UNIVERSIDAD SALVADOREÑA ALBERTO MASFERRER FACULTAD DE MEDICINA CARRERA: ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

TRABAJO DE GRADUACIÓN PARA OPTAR AL GRADO ACADÉMICO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

Comportamiento de Procalcitonina en pacientes con COVID-19 grave, sin foco infeccioso bacteriano, ingresados en Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Militar Central, en los meses de mayo-julio de 2020.

PRESENTADO POR:

Dr. Sisco Martínez, Albert Isaac

ASESOR

Dra. Iliana Guadalupe Pérez Galdámez

DICIEMBRE, 2021

SAN SALVADOR, EL SALVADOR, CENTROAMÉRICA

AUTORIDADES

DRA. DAYSI CAROLINA MARQUINA DE GÓMEZ
RECTORA

LIC. JOSÉ LUIS CASTRO MARQUINA VICERRECTOR

LIC. JULIO ALFREDO RIVAS HERNÁNDEZ
SECRETARIO GENERAL

LIC. THELMO PATRICIO ALFARO RUGLIANCICH
FISCAL

ING. JUAN JOSÉ GÓMEZ MARQUINA DIRECTOR

DRA. MARGARITA MARTÍNEZ DE FUENTE
DECANA FACULTAD DE MEDICINA.

JURADO CALIFICADOR

DRA. MARGARITA MARTÍNEZ DE FUENTE

PRESIDENTE

DRA. LILIAN MARLENE ARGUETA DE FLORES

SECRETARIO

DRA. JESSICA ROSSEL HERNÁNDEZ RECINOS

VOCAL

San Salvador, 20 de octubre de 2021

Dr. Albert Isaac Sisco Martínez
Investigador
USAM

Estimado Investigador:

Con un atento saludo, deseándole éxitos en sus actividades, al mismo tiempo hago de su conocimiento que se ha recibido el protocolo del trabajo en investigación: **COMPORTAMIENTO DE PROCALCITONINA EN PACIENTES CON COVID-19 GRAVE, SIN FOCO INFECCIOSO BACTERIANO, INGRESADOS EN UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL MILITAR CENTRAL, EN LOS MESES DE MAYO A JULIO DE 2020.**

Presentado al Comité de Ética de Investigación en Salud de La USAM. Dicho informe no reporta inconvenientes en su desarrollo y esta realizados con todos los componentes éticos respectivos, por lo que puede ser realizado, recordándoles el envió del informe final a este Comité.

Agradeciendo de antemano, su amable atención a la presente.

DR: FRANCISCO MAURICIO FERRER CAMPOS
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
USAM

COMITE DE ÉTICA EN
INVESTIGACIÓN
EN SALUD-USAM

Señores: Comité de Ética en Investigación en Salud Universidad Salvadoreña Alberto Masferrer

Por este medio Hago Constar que: He revisado y dado por recibido el Trabajo de Investigación: **Comportamiento de Procalcitonina en pacientes con COVID-19 grave, sin foco infeccioso bacteriano, ingresados en Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Militar Central, en los meses de mayo-julio de 2020.**

Presentado Por los Bachilleres o Doctores según corresponda

1. **Dr. Sisco Martínez, Albert Isaac**

Para Optar al Grado de: Doctor en Medicina, Licenciado en Enfermería, o Especialista en Medicina o Cirugía (Según Corresponda): **Especialista en Medicina Interna.**

Fecha: Jueves 23 de Diciembre del 2021

Licenciado Danilo Moreno

Director de Biblioteca USAM

FIRMA Y SELLO

LOS INFRASCRITOS MÉDICOS:

Dr. (a). Margarita Martínez de Fuente

Dr. (a). Lilian Marlene Argueta de Flores

Dr. (a). Jessica Rossel Hernández

Por medio de la presente Hacemos Constar:

Que hemos evaluado el trabajo de Graduación del (la) Dra. (Dr.):

Albert Isaac Sisco Martínez

TITULADO: **"COMPORTAMIENTO DE PROCALCITONINA EN PACIENTES CON COVID-19 GRAVE, SIN FOCO INFECCIOSO BACTERIANO, INGRESADOS EN UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL MILITAR CENTRAL, EN LOS MESES DE MAYO – JULIO DE 2020."**

El cual, habiéndose estudiado y escuchado la defensa oral presentada por el interesado (a), le adjudicamos la siguiente ponderación:

8.37 Ocho punto treinta y siete

Y para los efectos pertinentes, firmamos y sellamos la presente Acta en San Salvador, a los once das del mes de diciembre del año dos mil veintiuno.

Dr. (a) _____
Margarita Martínez de Fuente

Dr. (a) _____
Lilian Marlene Argueta de Flores

Dr. (a) _____
Jessica Rossel Hernández

UNIVERSIDAD SALVADOREÑA ALBERTO MASFERRER SAN SALVADOR, EL SALVADOR CENTRO AMERICA FACULTAD DE MEDICINA

ÍNDICE

RESUMEN i
ABSTRACT ii
INTRODUCCIÓN iii
CAPÍTULO I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA 1
1.1 Situación problemática 1
1.2 Antecedentes del problema 1
1.3 Formulación del problema 1
1.4 Justificación 2
1.5 Alcances y Limitaciones 2
1.5.1 Alcances 2
1.5.2 Limitaciones 3
1.6 Delimitación 3
1.6.1 Delimitación Temporal 3
1.6.2 Delimitación Geográfica 3
1.6.3 Delimitación Social 3
1.7 Objetivos 3
1.7.1 Objetivo general 3
1.7.2 Objetivos específicos 3
CAPÍTULO II. MARCO DE REFERENCIA 4
2.1 Estructura viral y funciones 4
2.2 Transmisión de la infección por SARS-CoV-2 5
2.3 Fisiopatología 7
2.4 Tormenta de citocinas 8
2.5 Presentación clínica 11
2.6 COVID-19 leve 12
2.7 COVID-19 moderado 13
2.8 COVID-19 grave 14
2.9 Ventilación mecánica 15
2.10 Hipoxemia refractaria 15
2.11 Cuidados de apoyo 16

