las formas graves se observan más en los mayores de 65 años y en personas con condiciones crónicas como diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad cardiovascular o cerebrovascular e hipertensión, entre otras (Serrano-Martínez *et al.* 2020).

Los síntomas más comunes, fiebre y tos, están presentes en la mayoría de los pacientes, pero no en todos los casos sintomáticos. La fiebre puede ser alta y prolongada, lo que se asocia a desenlace desfavorable. La tos puede ser seca o productiva con igual frecuencia, y a veces se acompaña de hemoptisis. La fatiga es común, las mialgias y la cefalea ocurren entre el 10% y 20% de los casos. La disnea se ha reportado con frecuencias muy variables, desde 8% hasta más del 60%, dependiendo de los criterios de inclusión de cada estudio; la disnea puede aparecer desde el segundo día, pero puede tardar hasta 17 días, y dicha aparición tardía parece asociarse a desenlaces más graves. Otros síntomas de afectación del tracto respiratorio alto, como dolor de garganta, congestión nasal y rinorrea se presentan en menos del 15% de los casos (Serrano-Lorenzo *et al.* 2021).

Las manifestaciones gastrointestinales, como náuseas, vómito, malestar abdominal y diarrea, se presentan tempranamente entre el 10% y 20% de los pacientes. La anorexia se manifiesta en uno de cada cuatro casos, y es más frecuente a partir de la segunda semana de la enfermedad. Estos síntomas digestivos se correlacionan con mayor frecuencia de detección y mayor carga viral en materia fecal. Las alteraciones de los sentidos del gusto (ageusia) y del olfato (anosmia) también son frecuentes (Serrano-Lorenzo *et al.* 2021).

Entre las complicaciones más comunes de la COVID-19 se menciona la neumonía, presente virtualmente en todos los casos graves, el síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), la miocarditis, el daño renal agudo y las sobreinfecciones bacterianas, frecuentemente en la forma de choque séptico. Los trastornos de la coagulación, expresados por la prolongación del tiempo de protrombina, el aumento del dímero D y la disminución en el recuento de plaquetas, han llevado a pensar que la coagulación intravascular diseminada es uno de los fenómenos comunes en los casos graves, por lo que algunos recomiendan anticoagulación temprana. El compromiso de múltiples órganos se expresa por la alteración de las pruebas bioquímicas, como la elevación de las aminotransferasas, deshidrogenasa láctica, creatinina, troponinas, proteína C reactiva y procalcitonina (Puig *et al.* 2021).

3.5 Diagnóstico

El diagnóstico de COVID-19 muestra limitaciones. Al principio del brote epidémico se utilizó la secuenciación del genoma viral como método diagnóstico, pero esta técnica es costosa y poco práctica para el procesamiento de grandes cantidades de muestra. Inicialmente también se desarrolló una prueba de ELISA para detectar IgM e IgG contra la proteína de la nucleocápside viral del SARS-CoV-2, pero tiene el inconveniente de que puede arrojar resultados falsos positivos al detectar anticuerpos contra otros coronavirus que causan resfriado común. También se han desarrollado pruebas serológicas rápidas con sensibilidades y especificidades variables. Las pruebas de ELISA basadas en la nucleoproteína (N) y en la proteína S de unión al receptor, parecen ser más prometedoras. En general, los estudios realizados hasta ahora, con los estuches comerciales disponibles y las pruebas de ELISA caseras, muestran que la seroconversión (IgM e IgG) ocurre en los primeros 7 días de iniciados los síntomas en el 40% a 50% de los pacientes, y para el día 15 en casi el 100% de ellos, aunque los resultados arrojan gran variabilidad en cuanto al momento de aparición de los anticuerpos, sensibilidad y especificidad (Díaz-Castrillón y Toro-Montoya 2020).

