

*Análisis de Biomarcadores con impacto en la severidad de la enfermedad COVID-19 en  
pacientes Afiliados a EPS SURA en Antioquia durante el año 2020*

*Carolina Carrasquilla Sossa<sup>1</sup>, Carolina Jaramillo Jaramillo<sup>2</sup>*

- <sup>1.</sup> Bacterióloga, estudiante de maestría en Microbiología, énfasis en Hematología, Universidad de Antioquia, Ayudas Diagnósticas Sura, Docente Institución Universitaria Colegio Mayor de Antioquia.
- <sup>2.</sup> Bacterióloga Esp. MSc en Hematología, Coordinadora Unidad de Genética, Ayudas Diagnósticas Sura, Docente Universidad de Antioquia

**Resumen:**

La infección por SARS-CoV-2 genera la enfermedad COVID-19, afectando la población en general, con mayor severidad de los síntomas y complicaciones en individuos con enfermedades crónicas preexistentes. Los casos con peor pronóstico pueden evolucionar a falla multiorgánica y al Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA). En este estudio se analizaron los Biomarcadores como Ferritina, Dímero D, Deshidrogenasa Láctica, TPTa, Troponina, Fibrinógeno y algunos parámetros del hemograma y su comportamiento y utilidad en la severidad de la infección por SARS-CoV-2. Se realizó un estudio de cohorte transversal, retrospectivo, cuya población objeto de estudio fueron 501 individuos mayores de 18 años con diagnóstico de COVID-19 mediante la detección de SARS CoV-2 por qPCR y por prueba de Antígeno en muestras respiratorias atendidos en EPS Sura durante el año 2020, a quienes se les analizaron variables, tomadas de las historias clínicas. Los criterios de severidad en la infección por SARS-CoV 2 y su relación con los biomarcadores evaluados, demostraron que las variables con asociación a mayor gravedad de la enfermedad por COVID-19 son Recuento de Neutrófilos, Linfocitos, Basófilos, Plaquetas y los marcadores LDH, DD, Ferritina y TPTa. Las evidencias que aporta este estudio son útiles como referencia para las guías colombianas en el manejo de los pacientes con

antecedentes de enfermedad crónica y la infección por COVID-19 desde la atención primaria y así evitar complicaciones posteriores durante el curso de la enfermedad

**Palabras clave:** COVID-19; pandemia; Biomarcadores; tormenta de citocinas; Inmunotrombosis; coagulación intravascular diseminada; linfopenia, Índice Neutrófilo-Linfocito (INL).

## **INTRODUCCIÓN:**

En el mes de diciembre de 2019, se reportó en la ciudad Wuhan de china la aparición de tres cuadros de neumonía atípica de causa desconocida asociados a un mercado de mariscos. Estudios moleculares y filogenéticos revelaron una nueva variedad de coronavirus, similar a un CoV tipo SARS de murciélagos. Dicha especie, denominada inicialmente nCoV19 (novel Coronavirus 2019) fue posteriormente renombrada como SARS-CoV-2 ya que estructuralmente era similar a la especie homónima (1).

El período de incubación del virus se ha calculado entre 3 y 5.1 días, y aproximadamente el 97% de los pacientes tendrán síntomas a los 7 a 11 días, la media de ingreso hospitalario está en 7 días, con un tiempo medio de resolución de 22 y de muerte de 18.5 (1)(2).

### **Aspectos generales de la infección por SARS-CoV-2:**

Los coronavirus (CoV) constituyen un amplio grupo de virus que pertenecen taxonómicamente a la subfamilia *Coronavirinae*, dentro de esta familia se designan bajo el término coronavirus todas las especies pertenecientes a los géneros: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* y *Deltacoronavirus*. Se trata de un virus cuyo genoma está formado por una única cadena de ARN con polaridad positiva y de aproximadamente 30.000 pares de bases, que presentan una capucha metilada en el extremo 5' y una cola poliadenilada (poli-A) en el extremo 3', dándole un gran parecido al ARN mensajero del hospedador (3).

El SARS-CoV-2 se clasifica dentro del género Betacoronavirus junto con el SARS-CoV, que causó una epidemia en China y otros países asiáticos en 2002-2003 y el MERS-CoV que produjo el Síndrome Respiratorio del Oriente Medio, los tres se posicionan como agentes que constituyen una gran amenaza para la salud pública mundial (4). Adicionalmente, se reconocen otros cuatro coronavirus de origen zoonótico, capaces de producir infecciones respiratorias y gastrointestinales leves y moderadas, en pacientes inmunocompetentes, dos de estos son coronavirus humanos (pertenecen al género Alphacoronavirus y dos al género Betacoronavirus (5).

## **Epidemiología**

El 31 de diciembre de 2019, el municipio de Wuhan en la provincia de Hubei, República de China, informó un grupo de casos de neumonía con etiología desconocida. El 9 de enero de 2020, el Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades (China CDC) informó que el agente causal de este brote era el nuevo coronavirus. El 30 de enero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró el brote como una Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional. El 11 de febrero, la OMS nombró a la enfermedad como COVID-19, abreviando así la enfermedad por coronavirus 2019. Y el mismo día, el Comité Internacional de Taxonomía de Virus nombró a este virus como "Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV-2)". El 11 de marzo de 2020, COVID-19 fue declarado una pandemia por la OMS. El 30 de abril de 2020, se reúne nuevamente el Comité de Emergencia del Reglamento Sanitario Internacional y reafirma que este virus ha llevado a una emergencia en salud pública de importancia internacional. Se acepta el Consejo del Comité y emitieron parte a los estados como recomendaciones temporales (6). El número de contagios por el Coronavirus tuvo un aumento significativo durante este año y para el 2021 continuó la emergencia sanitaria a pesar de la

introducción de las vacunas ya que durante este mismo año se reportaron nuevos linajes que correspondían a variantes del SARS Cov-2, en el mes de noviembre del año 2021 la OMS designó la variante B.1.1.529 como variante preocupante y la designó como variante Ómicron. La preocupación por la incidencia de nuevas variantes se centra en la capacidad de transmisibilidad que confieren los cambios genómicos de las mismas, lo que conlleva a un aumento exagerado en los contagios de la enfermedad y por ende un incremento en las tasas de hospitalización que llevan al colapso en los sistemas de salud (7).

Desde la confirmación de los primeros casos de coronavirus hasta noviembre de 2021 se notificaron 260.547.965 casos acumulados confirmados de COVID-19 a nivel global, de los cuales se tuvieron 5.195.833 defunciones. De este registro El 37,1% de los casos y 45,2% de las defunciones globales fueron notificadas por la Región de las Américas, adicionalmente un total de 27 países notificaron 8.686 casos confirmados de Síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes, incluidas 165 defunciones (8).

### **Patogenia:**

#### **Estructura de los Coronavirus tipo SARS**

Estructuralmente los coronavirus son virus esféricos de 100-160 nm de diámetro, su envoltura es una bicapa lipídica, contienen ARN monocatenario (ssRNA) de polaridad positiva, el genoma del virus SARS-CoV-2 codifica 4 proteínas estructurales: la proteína S (espiga), la proteína E (envoltura), la proteína M (membrana) y la proteína N (nucleocápside) (9).

La proteína S forma estructuras que sobresalen de la envoltura del virus, contiene el dominio de unión al receptor de angiotensina ECA -2 el cual se relaciona con las células del huésped, por lo tanto, es la proteína determinante del tropismo del virus, ya que tiene la actividad de fusión de la

membrana viral con la membrana celular y de esta manera permite liberar el genoma viral en el interior de la célula (10).

La patogénesis del virus se da en las siguientes etapas:

*Adsorción:* El virus se une a la célula huésped e introduce su material genético. El virus es específico y únicamente infecta a un determinado tipo de células. En el caso del SARS-CoV2 se une a la proteína ECA-2, que está presente en diversos tejidos del cuerpo humano, particularmente en las vías respiratorias, consideradas la principal vía de entrada a nuestro organismo (11).

*Penetración:* La membrana viral tiene la misma naturaleza que la membrana celular, lo que facilita la fusión de membranas, entrando sólo la cápside. Cuando la proteína S del SARS-CoV-2 se une al receptor de la célula huésped, el virus ingresa a la célula dejando en el exterior la envoltura viral.

*Descapsidación:* Cuando se despega la envoltura, el material genético queda libre en el citoplasma, la célula huésped contiene diferentes enzimas que degradan las proteínas vírales.

*Síntesis y replicación:* El SARS-CoV-2, es un virus ARN y se replica en el citoplasma. En el marco abierto de lectura ORF, los ARN ORF1a y ORF1b están formados por ARN genómico, estos se traducen en proteínas pp1a y pp1ab, respectivamente. Estas proteínas se unen y forman un total de 16 proteínas no estructurales. Algunas forman el complejo de replicación / transcripción (ARN polimerasa dependiente de ARN, RdRp), utilizando el ARN genómico de la cadena (+) como plantilla.

*Ensamblaje:* Este ARN genómico de la cadena (+) producido a través del proceso de replicación se convierte en el genoma de la nueva partícula viral. En esta etapa la célula está llena de copias de ARN viral y de proteínas en el citoplasma. Los ARN subgenómicos producidos a través de la transcripción, se traducen en proteínas estructurales (S, E, M, N) formando la partícula viral.

*Liberación:* Las proteínas S, E y M ingresan al retículo endoplásmico, y la proteína nucleocápside se combina con el ARN genómico de la cadena (+) para convertirse en el complejo de nucleoproteína. Se da la fusión en la partícula viral completa en el compartimento del aparato de Golgi y retículo endoplásmico, y se excretan en la región extracelular a través del aparato de Golgi y la vesícula (12)(13).

### **Fisiopatología del SARS-CoV-2**

La infección por SARS-CoV-2 activa el sistema inmunológico y genera un proceso inflamatorio sistémico llevando a una respuesta excesiva relacionada con mayor lesión pulmonar y peor evolución clínica (12)(14).

Aunque el sistema inmune presente hiperactivación resulta insuficiente para controlar la infección y conduce a una depleción linfocitaria, a la activación de los macrófagos y neutrófilos que en conjunto producen un estadio hiperinflamatorio llamado linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria (SHLH) en la cual se da la denominada tormenta de citoquinas. La inflamación exagerada lleva al daño epitelial, tisular y endotelial teniendo afectación en el principal sitio de invasión viral el cual inicia a nivel pulmonar, generando el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda o Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto (SDRA) descrito como la principal causa de mortalidad por COVID-19 (15-18). este también ha sido observado en otras infecciones como SARS-CoV-1 y la gripe aviar. Dicho síndrome se acompaña de la activación de la coagulación, donde se genera un aumento en la producción de trombina estimulada por el daño endotelial y liberación del factor tisular, aumenta la activación de la fibrina, llevando a la formación de microcoágulos y coágulos en el lecho vascular de los alveolos; este proceso a su vez activa el sistema fibrinolítico para la degradación posterior de los coágulos de fibrina dando lugar a los productos de degradación de la fibrina (PDF), uno de ellos conocido como Dímero D (DD). Estos

fenómenos trombóticos y el daño tisular se asocian a peor pronóstico y el aumento del DD el cual se considera marcador de severidad y mortalidad en la infección COVID-19 (19).

Los cuadros de hiperactivación del sistema de la coagulación y del sistema fibrinolítico consecuentemente llevan a la coagulación intravascular diseminada (CID), cursando con trombocitopenia y con trastornos generalizados de la microcirculación que contribuyen a la situación de falla multiorgánico (13). Se ha observado que, la progresión de la gravedad de la enfermedad va ligada a un aumento gradual del DD. Estos hallazgos dan fuerza a la teoría del desarrollo de una coagulopatía de consumo en infecciones por SARS-CoV-2, y que cuando estas ocurren el pronóstico es desfavorable (12).