2.12 Comorbilidades de mal pronóstico asociado a COVID-19 16
2.13 Diagnóstico de COVID-19 17
2.14 Procalcitonina 18
2.15 Radiología 18
2.16 Tratamiento farmacológico 20
CAPÍTULO III. SISTEMA VARIABLES 21
3.1 Conceptualización de Variables 21
3.1.1 Variables independientes 21
3.1.2 Variable dependiente 21
3.2. Operacionalización de Variables 22
CAPÍTULO IV. MARCO METODOLOGICO 26
4.1 Tipo de Estudio 26
4.2 Área de Estudio 26
4.3 Unidad de análisis 26
4.4 Población y Muestra 26
4.4.1 Población 26
4.4.2 Muestra 26
4.5 Criterios de inclusión y exclusión 27
4.5.1 Criterios de inclusión 27
4.5.2 Criterios de exclusión 27
4.6 Métodos, Técnicas e Instrumentos 27
4.6.1 Métodos 27
4.6.2 Técnicas 28
4.6.3 Instrumento de recolección de datos 28
4.7 Procedimientos 28
4.7.1 Recolección de datos 28
4.7.2 Procesamiento y análisis de datos 28
4.8 Contexto ético de la investigación 29
CAPÍTULO V. ANÁLISIS DE RESULTADOS Y DISCUSIÓN 30
5.1 Análisis de resultados 30
5.2 Discusión 38
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES 42

CONCLUSIONES 42
RECOMENDACIONES 44
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 45
GLOSARIO 51
ANEXOS..... 53
ANEXO I. Instrumento de recolección de información 54

RESUMEN

Introducción: Desde el inicio de la pandemia de COVID-19 en diciembre de 2019, el virus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) ha provocado la muerte de muchos pacientes a lo largo de todo el mundo. Debido a la heterogeneidad de la enfermedad, es necesario identificar de forma temprana pacientes potencialmente complicables para disminuir la morbilidad y mortalidad, por lo cual los objetivos del presente trabajo son caracterizar los aspectos clínicos más importantes de los pacientes con COVID-19 y realizar una comparación entre los niveles iniciales de procalcitonina, con el estado de gravedad y la evolución clínica. También se pretende hacer comparaciones entre pacientes con COVID-19 grave sin procesos bacterianos concomitantes y las concentraciones de procalcitonina reportada, además describir cifras de mortalidad en este grupo de población. Materiales y Métodos: se obtuvo información a través de la revisión de expedientes clínicos. El estudio es Observacional, Descriptivo, de tipo Transversal, tomando como población a pacientes que presentaron neumonía viral grave por SARS-CoV-2, ingresados en el servicio de Unidad de Cuidados Intensivos, que no presentaban de forma concomitante sobreinfección bacteriana o micótica. Se recabó información sobre datos personales, comorbilidades, estado físico y exámenes de laboratorio para realizar descripciones de las diferencias respecto a los niveles de procalcitonina y el desenlace de los pacientes. Resultados: se evidenció alta mortalidad en la población ingresada, además los pacientes con COVID-19 grave sin procesos infecciosos bacterianos pueden presentar elevaciones de procalcitonina, se evidenció además que los pacientes con COVID-19 grave pueden no presentar elevaciones de marcadores inflamatorios a pesar de que su condición clínica es grave. Conclusiones: se evidenció tendencia a la elevación de niveles de procalcitonina en pacientes con enfermedad grave, sin embargo, no se pudo validar estadísticamente esta observación. Debe sospecharse riesgo aumentado de mortalidad y de daño multiorgánico en pacientes con COVID-19 grave que presentan procalcitonina elevada, si no hay foco infeccioso bacteriano concomitante. Elevaciones de los demás reactantes de fase aguda pueden ser poco confiables por lo que la evaluación clínica es la más importante para determinar complicaciones.

Palabras clave: SARS-CoV-2, COVID-19, Neumonía, Respiración Artificial, Polipéptido alfa Relacionado con Calcitonina.

ABSTRACT

Introduction: Since the beginning of the COVID-19 pandemic in December 2019, the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) virus has caused the death of many patients throughout the world. Due to the heterogeneity of the disease, it is necessary to identify potentially

complicated patients early to reduce morbidity and mortality, for which the objectives of this work are to characterize the most important clinical aspects of patients with COVID-19 and to make a comparison between the initial levels of procalcitonin, with the state of severity and the clinical evolution. It is also intended to make comparisons between patients with severe COVID-19 without concomitant bacterial processes and the concentrations of procalcitonin reported, in addition to describing mortality figures in this population group. Materials and Methods: information was obtained through the review of clinical records. The study is Observational, Descriptive, Cross-sectional, taking as a population the patients who presented severe viral pneumonia due to SARS-CoV-2, admitted to the Intensive Care Unit, who did not present concomitantly bacterial or fungal superinfection. Information on personal data, comorbidities, physical status, and laboratory tests was collected to make descriptions of the differences regarding procalcitonin levels and patient outcomes. Results: high mortality was evidenced in the hospitalized population, in addition, patients with severe COVID-19 without bacterial infectious processes may present elevations of procalcitonin, it was also evidenced that patients with severe COVID-19 may not present elevations of inflammatory markers despite that his clinical condition is critical. Conclusions: a tendency to increase procalcitonin levels was evidenced in patients with severe disease, however, this observation could not be statistically validated. An increased risk of mortality and multiorgan damage should be suspected in patients with severe COVID-19 who present with elevated procalcitonin if there is no concomitant bacterial infectious focus. Elevations of the other acute phase reactants can be unreliable, so clinical evaluation is the most important to determine complications.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, Pneumonia, Artificial respiration, Procalcitonin.

INTRODUCCIÓN

COVID-19 es una enfermedad infecciosa de origen viral producida por el SARS-CoV-2, el cual provoca un espectro de manifestaciones, de las cuales una de la más frecuentes es la neumonía[7, 16]. Durante la pandemia de COVID-19, muchos pacientes han sido ingresados para manejo hospitalario por la marcada gravedad del cuadro clínico, lo cual llevó a la saturación de todos los hospitales de la Red Nacional, además de aumentar marcadamente los gastos del Estado en Salud Pública. El SARS-CoV-2 es un virus con envoltura de ARN monocatenario, que se propaga a través de la vía aérea. Los síntomas pueden variar desde tos leve, fiebre, fatiga, disnea, náuseas, vómitos, diarrea hasta insuficiencia respiratoria fulminante, lesión renal aguda, cardiomiopatía y fenómenos trombóticos, como infarto agudo de miocardio, tromboembolismo pulmonar, accidentes cerebrovasculares, entre otros. Entre las alteraciones de laboratorio se pueden reportar niveles normales de glóbulos blancos, leucocitosis, leucopenia,