Para el diagnóstico de rutina hoy en día, se utiliza la búsqueda del RNA viral en las muestras de secreciones respiratorias, saliva y de hisopado nasal o faríngeo, mediante la prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa en tiempo real (rRT-PCR). Hasta el momento, en Colombia, esta prueba molecular se hace en laboratorios de referencia o de investigación autorizados por el gobierno, pero es previsible que pronto estará disponible en múltiples sitios. Se han desarrollado pruebas para detectar los genes RdRP y E del genoma viral, con el fin de hacerlas más específicas para el SARS-CoV-2. Otras pruebas moleculares se enfocan en el gen N, el cual junto con los anteriormente mencionados, son los genes que se predicen como más estables. El 14 de marzo, la Universidad Johns Hopkins anunció haber desarrollado una prueba que permitirá en poco tiempo el tamizaje masivo de hasta 1.000 personas al día, por parte de las entidades de salud, con resultados rápidos, en 24 horas o menos (Díaz-Castrillón y Toro-Montoya 2020).

3.6 Tratamiento

En ausencia de tratamiento específico del patógeno, el abordaje terapéutico inicial será de soporte, vigilancia y tratamiento de complicaciones (Galdámez *et al.* 2020).

Neumonía moderada a grave: evidencia radiológica de neumonía, edad mayor de 70 años, comorbilidades (HTA, cardiopatía, VIH, cáncer activo, ERC, DM, AKI, EPOC, obesidad) inestabilidad hemodinámica, riesgo incrementado de mortalidad (PSI clase III/IV), al menos un marcador de laboratorio de riesgo de ARDS o riesgo aumentado de mortalidad, saturación de O₂ < 90% o frecuencia respiratoria > 30 por minuto (Galdámez *et al.* 2020):

- Colchicina 1.5 mg vía oral de carga, 0.5 mg tras 60 minutos y luego 0.5 mg cada 12 horas por un máximo de 3 semanas.
- Si el paciente tiene requerimiento de oxígeno iniciar dexametasona 6 mg IV cada 24 horas por un máximo de 10 días o hasta el egreso, lo que sea más corto; por considerarse dosis alta de glucocorticoide deberá traslaparse a su equivalente (37.5 mg) de prednisona vía oral, con disminución progresiva de

la dosis de 5 mg cada 5 días hasta omitir, a partir de una dosis inicial de 35 mg.

- Como alternativa a la dexametasona se puede utilizar, de segunda línea, metilprednisolona 40 mg IV BID por 3 días, seguido de 20 mg BID por 3 días.
- Remdesivir 200 mg IV de carga y 100 mg IV cada 24 horas por 5 días.
- El presente tratamiento de casos moderados estará aunado a tromboprolifaxis.
- Anticoagulación según se requiera, así como tocilizumab si se cumplen los criterios para la utilización de este.
- Protocolo de pronación con una duración mínima de 3 horas, 3 veces al día en el paciente despierto.

En casos de síndrome de distrés respiratorio agudo, sepsis o disfunción orgánica por sepsis, requerimiento de oxigenoterapia de alto flujo, ventilación mecánica invasiva o no invasiva, síndrome de hiperinflamación (HS score > 169) o niveles de IL-6 >40 pg/mL, se opta por el siguiente tratamiento (Galdámez *et al.* 2020):

- Tratamiento de neumonía moderada a grave. Si presentara síndrome de hiperinflamación o niveles de IL-6 >40 pg/ml agregar a la terapia Tocilizumab 8 mg/Kg (dosis máxima de 800 mg) IV, cada 12 horas por 2 dosis (diluir en 100 ml de SSN 0.9%, invertir bolsa o frasco de infusión gentilmente para mezclar evitando espuma, administrar como infusión única en el transcurso de 1 hora).
- Plasma de paciente convaleciente a una dosis ≥ 400 ml para una única infusión, o ≥ 200 ml cada 12 horas por infusión, no más de 2 a 3 días; aunque existen estudios de su uso por 10 a 15 días, estos últimos están relacionados a lesión pulmonar aguda producida por transfusión (TRALI) y otros efectos adversos severos. Cada unidad de plasma debe infundirse en un periodo de 60 minutos. Premedicar con acetaminofén oral o paracetamol intravenoso más difenhidramina o clorferinamina intravenosa.