El estado de hipercoagulabilidad en los pacientes que cursan con COVID-19 se vincula con la inflamación y la hemostasia, el proceso mediante el cual inicia la denominada Inmunotrombosis se debe a la asociación de la respuesta inmune en las células endoteliales del pulmón, el inicio de esta respuesta inmune acelerada se da luego del contacto con el virus, esta causa la inflamación endotelial. El mecanismo de activación de las vías inflamatorias consiste en la liberación inicial de las biomoléculas asociadas al daño (DAMP) , continuado con la liberación de citoquinas y quimiocinas proinflamatorias que generan activación del complemento y liberación de factor tisular activando la coagulación, también hay activación de los leucocitos y durante esta hay liberación de sustancias específicas por los neutrófilos denominadas NET (trampas extracelulares de neutrófilos) estas contienen proteínas específicas de sus gránulos como la catepsina, mieloperoxidasa, y elastasa, estas proteínas tienen actividad procoagulante ya que activan directamente el factor XII, adicionalmente se unen al factor von willebrand y atraen más cantidad de plaquetas estas proteínas tienen la capacidad de inactivar los anticoagulantes naturales, esto aumenta el daño endotelial, causando apoptosis de células endoteliales por el mecanismo de

piroptosis y este aumento exagerado de proteínas proinflamatorias es lo que desencadena la denominada tormenta de citoquinas que termina con la formación de coágulos a nivel pulmonar que produce eventos trombóticos a nivel sistémico (16)(18)(20).

### **Biomarcadores de importancia en la evaluación de la enfermedad en pacientes COVID19.**

Los biomarcadores son pruebas de laboratorio que permiten identificar mecanismos fisiopatológicos complejos de una forma sencilla, mínimamente invasiva y sin menor riesgo para el paciente; permiten ampliar el análisis y contribuir al conocimiento de cada paciente desde una correcta interpretación por el médico (21). La evaluación rutinaria de los biomarcadores clínicos son una herramienta útil para la prevención de las complicaciones derivadas de la enfermedad por coronavirus, la monitorización de los pacientes con alto riesgo de complicaciones fatales permite disminuir el índice de mortalidad por la enfermedad COVID-19, por esta razón las guías de manejo de las instituciones prestadoras de salud de Colombia, se han acogido a los lineamientos planteados por el Instituto Nacional de Salud (INS) y los pacientes son sometidos a las mediciones de los biomarcadores, en el momento del diagnóstico y en el transcurso de la enfermedad para el correcto seguimiento. La información aportada por los resultados obtenidos de cada biomarcador es relacionada con la sintomatología e inclusive con los antecedentes personales, ya que un paciente con historia de enfermedad crónica que cursa con inflamación y deterioro vascular tendrán un comportamiento diferente si es comparado con un individuo sano y sin ninguna preexistencia. Todo este abordaje permite que el tratamiento sea más efectivo ya que se convierte en una terapia dirigida y personalizada (22). Los propuestos por el Instituto Nacional de Salud en nuestro país, implementados en los hospitales que atienden pacientes con la enfermedad COVID-19 para evaluar la evolución y severidad de la enfermedad son los siguientes:

#### **Dímero D:**

El DD es el principal producto de la degradación de la fibrina por la plasmina y es generado en el paso final de la formación de trombos. Los valores de DD plasmáticos, por lo tanto, son un índice de activación de fibrina en la circulación. Se han demostrado niveles circulantes elevados de DD en condiciones clínicas que pueden cursar con trombosis y fibrinólisis, tales como tromboembolismo venoso agudo, traumatismo, neoplasias, sepsis, eventos coronarios agudos, inclusive en condiciones fisiológicas como el embarazo. En estudios realizados en pacientes con COVID-19 se evidencia el papel importante que tiene esta prueba como marcador de complicaciones de la enfermedad que conllevan a CID por el proceso de activación trombótica (8)(23). Los niveles de DD con un valor dos veces por encima del punto de corte podrían ser predictores de fatalidad en la infección por coronavirus (24). Adicionalmente, por considerarse un producto de degradación del fibrinógeno PDF, es indicador de la formación de microcoágulos pulmonares que no se evidencian en pruebas imagenológicas, comportándose como un predictor de severidad (17).

### **Ferritina:**

La ferritina es considerada reactante de fase aguda, la cual se aumenta en más del 25% de sus niveles basales en procesos inflamatorios. La hiperferretinemia se evidencia en pacientes con condiciones inflamatorias como la sepsis, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO), síndrome de activación de macrófagos, entre otros, en pacientes críticos, se asocia con la gravedad de la enfermedad subyacente. Los niveles demasiado altos de ferritina ( $> 3,000$  ng/mL) se asocian con mayor mortalidad de una manera exponencial. Su asociación con la enfermedad COVID-19 está basada en su mediación en la respuesta inflamatoria, en varios estudios se menciona la importancia de la medición de esta proteína como biomarcador útil en la valoración del pronóstico de la infección (4)(25-27). En

nuestro medio la evaluación de la ferritina toma importancia al ser una prueba que se puede evaluar rutinariamente, si bien las pruebas que dan indicio del estado hiperinflamatorio en los pacientes son las IL, la ferritina puede aportar información relevante con respecto a la inflamación exacerbada que se da en los pacientes que cursan con COVID-19 grave.

### **Fibrinógeno:**

El fibrinógeno es el factor I de la coagulación. Es una glicoproteína fibrosa y adhesiva que está en el plasma en una cantidad aproximada de 200 a 400 mg/dL, es sintetizada en el hígado y tiene como funciones principales dar origen a la fibrina y la interacción con las GP IIb-IIIa y las plaquetas para la agregación plaquetaria (26).

Estudios previos muestran que la disminución de fibrinógeno se evidencia en los pacientes que tienen un cuadro clínico más severo de la enfermedad por COVID-19, a consecuencia del consumo dado por la actividad trombótica desencadenada en la fisiopatología de la enfermedad (8)(20). Esta prueba se evalúa rutinariamente en aquellos pacientes que se encuentran en estado crítico y es un importante indicador de las últimas etapas del proceso de hipercoagulabilidad que desencadena en coagulación intravascular desminada y posterior muerte del paciente.

### **LDH:**

El lactato deshidrogenasa, (LDH) es una enzima que se encuentra prácticamente en todos los tejidos del cuerpo humano. Si bien la LDH es abundante en las células y en los tejidos, los niveles en sangre son, por lo general, bajos. Sin embargo, cuando los tejidos se dañan a causa de una lesión o una enfermedad, se libera LDH al torrente sanguíneo.

En la infección por SARS-CoV-2 se altera rápidamente ya que es un marcador de daño celular y puede mostrar aumentos significativos al comienzo del denominado síndrome de tormenta de citoquinas. Adicionalmente, este marcador se eleva en pacientes con comorbilidades como

Cáncer y obesidad, pero su aumento creciente durante la infección por COVID- 19 podría tener asociación con el inicio del estado hiperinflamatorio (27).

### **TTPa Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada:**

El TTPa es una prueba que se utiliza de rutina en el laboratorio como indicador de deficiencia o inhibición de algún factor de la coagulación, o la presencia de un anticoagulante lúpico, durante algunos cuadros virales puede haber presencia de anticoagulantes lúpicos circulantes de manera transitoria, a su vez esta prueba puede ser inespecífica con respecto a que los estados de hipercoagulabilidad como la Coagulopatía inducida por COVID-19 reflejan su aumento ya cuando están en estadios muy avanzados de la complicación por la enfermedad (28)(25).

### **Troponina I:**

La troponina I cardiaca ha sido un marcador de daño miocárdico y su utilidad ha sido destacada en el diagnóstico y pronóstico de eventos coronarios agudos (29).

Se sugiere que la elevación de la troponina tiene relación con el aumento del DD y los marcadores de hiperinflamación como las IL y la ferritina, ya que los estadios inflamatorios en pacientes con lesiones arterioscleróticas previas sugieren un aumento de riesgo trombótico y de procesos isquémicos siendo así una de las pruebas elegidas como marcador de inicio de falla multiorgánica que cursa con miocarditis en los pacientes con COVID-19 (30).

### **Hemograma y evaluación del extendido de sangre periférica:**

El hemograma es uno de los exámenes de laboratorio solicitado con mayor frecuencia y forma parte del estudio básico requerido para orientación diagnóstica y evaluación de los pacientes se posiciona como la primera prueba de laboratorio en el algoritmo diagnóstico y de evaluación de la severidad de la infección por SARS-CoV-2 (31).

Como se ha mencionado anteriormente, el aumento de citoquinas conduce a la apoptosis de los linfocitos, y la linfopenia podría ser un marcador efectivo y confiable como criterio para definir hospitalización en los pacientes con COVID-19 (31). Aunque en los diferentes estudios realizados sobre el comportamiento del recuento de leucocitos en el hemograma, demuestran una variabilidad ya que puede presentarse leucopenia o leucocitosis, el factor común es la linfopenia convirtiéndose en factor predictor en el curso de la enfermedad, adicionalmente los índices predictores de severidad son de gran utilidad en la evaluación de pacientes que se encuentran en estado crítico comprometidos por cuadros hiperinflamatorios donde la leucopenia es uno de los signos más llamativos (31)(32).

La evaluación del extendido de sangre periférica reportados en algunos estudios concuerdan con que las características morfológicas de los linfocitos en pacientes con COVID-19 son: tamaño intermedio, núcleo redondo excéntrico, con citoplasma mediano a abundante con basófila evidente y algunos con gránulos que van desde finos a toscos que podrían corresponder a linfocitos natural killer, los cuales son los primeros en activarse frente a la infección viral, informándose como linfocitos reactivos y de aspecto plasmocitoide (33-37).

EPS Sura estableció guías de abordaje y seguimiento para pacientes con infección por COVID-19 con la intención de protocolizar el manejo según la severidad de la enfermedad, teniendo en generaron la siguiente clasificación:

Caso 1: paciente con Infección respiratoria aguda (IRA) grave con nexo epidemiológico o contacto estrecho con un enfermo, el cual se hospitaliza, y se valora su estado mediante el análisis de las siguientes pruebas diagnósticas, para la clasificación de la severidad de la enfermedad y los requerimientos hospitalarios, prueba molecular reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real

(qPCR), para el diagnóstico de SARS-CoV-2, adicional se ordenan Rayos X de Tórax y los biomarcadores clínicos tales como Dímero D, PCR, Ferritina, LDH y Hemograma.

Caso 2: persona con caso probable para COVID-19 (paciente con IRA leve con nexo o contacto estrecho, con prueba molecular reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (qPCR), para el diagnóstico de SARS-CoV-2. Según los criterios definidos se debe clasificar según factores de riesgo, teniendo en cuenta la presencia o no de factores de riesgo: trabajador de la salud con contacto estrecho, persona mayor de 60 años, diabetes, HTA, ACV, enfermedad renal, VIH, otras inmunodeficiencias, cáncer, enfermedad autoinmune, uso crónico de corticoides, EPOC, asma, mal nutrición, (obesidad y desnutrición), fumadores. Seguimiento cada 24 horas con indicación de otras ayudas diagnósticas si así lo requiere.