linfopenia, trombocitopenia, elevación de creatinina y del nitrógeno ureico, elevación de transaminasas, proteína C reactiva, ferritina, dímero D, interleucina-6 y lactato deshidrogenasa. Los hallazgos de imagen están ausentes al inicio de la enfermedad, pero cuando se desarrolla neumonía, en la radiografía de tórax se observan opacidades bilaterales, usualmente periféricas y en parches. El TAC muestra lesiones en vidrio esmerilado bilaterales, pero su indicación está condicionada para algún tipo de población. Para confirmar el diagnóstico, el examen de elección es el hisopado nasofaríngeo con prueba de reacción en cadena de la polimerasa. El tratamiento se orienta según el grado de afectación de los diferentes sistemas afectados, sin embargo, al momento algunas recomendaciones de tratamiento orientado para COVID-19 incluyen ivermectina, zinc y vitamina C y D, mientras que el uso de la anticoagulación, dexametasona, remdesivir y tocilizumab tiene sus indicaciones en cuadros moderados y graves. De forma concomitante al proceso infeccioso viral, se pueden presentar sobreinfecciones bacterianas que complican aún más el cuadro clínico[47]. La procalcitonina es un examen de laboratorio que se usa como marcador confiable de infección bacteriana con alto de valor pronóstico para detectar pacientes con alto riesgo de presentar cuadros sépticos.[9,10,11,12] Por este motivo la investigación clínica se enfoca en describir características de los pacientes con neumonía grave asociada a COVID-19, que no tengan cultivos bacterianos o micóticos positivos ni evidencia clínica de infección bacteriana, para hacer una comparación con los niveles de procalcitonina reportada.

El estudio es Observacional, descriptivo, transversal. La técnica de investigación fue la revisión del expediente clínico. Se tomaron en cuenta pacientes adultos con hisopado nasofaríngeo positivo para SARS CoV-2, servicio de Unidad de Cuidados Intensivos. Se recolectó información sobre las comorbilidades, tipo de oxígeno suplementario y procalcitonina. Los datos fueron transcritos a un Instrumento de recolección de Información y posteriormente se vaciaron en una hoja de datos de Microsoft Excel. Se describieron los resultados según frecuencias y Medidas de tendencia central.

El objetivo de la investigación fue caracterizar pacientes con COVID-19 grave que no posean procesos bacterianos concomitantes y comparar con niveles de procalcitonina, además de mencionar las cifras de mortalidad en este grupo de pacientes.

CAPÍTULO I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 SITUACIÓN PROBLEMÁTICA

Los pacientes con COVID-19 desarrollan diferentes niveles de gravedad, sin embargo, la mayoría suelen ser casos leves[7]. Se ha evidenciado que pacientes con algunas enfermedades crónico-degenerativas (como hipertensión, obesidad, diabetes mellitus, cardiopatías estructurales) y edad avanzada son quienes más riesgo tienen de presentar cuadros graves por COVID-19, a pesar de esto mucha población sin dichos factores de riesgo desarrollan cuadros clínicos de gravedad.[19] Debido a la fácil transmisibilidad y mutación del SARS-CoV-21 muchos pacientes son infectados y cercano al 14%, desarrollan enfermedad grave.[16] Al momento no hay hallazgo clínico, asociación con algún factor de riesgo ni examen de laboratorio o de imagen en fases iniciales que pronostique confiablemente qué pacientes presentarán complicaciones renales, pulmonares, cardiovasculares, hepáticas o muerte. Es necesario buscar la correlación entre algún marcador de riesgo y mortalidad para prevenir desenlaces fatales y enfocar los recursos para prevenir las complicaciones.

1.2 ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

La actual pandemia de COVID-19, producida por una cepa mutante de coronavirus, el SARS-CoV-2, se inició en China a fines de diciembre 2019, en la provincia de Hubei (ciudad de Wuhan) donde se reportó un grupo de 27 casos de neumonía de etiología desconocida, con siete pacientes graves. El primer caso fue descrito el 8 de diciembre de 2019- El 7 de enero de 2020, el Ministerio de sanidad de China identifica un nuevo coronavirus (nCoV) como posible etiología. El 24 de enero se habían reportado 835 casos en China y con el correr de las semanas se extendió a otras partes del mundo. El 13 de enero se reportó el primer caso en Tailandia, el 19 de enero en Corea del Sur, y luego en numerosos países de mundo, debido a lo cual la Organización Mundial de la Salud (OMS), declara desde marzo 2020 como una nueva pandemia mundial. [4]

Debido a que COVID-19 es una enfermedad de reciente aparición, no hay antecedentes descritos antes de la pandemia. Se han hecho diferentes estudios para tratar de determinar qué pacientes tienen alto riesgo de complicaciones, sin embargo, no hay resultados satisfactorios.[48]

1.3 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

Todavía no se disponen de factores clínicos o de laboratorio que pronostiquen alto riesgo de complicaciones o muerte, en pacientes con neumonía grave con COVID-19, lo cual no permite

identificar pacientes para optimizar tratamientos disponibles, guiar decisiones clínicas o focalizar los recursos para monitoreo de estos pacientes.

1.4 JUSTIFICACIÓN

Los pacientes con neumonía grave por SARS-CoV-2 pueden presentar elevaciones de procalcitonina sin relación a sobreinfecciones bacterianas, sin embargo, la frecuencia inconsistente y la variabilidad entre pacientes hace que sea difícil predecir quiénes requerirán ventilación mecánica invasiva y quienes tienen un mayor riesgo de mortalidad.[50] Otros biomarcadores han sido asociados a cuadros de mayor gravedad, como elevaciones de Ferritina, Proteína C Reactiva, Dímero D, además de Índice Neutrófilos/Linfocitos>6.5, Leucocitosis, Leucopenia y Anemia. Las alteraciones en las pruebas de función hepática (Transaminasas, LDH, Bilirrubinas, Albúmina, Tiempos de coagulación), renal (Creatinina, Nitrógeno Ureico, Metabolismo hidroelectrolítico), cardiovascular y pulmonar está asociado a aumento de mortalidad debido al obvio daño al resto de órganos vitales. Detectar pacientes de forma prematura colaboraría en gran medida a tomar mejores decisiones clínicas, por lo que se orienta la investigación en describir las alteraciones clínicas y de laboratorio más frecuentes en pacientes con COVID-19 grave y tratar de sentar bases para realización de estudios posteriores que permitan detallar con precisión la relevancia clínica pronóstica de las variables identificadas en esta investigación. Al momento todavía hay información heterogénea con respecto a la utilidad de procalcitonina, Ferritina, Proteína C Reactiva, Índice Neutrófilos/Linfocitos u otros marcadores inflamatorios para alertar sobre algunos pacientes con alto riesgo de muerte.[47]

1.5 ALCANCES Y LIMITACIONES

1.5.1 Alcances

- Describir la Procalcitonina, en relación con el estado clínico y exámenes de laboratorio en los pacientes ingresados en el área de Cuidados Intensivos por COVID-19 grave.
- Se procura hacer una comparación entre lo descrito en la bibliografía con respecto a la interpretación de los exámenes de laboratorio en COVID-19 grave y los hallazgos de este estudio.
- Se pretenden hacer descripciones del estado clínico y el desenlace de los pacientes, para brindar recomendaciones sobre decisiones clínicas.
- Con este estudio se ha tratado de reconocer algunos motivos de prescripción de antibióticos en pacientes con COVID-19 grave.