V. CONCLUSIONES

1. La utilidad de los marcadores inflamatorios velocidad de eritrosedimentación (VSG), procalcitonina (PCT) y ferritina es controversial, a pesar de que han sido asociados a severidad en COVID-19, en determinadas patologías o estados de inflamación crónica como las enfermedades crónico-degenerativas, su comportamiento no es similar y sus valores se ven alterados, por lo que su uso como predictores de severidad aún debe ser más estudiado.
2. Los niveles séricos elevados de interleucina-6 $>32,1$ pg/ml y proteína C reactiva $> 41,8$ mg/L al ingreso, tienen alta correlación con COVID-19 severo, por lo que ambos podrían ser utilizados como factores independientes para predecir severidad.
3. Las concentraciones séricas de interleucina-6 y proteína C reactiva al ingreso pueden usarse de forma efectiva para predecir mortalidad en pacientes con COVID-19. De igual forma, los pacientes que mantenían cifras elevadas de estos marcadores sin mostrar disminuciones significativas con la implementación de terapia intensiva tenían mayor riesgo de mortalidad.

VI. RECOMENDACIONES

1. Al Ministro de Salud Pública y Asistencia Social, capacitar al personal médico que labora en emergencias, para tamizar desde el primer contacto médico o un inicio a todo paciente con prueba de COVID-19 positiva, con prueba de PCR o Interleucina-6, para iniciar un abordaje precoz, evitar complicaciones más severas en los casos y disminuir la mortalidad en estos pacientes.
2. A los directores de los hospitales, realizar estudios clínicos prospectivos sobre la asociación de marcadores inflamatorios con la severidad en COVID-19 y riesgo de mortalidad; asimismo, elaborar protocolos institucionales para el manejo de pacientes con COVID-19 y como abordar sus complicaciones.
3. A los directores de los hospitales, gestionar insumos para la detección temprana de pacientes potenciales a desarrollar severidad en el cuadro de COVID-19, como reactivos para realizar IL-6 y PCR, medicamentos antagonistas de la IL-6, antivirales y antibióticos, para disminuir la respuesta inflamatoria o evitar la tormenta de citoquinas, disminuir la carga viral y tratar adecuadamente las infecciones secundarias.
4. A los médicos internistas, emergenciólogos e intensivistas que laboran en las unidades de COVID-19, utilizar los marcadores infamatorios IL-6 y PCR para evaluar el pronóstico y conocer la respuesta tras la administración de los medicamentos anteriormente mencionados.
5. Al personal de salud en general, brindar educación a la población en general sobre la importancia de inmunizarse para evitar contraer cuadros severos de la enfermedad.

VII. REFERENCIAS

Amezcu-Guerra, LM; Springall Del Villar, R; Bojalil Parra, R. 2007. Proteína C reactiva: aspectos cardiovasculares de una proteína de fase aguda (en línea). Revista Archivos de Cardiología de México 77(1):58–66. Consultado 17 jul. 2021. Disponible en http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-99402007000100009

Avellanas Chavala, ML. 2020. Hipertensión arterial pulmonar y COVID-19 pulmonary arterial hypertension and COVID-19 (en línea). Revista Medicina Intensiva 44(Issue 9):577-579. Consultado 13 jul. 2021. Disponible en <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0210569120301716?via%3Dihub> DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medin.2020.05.005>

Bardají, A; Carrasquer A; Sánchez-Giménez, R; Lal-Trehan, N; del-Moral-Ronda V; Peiró, ÓM; Bonet, G; Castilho, G; Fort-Gallifa, I; Benavent, C; Recio, G; Gutiérrez, C; Villavicencio, C; Auguet, T; Boqué, C. 2021. Implicaciones pronósticas del daño miocárdico en pacientes con y sin diagnóstico confirmado de COVID-19 atendidos en un hospital universitario (en línea). Revista Española de Cardiología 74(Issue 1):24-32. Consultado 17 jul. 2021. Disponible en <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0300893220304838?via%3Dihub> DOI:<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.08.009>



Cheng, L; Li, H; Li, L; Liu, C; Yan, S; Chen, H; Li, Y. 2020. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis (en línea). Revista Journal of Clinical Laboratory Analysis 34(Issue 10):e23618. Consultado 22 jul. 2021. Disponible en <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcla.23618> DOI: <https://doi.org/10.1002/jcla.23618>