Caso 3. Paciente con caso sospechoso de COVID-19 (Paciente con IRA grave, sin nexo epidemiológico o contacto estrecho con un enfermo), se realiza la prueba molecular para el diagnóstico de SARS-CoV-2 mediante la prueba molecular qPCR, si es positiva se hospitaliza de forma institucional o domiciliaria y se aplican los protocolos. Si la prueba es negativa y existe una alta sospecha de enfermedad COVID-19 se repite la prueba molecular a las 48 a 72 horas (si ha pasado menos de 7 días del inicio de los síntomas) o realizar IgM/IgG a partir del día 8 del inicio de los síntomas. Además, si la prueba es negativa valorar el caso con: Rayos X de Tórax y con los biomarcadores clínicos Dímero D, PCR, Ferritina, LDH, Hemograma.

Teniendo en cuenta el abordaje implementado en EPS Sura, el propósito de este estudio es evaluar y analizar el comportamiento y la utilidad de biomarcadores clínicos asociados a la severidad de la infección por SARS-CoV-2, ya que estudios previos demuestran que son herramientas importantes para el manejo hospitalario de los pacientes enfermos por COVID-19 (38).

Adicional, se pretende demostrar que la monitorización rutinaria de los denominados biomarcadores clínicos son pruebas de laboratorio útiles para establecer una estrategia terapéutica precisa y prevenir la progresión de la enfermedad, hasta la muerte (32).

### **OBJETIVO GENERAL:**

Analizar el comportamiento de biomarcadores clínicos en la severidad de la enfermedad COVID-19 ocasionada por SARS-CoV-2 en una población colombiana en el año 2020.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

1. Describir las variables demográficas y clínicas de los pacientes con diagnóstico positivo de COVID-19, atendidos en EPS SURA en la regional Antioquia en el año 2020.
2. Determinar los valores de biomarcadores clínicos en sangre de los pacientes COVID-19 positivos, atendidos en EPS SURA en la regional Antioquia en el año 2020.
3. Identificar la asociación entre el comportamiento de los criterios de severidad de la infección por SARS-CoV-2 con relación al análisis de los biomarcadores clínicos.

### **METODOLOGÍA:**

Este estudio se realizó bajo el enfoque cuantitativo.

#### ***Tipo de estudio.***

Observacional descriptivo transversal retrospectivo.

#### ***Población***

**Población de estudio:** pacientes de EPS Sura con diagnóstico de COVID19 mediante la detección de SARS Cov-2 por qPCR en muestras respiratorias, atendidos durante el año 2020.

***Criterios de inclusión y exclusión.***

**Inclusión:** Pacientes con edad igual o mayor a 18 años, tener diagnóstico de COVID19 confirmado por qPCR y por prueba de antígeno en muestras respiratorias, haber sido atendidos bajo la aseguradora EPS Sura en el año 2020.

**Exclusión:** Pacientes cuenten con una historia clínica en EPS Sura.

***Diseño muestral***

**Muestreo:** No probabilístico. A conveniencia.

**Muestra:** 501 individuos mayores de 18 años con diagnóstico de COVID-19 mediante la detección de SARS CoV-2 por qPCR y por prueba de Antígeno para la detección de SARS CoV-2 en muestras respiratorias atendidos en EPS Sura durante el año 2020, a quienes se les analizaron variables, tomadas de las historias clínicas. Se toman resultados de biomarcadores ordenados como ayuda diagnóstica durante la atención en la IPS según el caso.

**Consentimiento informado:**

La intervención para la recolección de la información será mediante los datos consignados en la historia clínica, por tal motivo no se requiere de consentimiento informado ni de ninguna autorización por parte del paciente.

**Plan de análisis:**

Se definieron las siguientes variables como objeto de este estudio, con previa aprobación por el comité de ética de Sura en el acta número 44 ordinaria 7 de Dic de 2020:

1. Variables sociodemográficas: Edad, Sexo, Enfermedades de base (hipertensión, diabetes, dislipidemia, cáncer, obesidad, enfermedad crónica).
2. Pruebas de laboratorio (Biomarcadores clínicos) y tecnología: Dímero D (DD) evaluado por Inmunoturbidimetría en equipo Fineware, Ferritina evaluada por electroquimioluminiscencia en equipo Cobas C 8000, Fibrinógeno evaluado por coagulometría en equipo Sysmex CA600, Tiempo Parcial de Tromboplastina Activada (TPTa) evaluado por coagulometría en equipo Sysmex 2500 y CA600, Deshidrogenasa Láctica (LDH) evaluada por Análisis por Radiación UV en equipo Cobas C 8000, Hemoleucograma evaluado por dispersión óptica e impedancia eléctrica en equipo Sysmex XN 1000 y Abbott cell-dya Ruby, y Troponina I evaluado por Inmunoturbidimetría en equipo fineware, (38).
3. Variables clínicas obtenidas de historia clínica de los pacientes atendidos de EPS Sura: hospitalización durante la enfermedad (salud en casa, UCRI “Unidad de cuidado respiratorio intermedio”, y en otras instituciones), requerimiento de soporte de oxígeno, consumo de medicamentos que se agruparon según las guías clínicas de EPS Sura (Enoxaparina, dexametasona, acetaminofén, antibióticos) y clasificación OMS, como **COVID-19 leve**: pacientes que no presentan evidencia de neumonía o hipoxia, **moderado**: pacientes con signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, respiración rápida) sin signos de neumonía grave, incluida una  $SpO_2 \geq 90\%$  al aire ambiente, y **grave**: pacientes con Signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, respiración rápida) más 1 de los siguientes: Frecuencia respiratoria superior a 30 respiraciones por minuto. - Dificultad respiratoria grave. -  $SpO_2 < 90\%$  al aire ambiente.(39)

La información aportada por los resultados obtenidos de cada biomarcador es relacionada con las variables mencionadas (40-43), entendiendo que un paciente con enfermedades de base como Hipertensión arterial, Diabetes, Cáncer, dislipidemia y enfermedades crónicas, podría tener un mayor riesgo de presentar inflamación y deterioro vascular.

El análisis de la información se realizó en el programa estadístico en IBM SPSS Statistics 25. (licencia institucional). Se realizó un análisis descriptivo para las variables cuantitativas, se hizo verificación de normalidad utilizando la prueba de Shapiro Wilk. Según lo cual se definen las medidas de tendencia central a presentar (Mediana y media), medidas de posición (cuartiles, deciles, percentiles) y sus respectivas medidas de dispersión (desviación estándar, rango intercuartílico). Mientras que para las variables cualitativas se establecieron las frecuencias absolutas y relativas. Se realizó un análisis bivariado para cada una de las variables independientes, el cual se realizó con la prueba de Kruskal Wallis y para el análisis multivariado se realizó prueba de U de Mann Whitney y se realizó análisis de Comparación entre las características demográficas y clínicas en pacientes con COVID-19 leve y con COVID-19 moderado-grave y entre los paraclínicos en pacientes con COVID-19 leve y con COVID-19 moderado-grave, mediante la prueba de Chi-Cuadrado.

### **Descripción de los riesgos potenciales**

Según las categorías dictadas en la Resolución 8430 de 1993 establecidas por el Ministerio de la Protección Social, los riesgos para la realización de la investigación son mínimos, no generarán incapacidades temporales o permanentes a los individuos y en la realización de este estudio no se incurrirá en ningún otro tipo de riesgo (psicológico, legal, social, entre otros). Se respetarán las recomendaciones para investigación biomédica de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial de 1964.

Con base en el artículo 11 de dicha resolución, este estudio es una investigación DE MINIMO RIESGO.

Teniendo en cuenta la declaración de la La Red de América Latina y el Caribe de CNB-UNESCO sobre la ética de las investigaciones biomédicas por Covid -19, publicada el 26 de marzo del año en curso, esta investigación durante la pandemia tiene como fin promover acciones que mejoren la sobrevivencia de los pacientes con herramientas diagnósticas oportunas, es por ello que no representa ningún riesgo para los pacientes como los antes mencionados.

## RESULTADOS:

Se analizaron las historias clínicas de 501 pacientes de los cuales 51,1% correspondieron a sexo femenino y 48,9% masculino, según el grupo etario fueron: 57,3% adultos (27 - 59 años) 34,7 % personas mayores (> 60 años) y 8% personas Jóvenes (18-26 años). Del total de pacientes 37,3% fueron hospitalizados y 27% tuvo requerimiento de Oxígeno, para la evaluación de la gravedad según la OMS, 60,9 % de los pacientes presentaron infección leve, 29,3% grave y 9,8% moderado (Tabla 1).

**Tabla 1.** Características demográficas y clínicas del grupo de estudio

		<b>n</b>	<b>%</b>
Sexo	Femenino	256	51,1
	Masculino	245	48,9
Grupo etario *	Joven	40	8,0
	Adulto	287	57,3
	Persona mayor	174	34,7
Medicamentos	No	283	56,5
	Sí	218	43,5
Hospitalizado	No	314	62,7
	Sí	187	37,3
Hospitalizada salud en casa	No	403	80,4

	Sí	98	19,6
Hospitalizado UCRI *	No	486	97,0
	Sí	15	3,0
Hospitalizado otra institución	No	424	84,6
	Sí	77	15,4
Oxígeno	No	363	72,5
	Sí	138	27,5
Criterio gravedad OMS *	Leve	305	60,9
	Moderado	49	9,8
	Grave	147	29,3

\*Grupo etáreo: Personas Jóvenes (18-26 años), Adultos (27 - 59 años), Personas mayores (> 60 años)

\*UCRI: Unidad de cuidado intermedio respiratorio

\*OMS: Organización mundial de la salud

Se observa que el 50% de los pacientes obtuvieron resultados de DD de 500 mg/dl con un rango intercuartílico de 300-939 y resultados de ferritina de 457 con un rango intercuartílico de 176-969, lo que representa un aumento de este biomarcador en el grupo de estudio. (**Tabla 2**)

**Tabla 2. Resultados de los paraclínicos en el grupo de estudio**

	IBR			Media±DS	Me	RIQ
	Hombre	Mujer	Unidad			
ADE	11,5-15,1	11,5-15,1	%	13,7±1,8	13,2*	12,7-14,2
Basófilos	0-200	0-200	mm3	35,22±25,45	30*	20-50
Eosinófilos	0-700	0-700	mm3	122±246	60*	23-140
HTO	40-54	36-48	%	40,1±5,8	40,6*	37-44,1
HB	13,5-18	12,9-16,0	g/dl	13,66±2,11	13,8*	12,4-15
Linfocitos	900-5000	900-5000	mm3	1771,43±942,06	1680*	1110-2290
Monocitos	100-1000	100-1000	mm3	689,15±424,02	650*	370-930
Neutrófilos	1800-7700	1800-7700	mm3	7673,34±4494,45	10560*	1110-10800
Eritrocitos	4,6-6,2	4,4-5,4	mm3	4,60±0,70	4,67*	4,17-5,07
Leucocitos	4500-11000	4500-11000	mm3	10362±5014	12610*	4390-14000
Plaquetas	150-450	150-450	mm3	285409±126134	276000*	213000-346000
LDH	120-300	120-300	U/L	297,09±152,16	264*	202-355
DD	< 500	< 500	ng/mL	1080,69±2124,19	500*	300-939
Ferritina	21.81 - 274.66	4.63-204	ng/mL	797,90±1174,90	457*	176-969

Fibrinógeno	180-350	180-350	mg/dl	327,85±118,89 **	334	256-399
TPTa	24,6-31,2	24,6-31,2	seg	28,38±3,41	28,2*	26,4-30,20
Troponina	<0.05	<0.05	ng/dl	0,06±0,04	0,04*	0,03-0,06

\* mediana con su respectivo rango intercuartílico; \*\*media con su respectiva desviación estándar.