- Sentar las bases para poder realizar estudios posteriores enfocados en marcadores clínicos o de laboratorio que permitan reconocer de forma prematura, pacientes con alto riesgo de muerte.

1.5.2 Limitaciones

- La ausencia exámenes de laboratorio necesarios para realizar este estudio fue uno de los principales motivos que no permitió que se pudieran seleccionar como población a los pacientes ingresados en servicios de hospitalización regular (no ingresados en Unidad de Cuidados Intensivos), además la mayoría de estos pacientes desarrollaron cuadros leves o moderados de COVID-19.
- Debido a la poca población obtenida, únicamente se describen los resultados con medidas de tendencia central y tablas de frecuencias simples. Otro problema frecuente que contribuyó a la poca población obtenida fue que muchos expedientes no tenían reporte de hisopado nasofaríngeo.

1.6 DELIMITACIÓN

1.6.1 Delimitación Temporal

La recolección de datos de los expedientes clínicos se realizó de agosto a octubre de 2020.

1.6.2 Delimitación Geográfica

Hospital Militar Central, Av. Bernal y Final Boulevard Universitario, ubicado en el municipio de San Salvador, departamento de San Salvador.

1.6.3 Delimitación Social

Pacientes con COVID-19 grave entre los 18 y 90 años, sin cuadros infecciosos bacterianos o micóticos.

1.7 OBJETIVOS

1.7.1 Objetivo general

- Caracterizar el comportamiento de la procalcitonina en pacientes con neumonía grave asociada a COVID-19, ingresados en el servicio de Unidad de Cuidados Intensivos.

1.7.2 Objetivos específicos

1. Describir características clínicas de los pacientes con neumonía grave asociada a COVID-19.
2. Conocer los valores de los niveles de exámenes de laboratorio al ingreso, en pacientes con COVID19 grave.

3. Comparar los niveles de procalcitonina con respecto al estado clínico y la antibioticoterapia en COVID-19 grave.
4. Detallar el tipo de soporte de oxígeno suplementario en pacientes con COVID-19 grave y su relación con el desenlace.
5. Informar sobre los días de sobrevivencia de los pacientes con COVID-19 con ventilación mecánica.

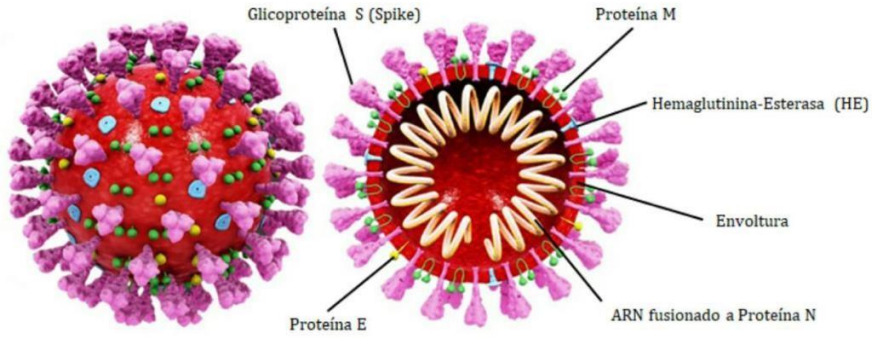
CAPÍTULO II. MARCO DE REFERENCIA

2.1 Estructura viral y funciones

El SARS-CoV-2 tiene un diámetro de 60 a 140 nm, de forma esférica, picos de aproximadamente 9 a 12 nm en la membrana del virus que le confieren la característica más destacada de los coronavirus y que han generado el nombre "coronavirus", de apariencia de corona solar y viriones esféricos de 125 nm de diámetro, contiene cuatro proteínas estructurales principales: las proteínas espiga (S), membrana (M), envoltura (E) y nucleocápside (N). La proteína S es una glucoproteína que media la unión al receptor del huésped. La proteína M es la proteína estructural más abundante, tiene tres dominios transmembranales y se cree que le da forma al virión. La proteína E, de igual manera, una proteína transmembrana, se encuentra en pequeñas cantidades dentro del virión. Tiene actividad de canal iónico que facilita el ensamblaje y la liberación del virus. La proteína N es la única proteína presente en la nucleocápside, se compone de dos dominios separados. Se piensa que la proteína N, en conjunto con la proteína M, interacciona para empaquetar el genoma encapsulado en partículas virales. Una quinta proteína estructural, la hemaglutinina-esterasa (H-E), presente en un subconjunto de β-coronavirus, permite la unión de las glucoproteínas de superficie. Se piensa que mejora la entrada hacia las células mediadas por la proteína S, y la propagación del virus a través de la mucosa.[3]

Después de la unión al receptor, mediante la interacción de la proteína S, el virus tiene acceso al citosol de la célula huésped, una proteasa que permite la fusión de la membrana viral y celular. Una serie de divisiones en la proteína S permite la formación y liberación del genoma viral al citoplasma. El siguiente paso después de infectar las células del huésped es la replicación de las proteínas virales. Los coronavirus tienen gran capacidad de recombinarse y mutar. Después de la replicación y la síntesis de ARN, las proteínas estructurales virales S, E y M se traducen y se insertan en el retículo endoplásmico de las células del huésped. Estas proteínas se desplazan al aparato de Golgi, donde se envuelven en la membrana y forman viriones maduros. La proteína M y E median la mayoría de las interacciones necesarias para el ensamblaje del coronavirus. Se cree que estas dos proteínas funcionan juntas para

producir la envoltura viral y la incorporación de los viriones. Después del ensamblaje, los viriones son transportados a la superficie celular en vesículas y liberados por exocitosis.[3]



Tomado de: Ciro Maguiña Vargas, Rosy Gastelo Acosta, Arly Tequen Bernilla, "El nuevo Coronavirus y la pandemia del Covid-19". Rev Med Hered. 2020; 31:125-131. DOI: https://doi.org/10.20453/rmh.v 31i2.3776