Díaz-Castrillón, JF; Toro-Montoya AI. 2020. SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia (en línea). *Revista Medicina y Laboratorio* 24(3):183–205. Solo resumen. Consultado 12 jul. 2021. Disponible en <https://medicinaylaboratorio.com/index.php/myl/article/view/268>
DOI:<https://doi.org/10.36384/01232576.268>

Du, RH; Liang, LR; Yang, CQ; Wang, W; Cao, TZ; Li, M; Guang; GY; Du, J; Zheng, CL; Zhu, Q; Hu, M; Li, XY; Peng, P; Shi, HZ. 2020. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARSCoV- 2: a prospective cohort study (en línea). *European Respiratory Journal* 55:2000524. Consultado 10 jul. 2021. Disponible en DOI: 10.1183/13993003.00524-2020

Fernández-Niño, JA; Guerra-Gómez, JA; Idrovo, AJ. 2020. Multimorbidity patterns among COVID-19 deaths: proposal for the construction of etiological models (en línea). *Revista Panamericana de Salud Pública* 44:e166. Consultado 11 agosto 2021. Disponible en <https://iris.paho.org/handle/10665.2/53159> DOI: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.166>



Ferrer, R. 2020. Pandemia por COVID-19: el mayor reto de la historia del intensivismo (en línea). *Revista Medicina Intensiva* 44(6):323-324. Consultado 06 sep. 2021. Disponible en <https://www.medintensiva.org/es-pandemia-por-covid-19-el-mayor-articulo-S0210569120301017>
DOI:10.1016/j.medin.2020.04.002

Galdámez, R; Alemán, A; Gonzales, D; Figueroa, P; González, L; Cogoux, M; Tobías, AL; Argüello, A; Lopez, R; Oliva, G; Salvadó, J; Rodríguez, L; López, A; Castañeda, A; Rosales, D. 2020. Diagnóstico y manejo de pacientes sospechosos y confirmados de COVID-19 (en línea). Guatemala, IGSS, Comisión de Crisis para el COVID-19 de la Subgerencia de Prestaciones en Salud. 67 p. Consultado 20 ago. 2021. Disponible en <https://www.igssgt.org/wp-content/uploads/2020/05/guia-de-diagnostico-y-manejo-de-pacientes-sospechosos-y-confirmados-de-COVID-19-IGSS.pdf?id=731>

García de Lorenzo y Mateos, A; López Martínez, J; Sánchez Castilla, YM. 2000. Respuesta inflamatoria sistémica: definiciones, marcadores inflamatorios y posibilidades terapéuticas (en línea). *Revista Medicina Intensiva* 24(8):361-370. Consultado 22 jul. 2021. Disponible en <https://www.medintensiva.org/index.php?p=revista&tipo=pdf-simple&pii=S0210569100796239>

García Garmendia, JL; Ramírez Arcos, M; Barrero Almodóvar AE; Chávez Caballero M; Amigo VJ; Serrano Martino MC. 2020. Detección viral y respuesta serológica en pacientes críticos intubados con SARS-CoV-2, implicaciones para retirada de aislamiento (en línea). *Revista Medicina Intensiva* 44(Issue 9):586-588. Consultado 20 jul 2021. Disponible en <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0210569120301534?via%3Dihub>
DOI:<https://doi.org/10.1016/j.medin.2020.04.014>



Gómez Gutiérrez, A; Casas Gómez, MC; Gómez Tobón, PE. 2014. Pruebas y procedimientos. *In Interpretación clínica del laboratorio*. 8 ed. Bogotá, Colombia, Editorial Médica Internacional. p. 83-90.