Se realizó un subanálisis con el Índice Neutrófilo Linfocito (INL), herramienta que ha sido utilizada en unidades de cuidado crítico como marcador de inflamación subclínica en pacientes oncológicos, con enfermedad cardiovascular e infecciones, su utilización como indicador pronóstico en los pacientes COVID-19, los hallazgos más relevantes fueron los obtenidos con los pacientes hospitalizados en UCRI con un promedio de INL  $11.4 \pm 7.76$ , en Salud en casa el 50% presentaron un valor promedio de 6.08 con un rango intercuartílico de (2.96-8.78). En cuanto a los diferentes grupos de severidad, el comportamiento de INL es el siguiente: pacientes con COVID 19 fue de 3.9 con un rango intercuartílico de (0,886-5,9), para COVID-19 moderado el INL fue de 4,47 con un rango intercuartílico de (0,803-7,49), y para COVID-19 Grave el INL fue de 6,79 con un rango intercuartílico de (3,02-10). (tabla 3, tabla 4 y figura 1)

**Tabla 3. Relación neutrófilo linfocito en el grupo de pacientes hospitalizados y con requerimiento de oxígeno**

<b>Relación Neutrófilo /Linfocito en grupo de estudio</b>		
	<b>n (%)</b>	<b>INL</b>
Hospitalizado	188 (37,5)	6,39 (2,39-9,61) *
Hospitalizado Salud en casa	98 (19,6)	6,08 (2,96-8,78) *
Hospitalizado UCRI	15 (3)	11,4 ( $\pm 7,76$ ) **
Hospitalizado en Otra Institución	77 (15,4)	6,47 (2,06-9,61) *
Requerimiento de oxígeno	138 (27,5)	7,07 (3,13-10,8) *

\* Mediana con su respectivo rango intercuartílico; \*\*Media con su respectiva desviación estándar

**Tabla 4. Relación neutrófilo linfocito en grupo de estudio según clasificación OMS**

Relación neutrófilo /Linfocito en grupo de estudio		
	n (%)	INL*
Leve	305 (60,9)	3,9 (0,886-5,9)
Moderado	49 (9,8)	4,47 (0,803-7,49)
Grave	147 (29,3)	6,79 (3,02-10)

*\*Mediana con su respectivo rango intercuartílico*

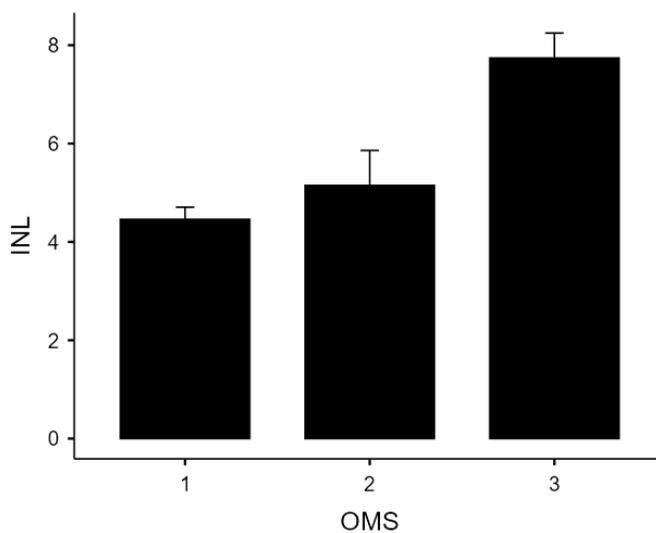


Figura 1. Relación neutrófilo linfocito en grupo de estudio según clasificación OMS.

En la relación entre la clasificación de gravedad según la OMS y las variables clínicas y demográficas, se encontró asociaciones estadísticamente significativas en todos los grupos excepto en los pacientes con obesidad. **(Tabla 5).**

**Tabla 5. Relación entre la gravedad del COVID-19 según OMS y variables clínicas y demográficas**

Criterio gravedad OMS								
		Leve		Moderado		Grave		Valor p Chi- cuadrado
		n	%	n	%	n	%	
Grupo etario	Joven	33	82,5	2	5,0	5	12,5	<b>&lt;0,001</b>
	Adulto	207	72,1	22	7,7	58	20,2	
	Persona mayor	65	37,4	25	14,4	84	48,3	
Sexo	Femenino	175	68,4	20	7,8	61	23,8	<b>0,002</b>
	Masculino	130	53,1	29	11,8	86	35,1	
Comorbilidades	Sí	128	46,2	37	13,4	112	40,4	<b>&lt;0,001</b>
	No	171	81,8	10	4,8	28	13,4	
Obesidad	No	293	62,1	44	9,3	135	28,6	0,211
	Sí	6	42,9	3	21,4	5	35,7	
Crónico	No	243	65,7	27	7,3	100	27,0	<b>&lt;0,001</b>
	Sí	56	48,3	20	17,2	40	34,5	
Cáncer	No	285	62,8	45	9,9	124	27,3	<b>0,023</b>
	Sí	14	43,8	2	6,3	16	50,0	
Hipertensión	No	245	65,2	32	8,5	99	26,3	<b>0,009</b>
	Sí	54	49,1	15	13,6	41	37,3	
Diabetes	No	268	64,3	37	8,9	112	26,9	<b>0,009</b>
	Sí	31	44,9	10	14,5	28	40,6	
Medicamentos	No	277	97,9	2	0,7	4	1,4	<b>&lt;0,001</b>
	Sí	28	12,8	47	21,6	143	65,6	

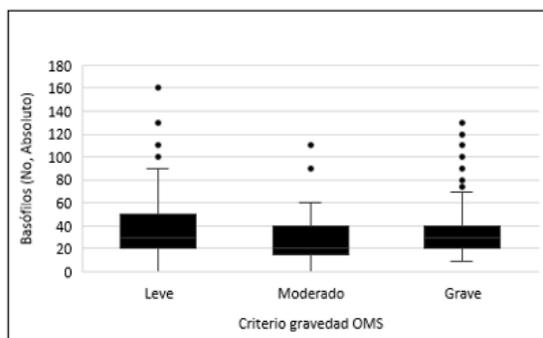
En la relación entre la clasificación de gravedad según la OMS y los resultados de los Biomarcadores, se encontró que las variables con asociación a la gravedad de la enfermedad por COVID-19 son: Recuento de Neutrófilos, Recuento de Linfocitos, Recuento de Basófilos, Recuento de Plaquetas y los marcadores LDH, DD, Ferritina y TPTa (Tabla 6). Los valores de los

Basófilos, el Recuento de Plaquetas y los niveles de TPTa en las 3 categorías se distribuyeron de una manera similar; con respecto al valor de los Linfocitos en las 3 categorías tuvo una distribución similar, sin embargo, se puede observar que en los pacientes categorizados como grave tienen un valor absoluto de linfocitos menor con respecto al de los otros dos grupos, para los neutrófilos el valor en los pacientes categorizados como grave muestra niveles que confirman la neutrofilia en este grupo de pacientes y para las categorías restantes tuvo una distribución muy similar, La LDH en las tres categorías tuvo una distribución similar, sin embargo, el comportamiento de este valor en el grupo leve fue menor, con respecto al de los grupos de moderado y grave con valores más altos, y un comportamiento similar en estos dos grupos, La distribución del DD y la Ferritina en los 3 grupos va en aumento siendo menor en el grupo leve y mayor en el grupo grave. (figura 2, A-2H).

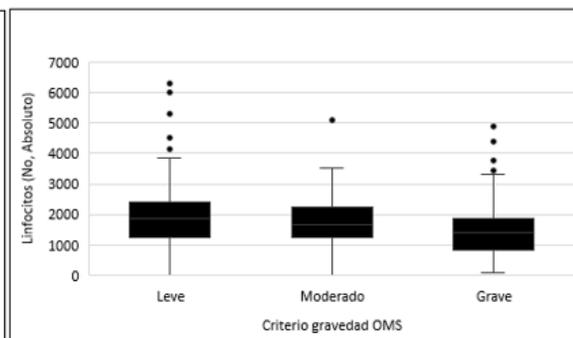
**Tabla 6. Relación entre la gravedad del COVID-19 y Biomarcadores en el grupo de estudio**

Criterio gravedad según OMS							
	Leve		Moderado		Grave		Valor p H de Kruskal Wallis
	Me	RIQ	Me	RIQ	Me	RIQ	
ADE	13,2	12,6-14,2	13	12,7-13,4	13,4	12,8-14,6	0,053
Basófilos	30	20-50	20	20,0-40,0	30	20-40	<b>0,040</b>
Eosinófilos	70	30-140	45	10,0-105,0	50	20-140	0,206
HTO	40,6	36,8-44,5	41,1	38,9-43,5	39,9	36,6-43,4	0,315
HB	13,7	12,4-15,1	14,1	13,2-14,9	13,8	12,4-15	0,231
Linfocitos	1850	1250-2380	1640	1250,0-2230	1390	838-1870	<b>&lt;0,001</b>
Monocitos	660	360-910	650	390,0-970	640	408-960	0,712
Neutrófilos	10520	1090-10770	10590	1100-10720	10670	10020-10880	<b>&lt;0,001</b>
Eritrocitos	4,6	4,1-5,1	4,8	4,4-5,1	4,7	4,2-5	0,163
Leucocitos	12,7	3,78-14,13	12,62	3,73-14,2	12,57	10,13-13,62	0,900

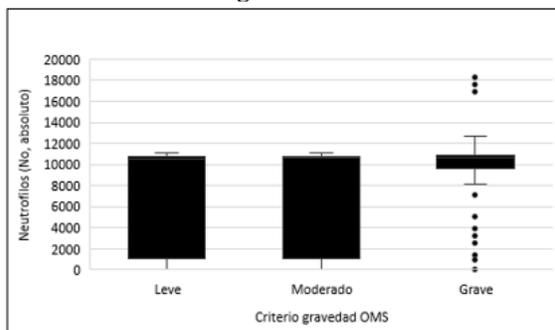
Plaquetas	276	221-334	325	259-408	265	200-380	<b>0,006</b>
LDH	226	178-309	278	214-386	290	214-375	<b>&lt;0,001</b>
DD	400	223-699	492	300-826	636	400-1400	<b>&lt;0,001</b>
Ferritina	282,5	137-731	495	241,0-800	769	273-1379	<b>&lt;0,001</b>
Fibrinógeno	295,5	226-352	.	.	347	295-500	0,053
TPTa	27,9	26,2-29,6	26,5	23,2-27,3	28,6	26,5-30,8	<b>0,045</b>
Troponina	0,1	0,0-0,1	0,1	0,0-0,1	0,0	0,0-0,1	0,451