2.2 Transmisión de la infección por SARS-CoV-2

Los datos epidemiológicos sugieren que las gotitas expulsadas durante la exposición cara a cara al hablar, toser o estornudar es el modo de transmisión más común. La exposición prolongada a una persona infectada (estar dentro de los 6 pies durante al menos 15 minutos) y las exposiciones más breves a personas sintomáticas se asocian con un mayor riesgo de transmisión, mientras que las exposiciones breves a contactos asintomáticos tienen menos probabilidades de resultar en transmisión. La transmisión también puede ocurrir a través de aerosoles, pero no está claro si esta es una fuente significativa de infección en humanos fuera de un entorno de laboratorio. La existencia de aerosoles en estados fisiológicos o la detección de ácido nucleico en el aire no significa que las pequeñas partículas transportadas por el aire sean infecciosas. Actualmente, se cree que COVID-19 materno está asociado con un riesgo bajo de transmisión vertical. En la mayoría de las series reportadas, la infección de las madres por SARS-CoV-2 ocurrió en el tercer trimestre del embarazo, sin muertes maternas y con un curso clínico favorable en los recién nacidos. La importancia clínica de la transmisión del SARS-CoV2 desde superficies inanimadas es difícil de interpretar sin conocer la dosis mínima de partículas de virus que pueden iniciar la infección. La carga viral parece persistir a niveles más altos en superficies impermeables, como acero inoxidable y plástico, que, en superficies permeables, como cartón. El virus se ha identificado en superficies impermeables hasta por 3 a 4 días después de la inoculación. Se ha documentado una contaminación viral generalizada de las habitaciones de los hospitales. Sin embargo, se cree que la cantidad de virus detectada en las superficies decae rápidamente en 48 a 72 horas. Aunque la detección de virus en superficies refuerza el potencial de transmisión a través de fómites y la necesidad de una higiene ambiental adecuada, las gotitas se propagan de cara a cara. El contacto facial sigue siendo el modo principal de transmisión. La carga viral en el tracto respiratorio superior parece alcanzar su

punto máximo alrededor del momento del inicio de los síntomas y la diseminación viral comienza aproximadamente 2 a 3 días antes del inicio de los síntomas. Los portadores asintomáticos y presintomáticos pueden transmitir el SARS-CoV-2. Aunque el ácido nucleico viral puede detectarse en frotis de garganta hasta 6 semanas después del inicio de la enfermedad, varios estudios sugieren que los cultivos virales son generalmente negativos para SARS-CoV-2 8 días después del inicio de los síntomas. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades recomiendan el aislamiento durante al menos 10 días después de la aparición de los síntomas y 3 días después de la mejora de los síntomas. Sin embargo, sigue habiendo incertidumbre acerca de si se requieren pruebas seriadas para subgrupos específicos, como pacientes inmunosuprimidos o pacientes críticamente enfermos para quienes la resolución de los síntomas puede retrasarse o adultos mayores que residen en centros de atención a corto o largo plazo.[1]

Al comienzo de la infección, el SARS-CoV-2 se dirige a las células, como las células epiteliales nasales y bronquiales y los neumocitos, a través de la proteína espiga estructural viral (S) que se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (R-R-R-ACE2). La serina proteasa transmembrana de tipo 2 (TMPRSS2), presente en la célula huésped, promueve la captación viral escindiendo R-ACE2 y activando la proteína S del SARS-CoV-2, que media la entrada del coronavirus en las células huésped. R-ACE2 y TMPRSS2 se expresan en las células diana del huésped, particularmente en las células epiteliales alveolares de tipo II. De manera similar a otras enfermedades virales respiratorias, como la influenza, puede ocurrir linfopenia profunda en individuos con COVID-19 cuando el SARS-CoV-2 infecta y destruye las células de linfocitos T. Además, la respuesta inflamatoria viral, altera la linfopoyesis y aumenta la apoptosis de los linfocitos. Aunque se ha planteado la hipótesis de que la regulación positiva de los receptores R-ACE2 de los medicamentos inhibidores de la ECA y bloqueadores del receptor de angiotensina aumenta la susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2, una gran cohorte observacional no encontró una asociación entre estos medicamentos y el riesgo de infección o mortalidad hospitalaria debido a COVID-19.[1]

En etapas posteriores de la infección, cuando la replicación viral se acelera, la integridad de la barrera epitelial-endotelial se ve comprometida. Además de las células epiteliales, el SARS-CoV-2 infecta a las células endoteliales capilares pulmonares, acentuando la respuesta inflamatoria y desencadenando un influjo de monocitos y neutrófilos. Los estudios de autopsia han mostrado un engrosamiento difuso de la pared alveolar con células mononucleares y macrófagos que se infiltran en los espacios aéreos, además de la endotelialitis. Los infiltrados inflamatorios mononucleares intersticiales y el edema se desarrollan y aparecen como opacidades en vidrio esmerilado en las imágenes por tomografía computarizada. A

continuación, se produce un edema pulmonar que llena los espacios alveolares con la formación de membranas hialinas, compatible con el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) de fase temprana. El angioedema pulmonar dependiente de bradiquinina puede contribuir a la enfermedad. En conjunto, la alteración de la barrera endotelial, la transmisión de oxígeno alveolocapilar disfuncional y la capacidad de difusión de oxígeno alterada son rasgos característicos de COVID-19.[1]

2.3 Fisiopatología

Se sabe que los coronavirus causan enfermedades en humanos y animales. Entre estos, cuatro (coronavirus humanos 229E, NL63, OC43 y HKU1) infectan típicamente solo el tracto respiratorio superior y causan síntomas relativamente menores. Sin embargo, hay tres coronavirus (coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV), coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio [MERS-CoV] y SARS-CoV-2) que pueden replicarse en el tracto respiratorio inferior y causar neumonía, que puede ser fatal. El SARS-CoV-2 pertenece al género betacoronavirus. En la infección, la mediana del período de incubación es de aproximadamente 4 a 5 días antes de la aparición de los síntomas, y el 97,5% de los pacientes sintomáticos desarrollan síntomas en 11,5 días.[2]

En el momento del ingreso hospitalario, los pacientes con COVID-19 suelen presentar fiebre y tos seca con menos frecuencia, los pacientes también experimentan disnea, dolores musculares y/o articulares, dolor de cabeza/mareos, diarrea, náuseas y tos con sangre. Dentro de los 5-6 días posteriores al inicio de los síntomas, la carga viral del SARS-CoV-2 alcanza su pico, significativamente antes que SARS-CoV[1] donde la carga viral alcanza su punto máximo aproximadamente 10 días después del inicio de los síntomas. Los casos graves de COVID-19 progresan a síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), en promedio alrededor de 8 a 9 días después del inicio de los síntomas.[2]