Ji, P; Zhu, J; Zhong, Z; Li, H; Pang, J; Li, B; Zhang, J. 2020. Association of elevated inflammatory markers and severe COVID-19: a meta-analysis (en línea). Journal Medicine 99:47(e23315). Consultado 22 jul. 2021. Disponible en <https://www.scienceopen.com/document?vid=abe35f06-27a5-4075-aebc-985fc3c4667c>

Liu, F; Li, L; Xu, MD; Wu, J; Luo, D; Zhu, YS; Li, BX; Song, XY; Zhou, X. 2020. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19 (en línea). Journal of Clinical Virology 127:104370. Solo resumen. Consultado 29 jul. 2021. Disponible en <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1386653220301128?via%3Dihub> DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104370>



López-Reyes, R; Oscullo, G; Jiménez, D; Cano, I; García-Ortega, A. 2021. Riesgo trombótico y COVID-19: revisión de la evidencia actual para una mejor aproximación diagnóstica y terapéutica (en línea). Revista Archivos de Bronconeumología 57(Supl. 1):55-64. Solo resumen. Consultado 01 ago. 2021. Disponible en <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0300289620302684?via%3Dihub> DOI:<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.07.033>

Martín Grau, C; Benavent Bofill, C; Picó-Plana, E; Recio Comí, G; Terrón-Puig, M; Bastón Paz, N; Sans Mateu, MT; Gutiérrez Fornés, C. 2021. Uso de herramientas predictivas en el manejo de pacientes COVID-19: el papel fundamental de los laboratorios clínicos (en línea). Journal Advances in Laboratory Medicine / Avances en Medicina de Laboratorio 2(Issue 2):245-52. Consultado 27 jul. 2021. Disponible en <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/almed-2021-0019/html> DOI: <https://doi.org/10.1515/almed-2021-0019>

Martínez Chamorro, E; Revilla Ostolaza, TY; Pérez Núñez, M; Borrueal Nacenta, S; Cruz-Conde Rodríguez-Guerra, C; Ibáñez Sanz, L. 2021. Tromboembolismo pulmonar en pacientes con COVID-19: estudio de prevalencia en un hospital terciario (en línea). *Revista Radiología* 63(Issue 1):13-21. Solo resumen. Consultado 16 jul. 2021. Disponible en <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0033833820301405?via%3Dihub>
DOI:<https://doi.org/10.1016/j.rx.2020.09.010>

Matus-Ortega, G; Romero-Aguilar, L; Luqueno-Bocardo, OI; Hernandez-Morfin, K; Guerra-Sanchez, G; Matus-Ortega, M; Martinez-Montes, F; Pardo-Vazquez, JP. 2021. Las funciones metabólicas, endocrinas y reguladoras de la expresión genética del lactato (en línea). *Revista de la Facultad de Medicina (México)* 63(5):7-17. Consultado 15 ago. 2021. Disponible en http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422020000500007
DOI:<https://doi.org/10.22201/fm.24484865e.2020.63.5.02>

Owen, JA; Punt, J; Stranford, SA; Jones, PP. 2014. Inmunidad innata. *In* Kuby inmunología. 7 ed. México, McGraw-Hill Interamericana Editores. p. 141-152.



Pepys, MB; Hirschfield, GM. 2003. C-reactive protein: a critical update (en línea). *The Journal of Clinical Investigation* 112(2):299. Solo resumen. Consultado 25 jul. 2021. Disponible en <https://www.jci.org/articles/view/18921C1/pdf>

Puig, G; Giménez Milà, M; Campistol, E; Caño, V; Valcarcel, J; Colomina, MJ. 2021. Desarrollo de enfermedades concomitantes en pacientes críticos con COVID-19 (en línea). *Revista Española de Anestesiología y Reanimación* 68(Issue 1):37-40. Solo resumen. Consultado 12 ago. 2021. Disponible en <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0034935620302085?via%3Dihub> DOI: <https://doi.org/10.1016/j.redar.2020.09.001>

Rodríguez, A; Moreno, G; Gómez, J; Carbonell, R; Picó-Plana, E; Benavent Bofill, C; Sánchez Parrilla, R; Treffer, S; Esteve Pitarch, E; Canadell, L; Teixido, X; Claverias, L; Bodí, M. 2020. Infección grave por coronavirus SARS-CoV-2: experiencia en un hospital de tercer nivel con pacientes afectados por COVID-19 durante la pandemia 2020 (en línea). *Revista Medicina Intensiva* 44(Issue 9):525-533. Solo resumen. Consultado 30 jul. 2021. Disponible en <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S021056912030190X?via%3Dihub> DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medin.2020.05.018>