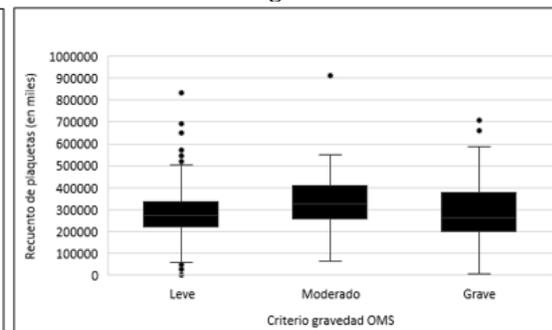
**Figura 2A**



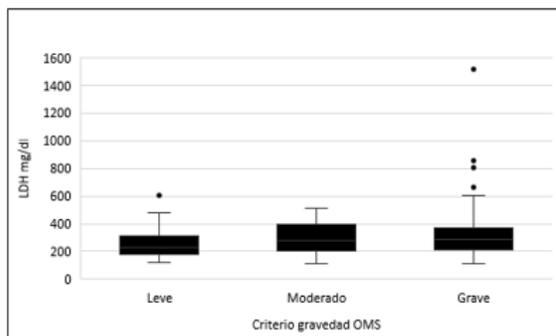
**Figura 2B**



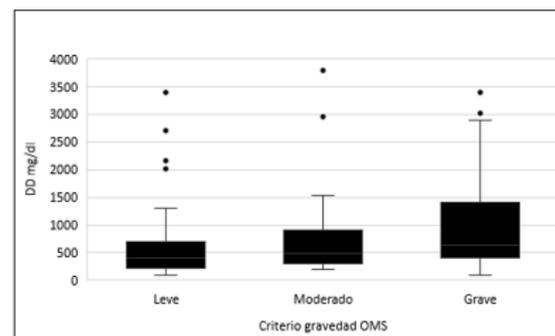
**Figura 2C**



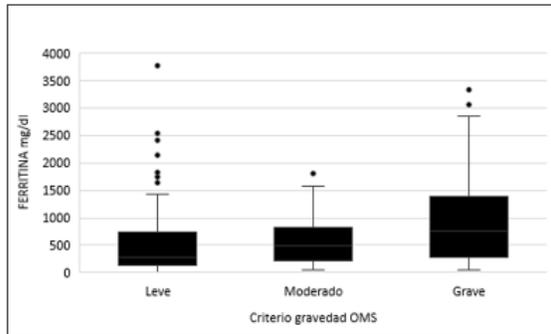
**Figura 2D**



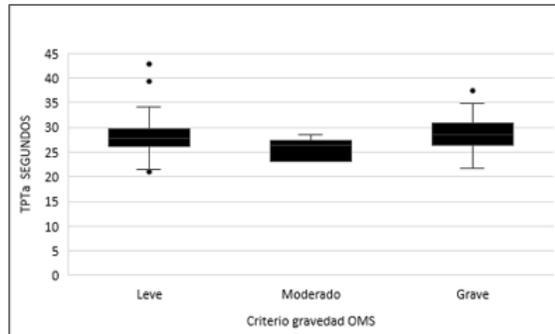
**Figura 2E**



**Figura 2F**



**Figura 2G**



**Figura 2H**

Figura 2. Relación entre la clasificación de gravedad según la OMS y los Biomarcadores con asociación a la enfermedad; 2A. Relación entre Criterio de gravedad según OMS y Recuento de basófilos; 2B. Relación entre Criterio de gravedad según OMS y Recuento de linfocitos; 2C. Relación entre Criterio de gravedad según OMS y Recuento de neutrófilos; 2D. Relación entre Criterio de gravedad según OMS y Recuento de plaquetas con la variable severidad OMS; 2E Relación entre Criterio de gravedad según OMS y LDH; 2F. Relación entre Criterio de gravedad según OMS y DD; 2G Relación entre Criterio de gravedad según OMS y Ferritina; 2H. Relación entre Criterio de gravedad según OMS y TPTa

Se incluye un gráfico de barras en el que se evidencia el aumento de la ferritina en cuanto a la severidad de la enfermedad COVID -19 (**figura 3**)

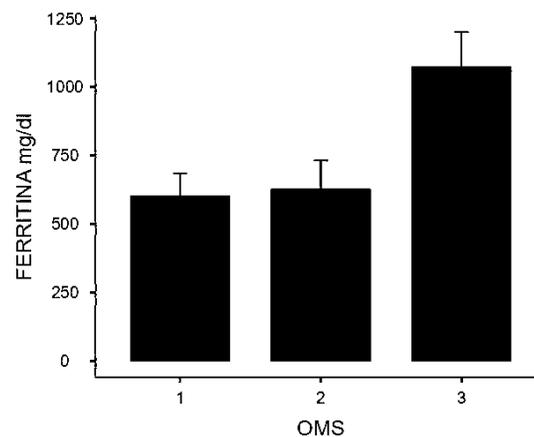


Figura 3. Relación entre la clasificación de gravedad según la OMS y la ferritina.

En la relación entre la variable clínica hospitalización por COVID-19 y los biomarcadores evaluados, se encontró asociación estadísticamente significativa en el recuento de linfocitos y neutrófilos y en los marcadores DD, LDH y Ferritina. (**Tabla 7**)

**Tabla 7. Relación entre la hospitalización por COVID-19 y los Biomarcadores clínicos en el grupo de estudio**

Hospitalización por COVID-19					
	No		Sí		Valor p U de Mann Whitney
	Me	RIQ	Me	RIQ	
ADE	13,2	12,6-14,2	13,3	12,7-14,4	0,279
Basófilos	30	20-50	30	20-40	0,061
Eosinófilos	65	29-140	50	20-135	0,287
HTO	40,5	36,8-44,3	40,7	37,7-43,8	0,794
HB	13,7	12,4-15	13,9	12,6-15,1	0,317
Linfocitos	1845	1250-2350	1440	940-2090	< <b>0,001</b>
Monocitos	650	360-910	660	410-970	0,219
Neutrófilos	10520	1090-10770	10650	8100-10860	< <b>0,001</b>
Eritrocitos	4,6	4,1-5,1	4,7	4,3-5,1	0,368
Leucocitos	12655	3,7-14,13	12,6	9,4-13,8	0,505
Plaquetas	276,0	221,0-334,0	278,0	210,0-385,0	0,232
LDH	227	185,5-308,7	290	213-380	< <b>0,001</b>
DD	414,5	252-776	578	336,5-1131,5	<b>0,007</b>
Ferritina	279	139-731	643	273-1241	< <b>0,001</b>
Fibrinógeno	302	229-347	362,5	295-500	0,076
TPTa	27,9	26,3-29,8	28,5	26,4-30,8	0,313
Troponina	0,1	0,0-0,1	0,0	0,0-0,1	0,418

En la relación entre hospitalización por salud en casa por COVID-19 en el grupo de estudio y los resultados de los Biomarcadores evaluados, se encontró asociación estadísticamente significativa con el valor de Hemoglobina, recuento de neutrófilos, recuento de eritrocitos, recuento de plaquetas, y valor de Ferritina, (**Tabla 8**)

**Tabla 8. Relación entre la hospitalización en casa por COVID-19 y los Biomarcadores en el grupo de estudio**

<b>Hospitalización Salud en casa</b>					
	<b>No</b>		<b>Sí</b>		<b>Valor p U de Mann Whitney</b>
	<b>Me</b>	<b>RIQ</b>	<b>Me</b>	<b>RIQ</b>	
ADE	13,2	12,6-14,3	13,3	12,7-13,9	0,986
Basófilos	30	20-50	30	20-40	0,725
Eosinófilos	60	26-140	50	20-130	0,483
HTO	40,2	36,7-44,1	41	38,6-44,0	0,168
HB	13,7	12,3-15	14,1	13,3-15,2	<b>0,019</b>
Linfocitos	1740	1110-2290	1505	1110-2270	0,353
Monocitos	640	360-910	675	460-990	0,057
Neutrófilos	10530	1100-10790	10650	10030-10910	<b>0,009</b>
Eritrocitos	4,7	4,1-5,1	4,8	4,5-5,2	<b>0,012</b>
Leucocitos	12560	3,81-13,90	12,88	11,59-14,22	0,124
Plaquetas	267	207,0-330,0	318,5	262,0-408,0	<b>&lt;0,001</b>
LDH	262,5	201-355	277	207-346	0,983
DD	525,5	300-1031	440	300-804	0,204
Ferritina	395	157-982	562	272-940	<b>0,044</b>
Fibrinógeno	342	256-399	301	295-307	0,547
TPTa	28,2	26,4-30,2	27,2	25,9-30,8	0,662
Troponina	0	0,0-0,1	0	0,0-0,1	0,622

En la relación entre hospitalización en UCRI por COVID-19 en el grupo de estudio con los resultados de los biomarcadores evaluados, se encontró asociación estadísticamente significativa con el recuento de linfocitos y LDH. **(Tabla 9).**

**Tabla 9. Relación entre la hospitalización en UCRI por COVID-19 y los Biomarcadores en el grupo de estudio.**

<b>Hospitalización UCRI</b>					
	<b>No</b>		<b>Sí</b>		<b>Valor p U de Mann Whitney</b>
	<b>Me</b>	<b>RIQ</b>	<b>Me</b>	<b>RIQ</b>	
ADE	13,2	12,7-14,2	13,4	12,8-14,6	0,87
Basófilos	30	20-50	20	20-30	0,437
Eosinófilos	60	26-140	35	oct-70	0,287
HTO	40,5	37-44,1	41,5	38,2-43,4	0,644
HB	13,8	12,4-15	14,5	12,6-15,2	0,308
Linfocitos	1700	1120-2290	1330	560-1750	<b>0,032</b>
Monocitos	650	375-924	720	330-1060	0,548
Neutrófilos	10560	1100-10800	10570	10540-10730	0,315
Eritrocitos	4,7	4,2-5,1	4,8	4,4-5,0	0,974
Leucocitos	12,6	4,11-14,0	12,57	117,1-13,540	0,747
Plaquetas	277,5	213,0-345,0	259	212,0-420,0	0,835
LDH	258,5	200-348	368	335-413	<b>0,007</b>
DD	500	300-939	500	400-800	0,806
Ferritina	445,3	173-966	911,8	395-1164	0,172
TPTa	27,9	26,2-30,1	29,5	28,5-31,3	0,131
Troponina	0,1	0,0-0,1	0	0,0-0,0	0,212

En la relación entre hospitalización en otra institución por COVID-19 en el grupo de estudio con los resultados de los Biomarcadores evaluados, se encontró asociación estadísticamente significativa con las pruebas: recuento de basófilos, recuento de linfocitos, hematocrito, recuento de plaquetas, y el DD, LDH, Ferritina y fibrinógeno. (**Tabla 10**).

**Tabla 10. Relación entre la hospitalización en otra institución y los Biomarcadores en el grupo de estudio.**

<b>Hospitalización en otra institución</b>					
	<b>No</b>		<b>Sí</b>		<b>Valor p U de Mann Whitney</b>
	<b>Me</b>	<b>RIQ</b>	<b>Me</b>	<b>RIQ</b>	
ADE	13,2	12,7-14,1	13,4	12,8-14,9	0,088

Basófilos	30	20-50	20	19-40	<b>0,027</b>
Eosinófilos	60	26-130	55	20-160	0,655
HTO	40,8	37,3-44,2	39,2	35,7-42,9	<b>0,028</b>
HB	13,9	12,50-15,10	13,5	12-14,80	0,075
Linfocitos	1760	1185-2345	1260	788-1850	<b>&lt;0,001</b>
Monocitos	655	380-930	600	350-880	0,438
Neutrófilos	10558	1100-10790	10670	3250-10820	0,078
Eritrocitos	4,68	4,18-5,08	4,65	4,05-4,93	0,119
Leucocitos	12720	4105-14140	12390	5530-13340	0,247
Plaquetas	284000	225500-349500	221000	176900-284000	<b>&lt;0,001</b>
LDH	248	194,0-334,0	300,5	215,0-388,0	<b>0,012</b>
DD	440	278,0-776,0	837,5	464-1510,50	<b>&lt;0,001</b>
Ferritina	395,5	167,0-859,0	794,5	271-1604	<b>&lt;0,001</b>
Fibrinógeno	298,5	229,0-334,0	381	342-500	<b>0,025</b>
TPTa	28,15	26,4-30,1	28,2	26,30-30,60	0,687
Troponina	0,05	0,03-0,08	0,03	0,03-0,06	0,664

En la relación entre requerimiento de soporte con Oxígeno por COVID-19 en el grupo de estudio con los resultados de los Biomarcadores evaluados, se encontró asociación estadísticamente significativa con las pruebas, recuento de linfocitos, recuento de neutrófilos, DD, Ferritina y LDH.