La fisiopatología de la infección por SARS-CoV-2 se parece mucho a la de la infección por SARS-CoV[1], con respuestas inflamatorias agresivas fuertemente implicadas en el daño resultante de las vías respiratorias. Por lo tanto, la gravedad de la enfermedad en los pacientes se debe no solo a la infección viral sino también a la respuesta del huésped. El patrón de gravedad creciente con la edad también es ampliamente consistente con la epidemiología del SARS-CoV y MERS-CoV. El SDRA observado en el COVID-19 grave se caracteriza por disnea e hipoxemia. Como resultado, algunos pacientes pueden sucumbir a infecciones bacterianas y fúngicas secundarias. El SDRA puede conducir directamente a insuficiencia respiratoria, que es la causa de muerte en el 70% de los casos fatales de COVID-19. Además, la gran liberación de citocinas por el sistema inmunológico en respuesta a la infección viral y/o infecciones secundarias puede resultar en una tormenta de citocinas y síntomas de sepsis que son la causa

de muerte en el 28% de los casos fatales de COVID-19. En estos casos, la inflamación incontrolada inflige daño multiorgánico que conduce a insuficiencia orgánica, especialmente de los sistemas cardíaco, hepático y renal.[2]

Trabajos anteriores sobre el SARS-CoV demostraron que este virus se dirige principalmente a las células epiteliales de vías respiratorias, células epiteliales alveolares, células endoteliales vasculares y macrófagos del pulmón. Cuando el SARS-CoV-2 infecta las células que expresan los receptores de superficie de la enzima convertidora de angiotensina 2 (R-ACE2) y TMPRSS2, la replicación activa y la liberación del virus hacen que la célula huésped experimente piroptosis y libere patrones moleculares asociados al daño, incluyendo ATP, ácidos nucleicos y Oligómeros ASC. Estos son reconocidos por las células epiteliales vecinas, las células endoteliales y los macrófagos alveolares, lo que desencadena la generación de citocinas y quimiocinas proinflamatorias (incluidas IL-6, IP-10, proteína inflamatoria de macrófagos 1α (MIP1α), MIP1β y MCP1). Estas proteínas atraen monocitos, macrófagos y células T al sitio de la infección, promoviendo una mayor inflamación (con la adición de IFNγ producido por las células T) y estableciendo un circuito de retroalimentación proinflamatorio. En una respuesta inmunitaria defectuosa (lado izquierdo), esto puede conducir a una mayor acumulación de células inmunitarias en los pulmones, provocando una sobreproducción de citocinas proinflamatorias, que eventualmente dañan la infraestructura pulmonar. La tormenta de citocinas resultante circula a otros órganos, lo que provoca daños en múltiples órganos. Además, los anticuerpos no neutralizantes producidos por las células B pueden potenciar la infección por SARS-CoV-2 a través de la potenciación dependiente de anticuerpos (ADE), exacerbando aún más el daño orgánico. Alternativamente, en una respuesta inmune saludable (lado derecho), la inflamación inicial atrae a las células T específicas del virus al sitio de la infección, donde pueden eliminar las células infectadas antes de que el virus se propague. Los anticuerpos neutralizantes en estos individuos pueden bloquear la infección viral y los macrófagos alveolares reconocen los virus neutralizados y las células apoptóticas y las eliminan por fagocitosis. En conjunto, estos procesos conducen a la eliminación del virus y un daño pulmonar mínimo, lo que resulta en la recuperación.[2]

2.4 Tormenta de citocinas

El término "síndrome de liberación de citocinas" se acuñó para describir un síndrome similar después de la infusión de muromonab-CD3 (OKT3) desde hace más de 15 años. La tormenta de citocinas y el síndrome de liberación de citocinas son síndromes inflamatorios sistémicos potencialmente mortales que involucran niveles elevados de citocinas circulantes e hiperactivación de células inmunes que pueden

desencadenarse por diversas terapias, patógenos, cánceres, enfermedades autoinmunes y trastornos monogénicos. No hay una definición única de tormenta de citocinas o síndrome de liberación de citocinas ampliamente aceptada, y hay desacuerdo sobre cómo estos trastornos difieren de una respuesta inflamatoria apropiada. La línea entre una respuesta normal y una desregulada a una infección grave es borrosa, especialmente si se considera que ciertas citocinas pueden ser útiles para controlar una infección y perjudiciales para el huésped.[5] La tormenta de citocinas es un término general que engloba varios trastornos de desregulación inmunitaria caracterizados por síntomas constitucionales, inflamación sistémica y disfunción multiorgánica que puede conducir a insuficiencia multiorgánica si se trata de forma inadecuada. El inicio y la duración de la tormenta de citocinas varían, según la causa y los tratamientos administrados.[7] Aunque las causas iniciales pueden diferir, las manifestaciones clínicas tardías de la tormenta de citocinas convergen y a menudo se superponen. Casi todos los pacientes con tormenta de citocinas tienen fiebre y la fiebre puede ser de alto grado en casos graves. Además, los pacientes pueden presentar fatiga, anorexia, dolor de cabeza, exantema, diarrea, artralgia, mialgia y hallazgos neuropsiquiátricos. Estos síntomas pueden deberse directamente al daño tisular inducido por citocinas o cambios fisiológicos de fase aguda o pueden ser el resultado de respuestas mediadas por células inmunitarias. Los casos pueden progresar rápidamente a coagulación intravascular diseminada con oclusión vascular o hemorragias catastróficas, disnea, hipoxemia, hipotensión, desequilibrio hemostático, choque vasodilatador y muerte. Muchos pacientes tienen síntomas respiratorios, que incluyen tos y taquipnea, que pueden progresar a síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), con hipoxemia que puede requerir ventilación mecánica. La combinación de hiperinflamación, coagulopatía y recuentos bajos de plaquetas coloca a los pacientes con tormenta de citocinas en alto riesgo de hemorragia espontánea.[5] Variada sintomatología y anormalidades clínicas pueden presentarse en pacientes en tormenta de citocinas, por ejemplo a nivel cardíaco se ha descrito neumonitis, edema pulmonar, disnea, hipoxemia y SDRA, a nivel del SNC confusión, delirio, afasia, convulsiones, a nivel de cardíaco hipotensión, taquicardia, cardiomiopatía, a nivel hepático hepatomegalia, elevación de enzimas hepáticas, aumento de hepcidina, hipoalbuminemia, colestasis e insuficiencia hepática, además se observado que pacientes con tormenta de citocinas pueden presentar citopenias, leucocitosis, coagulopatía, hiperferritinemia, elevación de citocinas (p. ej., interleucina-1, interleucina-6, γ) y factores de crecimiento (p. ej., VEGF), daño endotelial y aumento de la permeabilidad vascular, síndrome de extravasación capilar, choque disrtibutivo, hemorragia espontánea y linfadenopatía.[5] En casos graves de tormenta de citocinas, también se puede desarrollar insuficiencia renal, lesión hepática aguda o colestasis y una miocardiopatía relacionada con el estrés o similar a takotsubo. La combinación de disfunción renal, muerte de células endoteliales e hipoalbuminemia de fase aguda puede conducir a síndrome de

extravasación capilar y anasarca. Los hallazgos de laboratorio en la tormenta de citocinas son variables y están influenciados por la causa subyacente.[5]