Romero-Sánchez, C; Uribe-Rivera, MA; Velandia-Quintero, IM; De Ávila, J; Lafaurie-Villamil, GI. 2013. Proteína amiloide A sérica como marcador de inflamación sistémica en pacientes con enfermedad periodontal (en línea). *Revista Avances en Periodoncia* 25(1):49-57. Consultado 22 jul. 2021. Disponible en <https://scielo.isciii.es/pdf/peri/v25n1/original4.pdf>

Ruan, Q; Yang, K; Wang, W; Jiang, L; Song, J. 2020. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China (en línea). *Revista Intensive Care Medicine* 46:846-848. Consultado 09 jul. 2021. Disponible en <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00134-020-05991-x> DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>



Serrano-Martínez, JL; Machado-Casas, JF; Redondo-Orts, M; Manzano-Manzano, F; Castaño-Pérez, J; Pérez-Villares, JM. 2020. Características y resultados de una serie de 59 pacientes con neumonía grave por COVID-19 ingresados en UCI (en línea). *Revista Medicina Intensiva* 44(9):580-583. Consultado 25 jul. 2021. Disponible en <https://www.medintensiva.org/es-caracteristicas-resultados-una-serie-59-articulo-S0210569120301844> DOI:10.1016/j.medin.2020.06.004

Serrano-Lorenzo, P; Coya, ON; López-Jimenez, A; Blázquez, A; Delmiro, A; Lucia, A; Arenas, J; Martín, MA. 2021. Plasma LDH: a specific biomarker for lung affectation in COVID-19? (en línea). *Revista Practical Laboratory Medicine* 25:e00226. Consultado 11 ago. 2021. Disponible en <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352551721000263?via%3Dihub> DOI: <https://doi.org/10.1016/j.plabm.2021.e00226>

Solano-López, J; Zamorano, JL; Pardo Sanz, A; Amat-Santos, I; Sarnago, F; Gutiérrez Ibañes, E; Sanchis, J; Rey Blas, JR; Gómez-Hospital, JA; Santos Martínez, S; Maneiro-Melón, NM; Mateos Gaitán, R; González D'Gregorio, J; Salido, L; Mestre, JL; Sanmartín, M; Sánchez-Recalde, Á. 2020. Factores de riesgo de muerte hospitalaria en pacientes con infarto agudo de miocardio durante la pandemia de la COVID-19 (en línea). *Revista Española de Cardiología* 73(Issue 12):985-993. Solo resumen. Consultado 11 ago. 2021. Disponible en <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0300893220304607?via%3Dihub> DOI:<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.07.023>



Stringer, D; Braude, P; Myint, PY; Evans, L; Collins, JT; Verduri, A; Quinn, TJ; Vilches-Moraga, A; Stechman, MJ; Pearce, L; Moug, S; McCarthy, K; Hewitt, J; Carter, B; COPE Study Collaborators. 2021. The role of C-reactive protein as a prognostic marker in COVID-19 (en línea). *International Journal of Epidemiology* 50(Issue 2):420-429. Consultado 13 jul. 2021. Disponible en <https://academic.oup.com/ije/article/50/2/420/6156754> DOI:<https://doi.org/10.1093/ije/dyab012>

Taboada, M; Rama, P; Pita-Romero, R; Moreno, E; Leal, S; Varela, M; Cid, M; Caruezo, V; De la Torre, A; Corujeira, M; Sarmiento, A; Domínguez, B; Diaz, P; Cánovas, L; López Sánchez, M; Villas, E; Rodríguez, A; Freire, L; Domínguez, S; Baluja, A; Atanassoff, PG. 2021. Pacientes críticos COVID-19 atendidos por anestesiólogos en el noroeste de España: estudio multicéntrico, prospectivo,

observacional (en línea). Revista Española de Anestesiología y Reanimación 68(Issue 1):10-20. Consultado 30 jul. 2021. Disponible en <https://www.elsevier.es/en-revista-revista-espanola-anestesiologia-reanimacion-344-articulo-pacientes-criticos-covid-19-atendidos-por-S0034935620302048> DOI: 10.1016/j.redar.2020.08.004