(Tabla 11)

**Tabla 11. Relación entre el requerimiento de oxígeno por COVID-19 y los biomarcadores en el grupo de estudio**

<b>Requerimiento de oxígeno</b>					
	<b>No</b>		<b>Sí</b>		<b>Valor p U de Mann Whitney</b>
	<b>Me</b>	<b>RIQ</b>	<b>Me</b>	<b>RIQ</b>	
ADE	13,2	12,6-14,1	13,4	12,8-14,5	0,095
Basófilos	30	20-50	28,5	20-40	0,053
Eosinófilos	60	26-140	50	20-130	0,259
HTO	40,6	37,0-44,3	40,2	37,1-43,4	0,398
HB	13,8	12,4-15,0	13,8	12,4-15,1	0,836
Linfocitos	1830	1244-2350	1390	850-1840	<b>0,001</b>
Monocitos	660	360-924	620	409-969,5	0,601
Neutrófilos	10520	1090-10770	10670	10030-10875	<b>&lt;0,001</b>
Eritrocitos	4,7	4,1-5,1	4,7	4,3-5,0	0,884

Leucocitos	12,7	37,3-14,2	12,57	11,05-13,53	0,796
Plaquetas	280	223,0-339,0	267	204,0-381,0	0,782
LDH	240	185,0-334,0	289	214,5-370,5	<b>0,003</b>
DD	452,5	264,0-790,0	600	383,0-1203,0	<b>0,006</b>
Ferritina	326	142,0-786,0	754	274,0-1379,0	<b>&lt;0,001</b>
Fibrinógeno	314	229,0-399,0	344	307,0-399,0	0,395
TPTa	27,9	26,4-29,6	28,6	26,3-30,8	0,162
Troponina	0,1	0,0-0,1	0	0,0-0,1	0,287

La comparación de los biomarcadores con los grupos de pacientes con COVID-19 leve y moderado-grave presentaron diferencias estadísticamente significativas en las pruebas de recuento de basófilos, linfocitos y neutrófilos y en los marcadores LDH, DD y ferritina. (**Tabla 12**)

**Tabla 12. Comparación entre los biomarcadores en pacientes con COVID-19 leve y con COVID-19 moderado-grave**

	Clasificación OMS						Prueba U de Mann Whitney
	Leve			Moderado-grave			
	Me	RIQ		Me	RIQ		
ADE	13,2	12,6	14,2	13,3	12,7	14,4	0,452
Basófilos	30	20	50	30	20	40	<b>0,014</b>
Eosinófilos	70	30	140	50	20	130	0,105
HTO	40,6	36,8	44,5	40,6	37,5	43,5	0,53
HB	13,7	12,4	15,1	13,9	12,65	15	0,423
Linfocitos	1850	1250	2380	1445	950	2075	<b>&lt;0,001</b>
Monocitos	660	360	910	645	400	970	0,41
Neutrófilos	10520	1090	10770	10650	7150	10860	<b>&lt;0,001</b>
Eritrocitos	4,6	4,13	5,06	4,72	4,28	5,07	0,46
Leucocitos	12740	3780	14130	12590	7940	13835	0,658
Plaquetas	276000	221000	334000	279500	210000	382500	0,246
LDH	226	178	309	289	214	379	<b>&lt;0,001</b>
DD	400	223	699	600	342	1177	<b>&lt;0,001</b>
Ferritina	282,5	137	731	618	271	1221	<b>&lt;0,001</b>
Fibrinógeno	295,5	226	352	347	295	500	0,053

TPTa	27,9	26,2	29,6	28,3	26,45	30,65	0,435
Troponina	0,05	0,03	0,08	0,03	0,03	0,06	0,254

1: Categoría de referencia

Se realizó un modelo de comparación para análisis multivariado tomado como variable a comparar la gravedad según OMS para pacientes con COVID-19 leve y con COVID-19 moderado-grave. Se observó que según el grupo etario que las personas mayores tienen mayor posibilidad de pertenecer al grupo de COVID-19 Moderado-Grave **7.9 veces** con respecto a los Jóvenes con una diferencia estadísticamente significativa, con respecto al sexo se observa que los hombres tienen una posibilidad de estar en el grupo de COVID-19 leve **1.91 veces** lo observado en las mujeres con una diferencia estadísticamente significativa, se observa que tener comorbilidades hace que los pacientes se clasifiquen con mayor frecuencia en el grupo de COVID-19 moderado-grave **5.24 veces** más que los que no tienen comorbilidades con una diferencia estadísticamente significativa. De los cuales los pacientes con enfermedad crónica **2,5**, cáncer **2,17**, hipertensión **1,94**, diabetes **2,2** veces fueron clasificados en el grupo de COVID-19 moderado -grave con respecto a los que no tenían estos antecedentes con una diferencia estadísticamente significativa, también Se observó que los pacientes con trombo profilaxis estaban en la categoría de COVID-19 moderado/grave con mayor frecuencia, con una diferencia significativa con respecto a los que no estaban recibiendo medicamentos. (**Tabla 13**)

**Tabla 13. Comparación entre las características demográficas y clínicas en pacientes con COVID-19 leve y con COVID-19 moderado-grave**

		Clasificación OMS				OR (IC 95%)	Valor p Chi-cuadrado
		Leve		Moderado-grave			
		n	%	n	%		
Grupo etario	Joven	33	82,5	7	17,5	1	<0,001
	Adulto	207	72,1	80	27,9	1,82 (0,77-4,29)	
	Persona mayor	65	37,4	109	62,6	<b>7,90 (3,31-18,90)</b>	
Sexo	Femenino	175	68,4	81	31,6	1	<0,001
	Masculino	130	53,1	115	46,9	<b>1,91 (1,33-2,75)</b>	
Comorbilidades	Sí	128	46,2	149	53,8	<b>5,24 (3,43-8,00)</b>	<0,001
	No	171	81,8	38	18,2	1	
Obesidad	No	293	62,1	179	37,9	1	0,145
	Sí	6	42,9	8	57,1	2,18 (0,74-6,39)	
Crónico	No	243	65,7	127	34,3	1	<0,001
	Sí	56	48,3	60	51,7	<b>2,05 (1,34-3,12)</b>	
Cáncer	No	285	62,8	169	37,2	1	<b>0,033</b>
	Sí	14	43,8	18	56,3	<b>2,17 (1,05-4,47)</b>	
Hipertensión	No	245	65,2	131	34,8	1	<b>0,002</b>
	Sí	54	49,1	56	50,9	<b>1,94 (1,26-2,98)</b>	
Diabetes	No	268	64,3	149	35,7	1	<b>0,002</b>
	Sí	31	44,9	38	55,1	<b>2,20 (1,32-3,69)</b>	
Medicamentos	No	277	97,9	6	2,1	1	<0,001
	Sí	28	12,8	190	87,2	<b>313,3 (127,3-771,2)</b>	

1: Categoría de referencia

## DISCUSIÓN:

Durante la pandemia por la enfermedad COVID-19 surgieron diversas investigaciones que aportaron herramientas a los médicos, basadas en la evidencia de los pacientes que contraían la enfermedad, es por eso que surgió la necesidad de ampliar información acerca del comportamiento de los Biomarcadores y la posibilidad de que ellos aportaran información relevante acerca del riesgo de severidad de la enfermedad en pacientes sin historia de enfermedad de base y en pacientes que tenían antecedentes de hipertensión arterial, diabetes, dislipidemia, cáncer y enfermedades

crónicas en general. Los resultados obtenidos en esta investigación podrían sugerirse como guía clínica basada en la evidencia para los pacientes con características similares.

Se evidenció variación en los valores de los Biomarcadores en la población estudiada dividida en las tres categorías, correlacionándose con lo reportado anteriormente en la literatura, información que ayuda al médico tratante a la toma de decisiones en el manejo del paciente, con respecto a la hospitalización, manejo farmacológico y requerimientos de soporte ventilatorio en los pacientes con COVID-19.(44)(45)

Los resultados obtenidos en este estudio se relacionan con lo planteado por *Gauna M y cols*, quien plantea que la pandemia de COVID-19 producida por el virus SARS-CoV-2 está asociada a respuesta inflamatoria sistémica y en pacientes con cuadros clínicos severos lleva a la activación del sistema inmunológico y al desarrollo del Síndrome de Activación Macrofágica generando depleción aguda de poblaciones linfocitarias, seguida de un síndrome de tormenta de citoquinas y una elevación aguda de marcadores inflamatorios como la ferritina la cual esta asociada a un incremento en la mortalidad de los pacientes. En concordancia con esta investigación el comportamiento de los niveles de Ferritina en los pacientes con las tres categorías de severidad tomadas para el presente estudio como leve, moderado y grave según la severidad confirma que este marcador de inflamación es uno de los primeros en aumentar, aunque según estudios anteriores el valor para generar alarma de severidad debe ser superior a 3000 mg/dl, (46-48) los incrementos exponenciales de esta variable clínica en los diferentes grupos de pacientes estudiados aportan información relevante para la toma de decisiones rápidas y de una manera personalizada ya que sus mayores niveles se observaron en los pacientes que estaban con hospitalización por Salud en Casa, UCRI y que fueron remitidos a otra institución, en el momento que entraba en una ventana de alto riesgo de sufrir falla ventilatoria y multiorgánica y riesgo inminente de muerte. Lo

que respalda también el estudio de *Boenavetura y cols* quienes plantean que la principal causa de complicación en los pacientes se debe a la Inmunotrombosis que finalmente desencadena un estado de hipercoagulabilidad, es por esto se plantea la importancia de estudiar las causas del síndrome de respuesta inflamatoria asociada a la neumonía por SARS-CoV-2 ya que puede evolucionar rápidamente al Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA), hallazgo descrito hasta en el 20% de los casos de COVID-19 y se considera una de las mayores causas de letalidad en la enfermedad.(18), En un metaanálisis realizado por *carillo y cols*, encontraron que los niveles de hemoglobina eran más bajos en los pacientes críticos y en los que presentaban enfermedad crónica preexistente y adicionalmente presentaban valores de ferritina aumentados; por tal motivo, el autor defiende que los niveles de hemoglobina y de ferritina pueden ser usados con fines pronósticos y en la identificación de nuevos objetivos de tratamiento (49). En nuestro estudio se observó que los niveles de ferritina aumentaban de acuerdo con la severidad de la enfermedad llegando a niveles superiores en los pacientes con COVID-19 moderado-grave, los niveles de hemoglobina no tuvieron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los grupos estudiados y esto puede deberse a que no entraron en el estudio pacientes con COVID-19 crítico.