Los marcadores inespecíficos de inflamación, como la proteína C reactiva (PCR), están universalmente elevados y se correlacionan con la gravedad. Muchos pacientes tienen hipertrigliceridemia y diversas anomalías en el recuento sanguíneo, como leucocitosis, leucopenia, anemia, trombocitopenia y niveles elevados de ferritina y dímero D. Los cambios en el recuento de células circulantes se deben muy probablemente a una interacción compleja entre los cambios inducidos por citocinas, en la producción y movilización de células de la médula ósea, por la destrucción mediada por el sistema inmunitario y la migración inducida por quimiocinas. Elevaciones prominentes en los niveles séricos de citocinas inflamatorias, como interferón-γ (o CXCL9 y CXCL10, quimiocinas inducidas por interferón-γ), interleucina-6, interleucina-10 y receptor alfa soluble de interleucina-2, un marcador de activación de células T, suelen estar presentes. Los niveles séricos de interleucina-6 muy elevados se encuentran en la tormenta de citocinas inducida por la terapia de células T con CAR y en varios otros trastornos de tormenta de citocinas.[5] La fiebre, una característica clínica de la tormenta de citocinas, puede ser provocada por la interleucina-1, la interleucina-6 o el TNF a través de distintos mecanismos. Los niveles de interleucina-6, un mediador importante de la respuesta inflamatoria aguda y las características fisiopatológicas de la tormenta de citocinas, están muy elevados en varios trastornos inmunopatológicos subyacentes y en modelos de ratón de tormenta de citocinas. Tanto el tocilizumab, un anticuerpo monoclonal dirigido a la interleucin.[5]

En la tormenta de citocinas asociada a sepsis, no está claro qué tipos de células inmunitarias y citocinas pueden ser responsables de la propagación de la hiperinflamación patológica. Los antibióticos son el pilar del tratamiento. Las infecciones virales diseminadas también pueden inducir una profunda tormenta de citocinas. Los pacientes con respuestas hiperinflamatorias a microbios a menudo tienen defectos en la detección de patógenos, mecanismos efectores y reguladores o resolución de la inflamación.[7]

La tormenta de citocinas también se informó en pacientes con SARS y se asoció con desenlaces fatales. agentes inmunosupresores en los pacientes afectados, particularmente aquellos que están más gravemente enfermos, sugieren que la tormenta de citocinas puede contribuir a la patogénesis de COVID-19. Los niveles séricos de citocinas que están elevados en pacientes con tormenta de citocinas asociada a COVID-19 incluyen interleucina-1β, interleucina-6, IP-10, TNF, interferón-γ, proteína inflamatoria de macrófagos (MIP) 1α y 1β y VEGF. Los niveles más altos de interleucina-6 están fuertemente asociados con una supervivencia más corta. Aunque se ha observado desregulación inmunológica en casos graves de COVID-19, no se sabe si la hiperactividad inmunitaria o la falta de

resolución de la respuesta inflamatoria debido a la replicación viral en curso o la desregulación inmunitaria subyacen a los casos graves. La correlación entre la carga viral nasofaríngea y los niveles de citocinas (p. Ej., Interferón-α, interferón-γ y TNF), así como una disminución de la carga viral en casos moderados, pero no graves, sugiere que la respuesta inmune está asociada positivamente con la respuesta viral. Alternativamente, los descubrimientos de errores innatos de la inmunidad al interferón tipo I y autoanticuerpos contra los interferones tipo I en los casos más graves de COVID-19 sugieren que una respuesta antiviral inadecuada puede contribuir en algunos pacientes con COVID-19. Otro mecanismo hipotético implica la autoinmunidad debida al mimetismo molecular entre el SARS-CoV-2 y un autoantígeno.[5]

2.5 Presentación clínica

En promedio el período de incubación para COVID-19 es de aproximadamente 5 días (2-7 días como intervalo). En el estudio publicado por Wiersinga y Rhodes, encontraron que el 97,5% de las personas que desarrollan síntomas lo hicieron dentro de los 11,5 días posteriores a la infección, además que el intervalo mediano (rango intercuartílico) desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso hospitalario fue de 7 (3-9) días, la mediana de edad de los pacientes hospitalizados variaba entre 47 y 73 años, y que la mayoría de las cohortes tenían preponderancia masculina de aproximadamente el 60%. En el mismo estudio, Wiersinga y Rhodes encontraron que entre los pacientes hospitalizados con COVID-19, del 74% al 86% tenían al menos 50 años.

La evaluación de COVID-19 se guía por la gravedad de la enfermedad. Según datos de China, el 81% de las personas con COVID-19 tenían una enfermedad leve o moderada (incluidas las personas sin neumonía y las personas con neumonía leve), el 14% tenía una enfermedad grave y el 5% una enfermedad crítica.[7]

Los factores de riesgo de complicaciones de COVID-19 incluyen edad avanzada, enfermedad cardiovascular (cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial coronaria), enfermedad pulmonar crónica, diabetes mellitus, obesidad, cualquier tipo de cáncer, enfermedad de células falciformes o inumunosupresión asociado a trasplante de órgano. No está claro si otras afecciones (p. Ej., Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana no controlada o uso de medicamentos inmunosupresores) confieren un mayor riesgo de complicaciones, pero debido a que estas afecciones pueden estar asociadas con peores resultados después de la infección con otros patógenos respiratorios, se debe monitorear de cerca a los pacientes con COVID-19 que tienen estas condiciones está justificado.[7] Se han realizado numerosos estudios que han informado sobre los predictores de la gravedad de la