Trejo-Gabriel-Galán, JM. 2020. Ictus como complicación y como factor pronóstico de COVID-19 (en línea). Revista Neurología 35(Issue 5):318-322. Consultado 06 ago. 2021. Disponible en <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S021348532030092X?via%3Dihub> DOI:<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.04.015>

Zeng, F; Huang, Y; Guo, Y; Yin, M; Chen, X; Xiao, L; Deng, G. 2020. Association of inflammatory markers with the severity of COVID-19: a meta-analysis (en línea). Revista International Journal of Infectious Diseases 96:467-474. Consultado 22 jul. 2021. Disponible en [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(20\)30362-3/fulltext](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(20)30362-3/fulltext) DOI:<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.055>



Zhu, N; Zhang, D; Wang, W; Li, X; Yang, B; Song, J; Zhao, X; Huang, B; Shi, W; Lu, R; Niu, P; Zhan, F; Ma, X; Wang, D; Xu, W; Wu, G; Gao, GF; Phil, D; Tan, W. 2020. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 (en línea). Revista New England Journal of Medicine 382:727-733. Consultado 01 ago. 2021. Disponible en <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2001017> DOI: 10.1056/NEJMoa2001017



VIII. ANEXOS

Anexo 1. Clasificación de severidad por COVID-19

Clasificación COVID-19	
Leve	<ul style="list-style-type: none"> • Síntomas respiratorios altos • No neumonía
Moderada	<ul style="list-style-type: none"> • Neumonía leve sin insuficiencia respiratoria • Neumonía leve sin respuesta inflamatoria
Severa	<ul style="list-style-type: none"> • Neumonía con insuficiencia respiratoria aguda • Neumonía con inflamación • Hipercoagulabilidad
Critica	<ul style="list-style-type: none"> • Intubación y ventilación asistida • Shock • Falla Multiorgánica

Fuente: adaptado de Serrano-Lorenzo *et al.* (2021).

Anexo 2. Valores de referencia procalcitonina

Valores de referencia	
< 0,5 ng/ml	Riesgo bajo de sepsis severa y/o shock séptico
0,5 – 2 ng/ml	Se sugiere realizar control entre 6 y 24 horas
>2 ng/ml	Riesgo alto de sepsis severa y/o shock séptico
<0,05 ng/ml	Recién nacidos con 0 – 48h de vida.

Fuente: adaptado de Gómez Gutiérrez *et al.* (2014).

Anexo 3. Valores de referencia Velocidad de Eritrosedimentación

Valores de referencia			
Edad	Hombres	Edad	Mujeres
<25	0 – 10 mm/h	<15	0 – 10 mm/h
26 – 35	0 – 15 mm/h	16 – 25	0 – 15 mm/h
36 – 45	0 – 20 mm/h	26 – 35	0 – 20 mm/h
46 – 55	0 – 25 mm/h	36 – 45	0 – 25 mm/h
>55	0 – 30 mm/h	46 – 55	0 – 30 mm/h
		>55	0 – 35 mm/h

Fuente: adaptado de Gómez Gutiérrez *et al.* (2014).

Anexo 4. Valores de referencia Lactato Deshidrogenasa

Valores de referencia		
Hombres	18 – 49 años	100 – 220 U/L
Mujeres	18 – 49 años	100 – 200 U/L
Adultos	>49 años	120 – 250 U/L
Niños(as)	0 – 29 días	125 – 735 U/L
Niños(as)	30 días – 11 meses	170 – 450 U/L
Niños(as)	12 meses – 3 años	155 – 345 U/L
Niños(as)	4 – 6 años	155 – 345 U/L
Niños(as)	7-10 años	140 – 270 U/L
Niños(as)	11 – 13 años	110 – 250 U/L
Niños(as)	14 – 17 años	110 – 230 U/L

Fuente: adaptado de Gómez Gutiérrez *et al.* (2014).