Como evidencia en este estudio los niveles de DD en los diferentes grupos de pacientes analizados mostraron asociaciones estadísticamente significativas y valores superiores a 1000 mg/dl, valor considerado de alto riesgo para eventos trombóticos en pacientes con COVID-19 moderado y grave al igual que en los hospitalizados, siendo así, este marcador es considerado de gran impacto e importancia en la clasificación del riesgo a desencadenar COVID-19 crítico, de acuerdo al estudio de *Han H y cols*, en el que analizaron 94 pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2 y encontraron que los valores DD en todos los casos fueron sustancialmente superiores a los de los pacientes sanos (46), el estado protrombótico en estos pacientes se presenta por

activación exagerada de los productos de degradación del fibrinógeno desembocando en Coagulación Intravascular Diseminada (50), definida según el Comité Científico y de Estandarización de la International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH) y en estudios recientes, como un síndrome adquirido que lleva a disfunción orgánica sin una localización específica. (16)

En concordancia con *Giuseppe Lippi y cols*, el papel del laboratorio clínico en el diagnóstico de COVID-19 puede ir más allá del diagnóstico etiológico y de la vigilancia epidemiológica, aportando en el pronóstico, así como orientar al tratamiento y al control terapéutico, con el análisis de Biomarcadores y reactantes de fase aguda como Lactato Deshidrogenasa (LDH), Ferritina y Dímero D (DD) (34)(47)(51), siendo este último, el marcador de mejor desempeño y más efectivo para evaluar la severidad de la enfermedad COVID-19 (1).

En este estudio, solo se obtuvieron diferencias significativas en el análisis univariado para el Biomarcador TPTa, pero al relacionarlo con los diferentes grupos de estudio no se obtuvieron diferencias significativas, por lo tanto este parámetro nos lleva a determinar que podría ser un biomarcador poco efectivo para los grupos de pacientes evaluados, contrastado con estudios anteriores que mencionan que en la coagulopatía en los pacientes críticos este dato es un soporte para determinarla, sin embargo, en este estudio no se incluyeron pacientes críticos y por ese motivo no se puede determinar dicha evidencia (46)(52).

Para el análisis de los pacientes con COVID-19 en los diferentes grupos estudiados se evidenció que hay asociaciones significativas en los valores obtenidos en el Recuento de Linfocitos en los grupos de pacientes hospitalizados en general, hospitalizados en UCRI, otra institución y con requerimientos de soporte ventilatorio teniendo resultados inferiores a  $800/ \text{mm}^3$  que según las guías clínicas de la EPS SURA a la cual pertenecen los pacientes estudiados es un riesgo de

gravedad para la enfermedad y Neutrófilos aumentados con valores superiores a 10.000 / mm<sup>3</sup>, para los mismos grupos de pacientes tendría una asociación con los niveles de marcadores inflamatorios como ferritina y DD, valores obtenidos de las guías actualizadas para el abordaje de la infección por COVID-19 para EPS SURA (53).

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en el análisis de INL, sustentando que a mayor severidad de la enfermedad y a mayor riesgo trombótico, el INL aumenta, podría ser relevante adicional de su uso en pacientes en UCI, su análisis en pacientes desde el inicio de su enfermedad y así poder ayudar a determinar la severidad de una manera sencilla, económica y fiable (54)(55). La causa de la linfopenia en la enfermedad COVID-19 ha sido uno de los signos clínicos más relevantes y discutidos como predictor de severidad de la y se han propuesto diferentes causas relacionadas con los mecanismos que se proponen en el proceso de Inmunotrombosis o tormenta de citoquinas (55) (56).

Los valores de recuento de leucocitos para los grupos estudiados no tuvieron diferencias estadísticamente significativas, pero si presentaron valores aumentados en pacientes con COVID-19 moderado y grave y en los pacientes hospitalizados. En estudios como los planteados por *Ramanathan K y col* , y *Sahu KK y cols*, se demuestra que la leucopenia con linfopenia se posicionan como marcadores de mal pronóstico en la progresión de la infección (57)(58).

En esta investigación no se evaluó el extendido de sangre periférica, sin embargo autores como *Bansal M.* determinan que en pacientes con diagnóstico Positivo para COVID-19, en el momento del ingreso hospitalario, se evidencia la presencia de linfocitos reactivos con aspecto plasmocitoide (59).

La terapia tromboprolifática para la enfermedad COVID-19, ha sido estudiada desde el inicio de la pandemia y se ha basado en la prevención de eventos trombóticos en pacientes con mayor riesgo; En nuestro estudio se observó como se esperaba, los pacientes que estuvieron hospitalizados

(categoría moderada/grave) recibían tratamiento profiláctico para trombosis desde la atención primaria, según las recomendaciones de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH). *A. piera y cols* realizaron una revisión sistemática en la cual se recolectaron recomendaciones de diferentes grupos médicos españoles y concluyen que esta terapia puede mejorar el pronóstico de los pacientes desde la atención primaria, evidenciando en nuestro estudio que la población con enfermedades de base y alteración en los biomarcadores recibió dicha terapia desde el inicio de la enfermedad.(60)

A pesar de no encontrar diferencias significativas con la variable Troponina I, el contraste con diferentes estudios lo demuestran como un biomarcador importante en pacientes con COVID-19 crítico o con enfermedades cardiovasculares previas.(61) Dado este hallazgo sugerimos realizar estudios con un tamaño muestral mayor donde aumente la posibilidad de encontrar poder estadístico y confirmar lo encontrado en la población de estudio, y adicional incluir pacientes con COVID-19 crítico donde el daño cardiovascular pueda ser mayor.(30)

Dentro de los grupos etáreos de pacientes estudiados se observó que las personas categorizadas como mayores tuvieron un porcentaje de presentación de COVID-19 moderado-grave superior al de los pacientes jóvenes, este hallazgo soporta los estudios que resaltan el comportamiento de la enfermedad en este grupo de pacientes.(62) Al igual que los pacientes con antecedentes clínicos de importancia como lo relata la investigación de *Wei Liu y cols* en el que analizan los factores asociados con mal pronóstico en pacientes hospitalizados y observan que los pacientes mayores y con antecedentes como diabetes, EPOC e inmunosupresión se asociaron estadísticamente con fracaso en los tratamientos.(63) en nuestra investigación los hallazgos en los diferentes grupos de pacientes con comorbilidades presentaron diferencias significativas entre los pacientes con COVID-19 leve y COVID-19 moderado-grave lo que sugiere que los pacientes con antecedentes

de enfermedades crónicas y cáncer tienen más riesgo de que su enfermedad progrese a COVID-19 moderado-grave. Con base en estos hallazgos los pacientes con antecedentes de diabetes tienen 2 veces más posibilidades de padecer COVID-19 moderado-grave y teniendo en cuenta estudios como el de *Sara Cuschieri y col* quienes investigaron la importancia de estudiar los mecanismos que llevan a los pacientes con diabetes a tener mayor posibilidad de sufrir complicaciones por la enfermedad, sus hallazgos se basan en el desequilibrio a nivel pancreático de las vías de activación de la Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ACE2) que terminan conduciendo a inflamación y disfunción de las células B del páncreas lo que genera desequilibrio de su enfermedad de base y mayor riesgo de complicaciones por otras enfermedades (64), en cuanto a los pacientes que padecían como antecedente cáncer tuvieron 2 veces más posibilidades de sufrir COVID-19 moderado- grave que los que no tenían esta complicación, es así como el estudio de *A. Addeo y col*, quienes investigan acerca del riesgo por diferentes causas en los pacientes con este antecedente tiene un hallazgo común enfocado en la inmunosupresión por el tratamiento y al debilitamiento de la capacidad pulmonar en algunos pacientes por condiciones propias de la enfermedad que por sí sola es un proceso inflamatorio que se puede exacerbar con la exposición al virus (65), los pacientes con antecedente de Hipertensión arterial tuvieron 1,9 veces más posibilidades de sufrir COVID-19 moderado -grave que los pacientes que no eran hipertensos, en el artículo especial publicado por *M.salazar y cols*, en el que describen información recolectada de diferentes estudios en los que se presume que los pacientes con hipertensión arterial tienen un mayor riesgo de sufrir COVID-19 grave por múltiples causas, entre ellas el estado de su sistema cardiovascular y el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores del receptor de angiotensina, aunque no hay evidencias contundentes que soporten esta relación,(66) es por esto que el hecho de tener diferentes enfermedades crónicas como codifica EPS SURA a

los pacientes que tienen varias enfermedades de este grupo se asocia 2 veces más con el riesgo de desarrollar COVID-19 moderado-grave, y los pacientes con obesidad quienes no presentaron diferencias estadísticamente significativas asociadas a sufrir COVID-19 moderado grave hay diferentes estudios como el de *Irene Bretón y cols*, y asocian el riesgo al estilo de vida y condiciones de salud propias de las personas que sufren obesidad, para este estudio se considera que la obesidad como variable aunque no tuviera diferencias estadísticamente significativas debería entrar en el modelo de regresión logística (41) (42).

Para el año 2020 el desarrollo de vacunas era incipiente y esto se veía reflejado en la alta morbimortalidad en pacientes con COVID-19 severo, conforme el desarrollo y distribución de vacunas en programas de salud pública impulsados por el ministerio de salud, esta tendencia de gravedad de la enfermedad ha decaído. Por esta razón, es necesario realizar estudios retrospectivos como este a inicios de la pandemia, que dé cuenta de la relación de la infección y su curso con los biomarcadores clínicos para entender el comportamiento natural de la enfermedad, así mismo se requieren estudios similares en pacientes con diagnóstico de COVID-19 después de la vacunación en nuestra población aumentando evidencias de las ventajas de la inmunización.

## **CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS:**

Los biomarcadores se proponen en esta enfermedad como grandes aliados para la evaluación de pacientes enfermos por COVID-19 complicados, cada una de estas pruebas permite evaluar desde el inicio en el que la disfunción endotelial activa el sistema inmune y este desenfreno lleva a un estado de hipercoagulabilidad, durante estos procesos la alteración en los marcadores de inflamación como la ferritina y el DD este último siendo la prueba que evidencia el inicio de la

formación de microcoágulos que son indetectables para las pruebas de imagenología. (17)(20), para dicho fin se requiere un conocimiento y manejo adecuado de los datos obtenidos en el laboratorio clínico, con el fin de aportar información relevante que pueda impactar en la evolución y recuperación de cada paciente, la utilidad de este estudio radica en que cada historial debe ser analizado bajo un contexto clínico y epidemiológico individual (27).

Las evidencias que aporta este estudio son útiles como referencia para las guías colombianas para el manejo de los pacientes de nuestra población con antecedentes de enfermedad crónica y la infección por COVID-19 desde la atención primaria para evitar complicaciones posteriores durante el curso de la enfermedad.

Dada la importancia de aumentar evidencias del comportamiento de COVID-19 crítico, se está adelantando una investigación en pacientes hospitalizados con el fin de determinar la eficiencia del estudio rutinario de los biomarcadores clínicos ante la formación de microcoágulos.

### **Limitaciones:**

No fue posible el análisis del Biomarcador PCR, dada el bajo ordenamiento en los pacientes COVID-19 positivos.

### **REFERENCIAS**

1. Bayro-jablonski n. Revisión breve sobre COVID-19. e Ósmosis Revista Médica Estudiantil. 2020; 3–8.
2. Homma Y, Katsuta T, Oka H, Inoue K, Toyoshima C, Iwaki H, et al. The incubation period of the SARS-CoV-2 B1.1.7 variant is shorter than that of other strains: The incubation period of the B.1.1.7 variant is shorter. *J Infect.* 2021; 83(2): e15–7.
3. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnostic the COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Analysis.* Xi'an Jiaotong University. 2020.
4. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res.* 2020; 24: 91–8.

5. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol.* 2020; 92(4):418–23.
6. OMS O. Actualización Epidemiológica Enfermedad por coronavirus. Vol. 1. 2020. p. 1–11.
7. Oms L. Rastreo de contactos y cuarentena en el contexto de la variante ómicron del SARS-CoV-2. 2022;1–10.
8. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Actualización Epidemiológica Enfermedad por coronavirus Tabla de Contenido. *Ops/Oms.* 2021;1–24.
9. Jaime AG, Gabriela AL. SARS-CoV-2: structure, replication and physiopathological mechanisms related to COVID -19. *Gac Medica Boliv.* 2020; 43(2):170–8.
10. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020; 181(2):271-280.e8.
11. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell.* 2020;181(2):281-292.e6.
12. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020; 8(5):475–81.
13. Giannis D, Ziogas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol.* 2020;127.
14. Prof. Dr. Mauricio Esteban Gauna DJLBMC. Recomendaciones diagnósticas y terapéuticas ante la Respuesta Inmune Trombótica Asociada a Covid-19 (RITAC). 2020.
15. Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55.
16. Sanz JM, Lahoz AMG, Martín RO. Papel del sistema inmune en la infección por el SARS-CoV-2 : inmunopatología de la COVID-19 Keywords : 2022; 13(33):1917–31.
17. Bull BS, Hay KL. A macrophage attack culminating in microthromboses characterizes COVID 19 pneumonia. *Immunity, Inflamm Dis.* 2021; 9(4):1336–42.
18. Bonaventura A, Vecchié A, Dagna L, Martinod K, Dixon DL, Van Tassell BW, et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2021.
19. Ministerio de sanidad. Información científico-técnica versión 17 Abril 2020; 2020 54.

20. Manolis AS, Manolis TA, Manolis AA, Papatheou D, Melita H. COVID-19 Infection: Viral Macro- and Micro-Vascular Coagulopathy and Thromboembolism/Prophylactic and Therapeutic Management. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2021;26(1):12–24.
21. Zemlin AE, Allwood B, Erasmus RT, Matsha TE, Chapanduka ZC, Jalavu TP, et al. Prognostic value of biochemical parameters among severe COVID-19 patients admitted to an intensive care unit of a tertiary hospital in South Africa. *IJID Reg.* 2022;2191–7.
22. INS; Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. 2020-INS-MAY-12-Anexo\_ Instructivo Vigilancia COVID v11; 2020 :1–29.
23. Rubio-Jurado B, Salazar-Páramo M. Conceptos generales sobre dímero-D, coagulación y patología trombotica. *El Resid.* 2011;6(1):51–8.
24. Gao Y, Li T, Han M, Li X, Wu D, Xu Y, et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol.* 2020;02
25. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10):1054–62.
26. Vargas-ruiz ÁG, Fibrinógeno-fibrina EL. El fibrinógeno: su fisiología e interacciones en el sistema de la coagulación. *Rev Mex Anestesiología.* 2005;28(4):245.
27. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci.* 2020; (3).63
28. Henry B, Santos de Oliveira M, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematological, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease (COVID-19): meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2020;10(4):0–4.
29. Lasala Alastuey M, García Rodríguez B, Gracia Matilla MR, López Perales CR, Rivero Fernández E. Persistent elevation of troponin I. *Rev Colomb Cardiol.* 2020;27(3):186–8.
30. Limaye S, Thomas C, Siraj A, Krishnan V. Troponin Elevation As a Manifestation of Covid-19 Myocardial Inflammation Associated With Increased Mortality. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(9):1849.
31. Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol.* 2020;17(5):533–5.
32. Li T, Zheng F, Cheng F. The function of myeloid-derived suppressor cells in COVID-19 lymphopenia. *Int Immunopharmacol.* 2022;112(July):109277.

33. Chang T, Wu J, Chang L. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in wuhan, china. *J Formos Med Assoc.* 2020;(01)
34. Giuseppe Lippi and Mario Plebani. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection in: *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM) - Ahead of prin. De Gruyter.* 2020; (02)
35. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol.* 2020;2(04):1–14.
36. Paludan SR, Mogensen TH. Innate immunological pathways in COVID-19 pathogenesis. *Sci Immunol.* 2022;7(67).
37. Al C. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación.* 2022;68(2021):107–12.
38. Sura EPS. *Guías De Abordaje Y Seguimiento SARS-CoV2 / COVID 19 (Nuevo coronavirus ).* Vol. 12. 2020.
39. Organización Mundial de la Salud. Manejo clínico de la COVID-19. *OMS* 2020;(5):1–68.
40. Gauna ME, Bernava JL. Respuesta Inmune Trombótica Asociada a Covid-19 (RITAC). 2020;19:1–5.
41. Bretón I, de Hollanda A, Vilarrasa N, Rubio Herrera MA, Lecube A, Salvador J, et al. Obesity and COVID-19. A necessary position statement. *Endocrinol Diabetes y Nutr.* 2021;68(8):573–6.
42. Yu W, Rohli KE, Yang S, Jia P. Impact of obesity on COVID-19 patients. *J Diabetes Complications.* 2021;35(3):107817.
43. Kaushal K, Kaur H, Sarma P, Bhattacharyya A, Sharma DJ, Prajapat M, et al. Serum ferritinas predictive biomarker in COVID-19. A systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *J Crit Care.* 2022; 67:172–81.
44. López-díaz JM, González-carrillo PL, Alicia M, Jeanette A. Cuidado Intensivo. *Acta Colomb Cuid Intensivo.* 2022;21(2):135–41.
45. Los C- De, Alberto O, Morales S, María A, Yomayusa N, Gamba N, et al. Cuidado Intensivo al diagnóstico y tratamiento. *Acta Colomb Cuid Intensivo.* 2022;22(1):44–54.
46. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu K, Li J, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020 (03.15).
47. Ding R, Wang Z, Lin Y, Liu B, Zhang Z, Ma X. Comparison of a new criteria for sepsis-induced coagulopathy and International Society on Thrombosis and Haemostasis disseminated

intravascular coagulation score in critically ill patients with sepsis 3.0: A retrospective study. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2018;29(6):551–8.

48. Ranucci M. The Coagulation Labyrinth of Covid-19. *The Coagulation Labyrinth of Covid-19*. 2022.

49. Carrillo R, Peña C, Zepeda A, Meza J, Neri R, Meza C, et al. Ferritina y síndrome hiperferritinémico. Su impacto en el enfermo grave; conceptos actuales. *Rev la Asoc Mex Med Crítica y Ter Intensiva*. 2015;29(3):157–66.

50. Gauna-belcuore ME, Bernava JL. Recomendaciones de diagnóstico y tratamiento de la respuesta inmune trombótica en pacientes con COVID-19 Recommendations for diagnosis and treatment of the immune thrombotic response in patients with COVID-19. *Acta academica*. 2020;109–22.

51. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science (80- )*. 2020 May 1;368(6490):473–4.

52. Ruiz P, Miguelena DG, Peiro M, Manuel L, Vega C, Asakura H, et al. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *Acta Colomb Cuid Intensivo*. 2022;18(1):1–4.

53. SURA EPS. Guía de abordaje y seguimiento SARS-CoV2 / COVID 19 (Nuevo coronavirus). 2020; versión 19.

54. Basbus L, Lapidus MI, Martingano I, Puga MC, Pollán J. Índice neutrófilo-linfócito como factor pronóstico de COVID-19. *Med (Buenos Aires)*. 2020;80:31–6.

55. Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J Transl Med*. 2020;18(1):1–12.

56. Loo J, Spittle DA, Newnham M. COVID-19, immunothrombosis and venous thromboembolism: Biological mechanisms. *Thorax*. 2021;76(4):412–20.

57. Ramanathan K, Antognini D, Combes A, Paden M, Zakhary B, Ogino M, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study Xiaobo Yang\*, Yuan Yu\*, Jiqian Xu\*, Huaqing Shu\*, Jia'an Xia\*, Hong Liu\*, Yongran Wu, Lu Zhang, Zhui Y. 2020;(01):19–21.

58. Sahu KK, Siddiqui AD. From Hematologist's desk: The effect of COVID -19 on the blood system . *Am J Hematol*. 2020;(03):1–2.

59. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, Lim GH, Lim KGE, Tan GB, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *American Journal of Hematology*. Wiley-Liss Inc.; 2020.

60. Piera Carbonell A, Frías Vargas M, García Vallejo O, García Lerín A, Cabrera Ferriols MA, Peiró Morant J, et al. COVID-19 and thromboprophylaxis: Recommendations for our clinical practice in Primary Care. *Semergen*. 2020;46(7):479–86.
61. Salazar M, Barochiner J, Espeche W, Ennis I. COVID-19 and its relationship with hypertension and cardiovascular disease. *Hipertens y Riesgo Vasc*. 2020;37(4):176–80.
62. Salinas-Aguirre JE, Sánchez-García C, Rodríguez-Sanchez R, Rodríguez-Muñoz L, Díaz-Castaño A, Bernal-Gómez R. Clinical characteristics and comorbidities associated with mortality in patients with COVID-19 in Coahuila (Mexico). *Rev Clin Esp*. 2021.
63. Liu W, Tao ZW, Wang L, Yuan ML, Liu K, Zhou L, et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(9):1032–8.
64. Djuric O, Ottone M, Vicentini M, Venturelli F, Pezzarossi A, Manicardi V, et al. Diabetes and COVID-19 testing, positivity, and mortality: A population-wide study in Northern Italy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;191(04).
65. Addeo A, Friedlaender A. Cancer and COVID-19: Unmasking their ties. *Cancer Treat Rev*. 2020;88(05):102041.
66. Giralt-Herrera A, Rojas-Velázquez JM, Leiva-Enríquez J. Relación entre COVID-19 e Hipertensión Arterial. *Rev Habanera Ciencias Médicas*. 2020;19(2):e3246–e3246.
67. Hariyanto TI, Kurniawan A. Dyslipidemia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2020;14(5):1463–5.

## Anexos

ABREVIATURAS	
Ancho de distribución Eritroide	ADE
Basófilos (No Absoluto)	Basófilos
Eosinófilos (No, Absoluto)	Eosinófilos
Hematocrito	HTO
Hemoglobina	HB
Linfocitos (No, Absoluto)	Linfocitos
Monocitos (No, Absoluto)	Monocitos
Neutrófilos (No, absoluto)	Neutrófilos
Recuento de eritrocitos (en millones)	Eritrocitos
Recuento de Leucocitos (en miles)	Leucocitos
Recuento de plaquetas (en miles)	Plaquetas
LDH mg/dl	LDH
DD mg/dl	DD

Ferritina mg/dl	Ferritina
Fibrinógeno mg/dl	Fibrinógeno
TPT a Segundos	APTT
Troponina ng/dl	Troponina

<b>IBR Biomarcadores clínicos</b>			
Paraclinico	Hombre	Mujer	Unidad
Ancho de distribución Eritroide	11,5-15,1	11,5-15,1	%
Basófilos (No Absoluto)	0-200	0-200	mm3
Eosinófilos (No, Absoluto)	0-700	0-700	mm3
Hematocrito	40-54	36-48	%
Hemoglobina	13,5-18	12,9-16,0	g/dl
Linfocitos (No, Absoluto)	900-5000	900-5000	mm3
Monocitos (No, Absoluto)	100-1000	100-1000	mm3
Neutrófilos (No, absoluto)	1800-7700	1800-7700	mm3
Recuento de eritrocitos (en millones)	4,6-6,2	4,4-5,4	mm3
Recuento de Leucocitos (en miles)	4500-11000	4500-11000	mm3
Recuento de plaquetas (en miles)	150-450	150-450	mm3
LDH mg/dl	120-300	120-300	U/L
DD mg/dl	< 500	< 500	ng/mL
Ferritina mg/dl	21.81 - 274.66	4.63-204	ng/mL
Fibrinógeno mg/dl	180-350	180-350	mg/dl
TPT aSegundos	24,6-31,2	24,6-31,2	seg
Troponina ng/dl	<0.05	<0.05	ng/dl