enfermedad en pacientes con COVID-19. Algunos estudios han demostrado que los casos graves o mortales de la enfermedad COVID-19 están asociados con un recuento elevado de glóbulos blancos, nitrógeno ureico, creatinina, marcadores de función hepática (transaminasas, bilirrubinas), proteína C reactiva (PCR), interleucina-6 (IL-6), menores recuentos de linfocitos (<1000/μL) y plaquetas (<$100x10^9$/L), así como menores niveles de albúmina en comparación con los casos más leves en los que la supervivencia es el resultado, a pesar de esto, las alteraciones descritas se encuentran en fases avanzadas de la enfermedad o cuando complicaciones de órganos diana ya están afectados. Estos estudios ofrecieron una comprensión inicial del impacto de la infección por SARS-CoV-2, pero los hallazgos no pueden generalizarse debido a las limitaciones de las ubicaciones geográficas, la experiencia de un solo centro y las cohortes pequeñas. Dado que la medicina de laboratorio siempre ha apoyado la toma de decisiones clínicas en diversas enfermedades infecciosas, es importante evaluar la capacidad de los biomarcadores derivados de laboratorio para facilitar la estratificación del riesgo de la enfermedad COVID-19. En un metaanálisis de 32 estudios que reflejan 10,491 pacientes COVID-19 confirmados, los investigadores encontraron algunos biomarcadores que se asociaron con malos desenlaces en pacientes hospitalizados por COVID-19. Estos biomarcadores específicos incluyeron una disminución del recuento de linfocitos, una disminución del recuento de plaquetas y niveles elevados de PCR, CPK, PCT, dímero D, LDH, ALT, AST y creatinina.[22]

2.6 COVID-19 leve

El espectro clínico de la infección por SARS-CoV-2 varía desde una infección asintomática hasta una enfermedad crítica. Entre los pacientes sintomáticos, el período medio de incubación es de aproximadamente 4 a 5 días, y el 97,5% presenta síntomas dentro de los 11,5 días posteriores a la infección. Los síntomas pueden incluir fiebre, tos, dolor de garganta, malestar y mialgias. Algunos pacientes presentan síntomas gastrointestinales, como anorexia, náuseas y diarrea. Se han notificado casos de anosmia y ageusia hasta en un 68% de los pacientes y son más frecuentes en mujeres que en hombres. En algunas series de pacientes hospitalizados, la dificultad para respirar se desarrolló una mediana de 5 a 8 días después del inicio de los síntomas iniciales; su aparición sugiere un empeoramiento de la enfermedad.[7]

Los síntomas más comunes en los pacientes hospitalizados son fiebre (hasta el 90% de los pacientes), tos seca (60% -86%), dificultad para respirar (53%-80%), fatiga (38%), náuseas/vómitos o diarrea. (15%39%) y mialgia (15%-44%).[10] Los pacientes también pueden presentar síntomas no clásicos, como síntomas gastrointestinales aislados. Se han reportado disfunciones olfativas y/o gustativas en 64% a 80

% de pacientes. La anosmia o ageusia pueden ser el único síntoma de presentación en aproximadamente el 3% de los pacientes.[6]

Un desafío importante para contener la propagación del SARS-CoV-2 es que las personas asintomáticas y presintomáticas son infecciosas. Los pacientes pueden ser infecciosos 1 a 3 días antes del inicio de los síntomas, y hasta 40 a 50% de los casos pueden atribuirse a la transmisión de personas asintomáticas o presintomáticas.[7] En un estudio de 44672 pacientes con COVID-19 en China, el 81% de los pacientes tenían manifestaciones leves, el 14% tenían manifestaciones graves y el 5% tenían manifestaciones críticas (definidas por insuficiencia respiratoria, choque séptico y / o disfunción multiorgánica).[1]

Los niños con COVID-19 tienen síntomas más leves que se limitan predominantemente al tracto respiratorio superior y rara vez requieren hospitalización. No está claro por qué los niños son menos susceptibles al COVID-19. Las posibles explicaciones incluyen que los niños tienen respuestas inmunitarias menos sólidas (es decir, sin tormenta de citocinas), inmunidad parcial a otras exposiciones virales y tasas más bajas de exposición al SARS-CoV-2.

Los pacientes que tienen una enfermedad leve generalmente se recuperan en casa, con cuidados de apoyo y aislamiento. Puede ser útil para las personas que tienen un alto riesgo de complicaciones tener un oxímetro de pulso para autocontrolar la saturación de oxígeno.[7] Los pacientes sospechosos de COVID19 asintomáticos o con síntomas leves, serán enviados a su domicilio para cumplir aislamiento por 14 días. El tratamiento será de acuerdo a la sintomatología que se presente. Se debe orientar al paciente en el cumplimiento de distanciamiento social, las medidas de prevención de COVID-19, las cuales incluyen entre otros aspectos el uso de mascarilla quirúrgica, higiene de manos frecuente y la prohibición del contacto con otras personas y actividades al aire libre.

2.7 COVID-19 moderado

Es caracterizado por taquipnea mayor a 22 respiraciones por minuto o una FiO2 menor o igual al 40% para mantener una SatO2 mayor a 94%.[55] Los pacientes que tienen una enfermedad moderada deben ser monitoreados de cerca y deben ser hospitalizados; las personas con enfermedades graves deben ser hospitalizadas. Si hay evidencia clínica de neumonía bacteriana, la terapia antibacteriana empírica es razonable, pero debe suspenderse lo antes posible. Se puede considerar el tratamiento empírico para la influenza cuando ocurre la transmisión de la influenza estacional hasta que se conozcan los resultados de las pruebas específicas.[7]

2.8 COVID-19 grave

Es caracterizado por hipoxia (PaO2/FiO2 menor a 150 o SatO2/FiO2 menor a 200 o todo paciente que requiera FIO2 mayor o igual a 50% para mantener SatO2 mayor a 94%), arritmia, hipotensión. Necesidad de oxigenación con algún dispositivo de ventilación no invasiva o cánula de alto flujo.

Las complicaciones de COVID-19 incluyen la función alterada del corazón, cerebro, pulmón, hígado, riñón y sistema de coagulación.[1]

Los eventos tromboembólicos venosos y arteriales ocurren en el 10% al 25% en pacientes hospitalizados con COVID-19. En la UCI, los eventos tromboembólicos venosos y arteriales pueden ocurrir en hasta 31% a 59% de los pacientes con COVID-19. Aproximadamente del 17% al 35% de los pacientes hospitalizados con COVID-19 son tratados en una UCI, con mayor frecuencia debido a insuficiencia respiratoria hipoxémica. Entre los pacientes en la UCI con COVID-19, 29% al 91% requieren ventilación mecánica invasiva. Además de la insuficiencia respiratoria, los pacientes hospitalizados pueden desarrollar daño renal agudo (9%), disfunción hepática (19%), disfunción hemorrágica y de coagulación (10% -25%) y shock séptico (6%). COVID-19 puede provocar miocarditis, miocardiopatía, arritmias ventriculares e inestabilidad hemodinámica. La enfermedad cerebrovascular aguda y la encefalitis se observan con enfermedad grave (en hasta el 8% de los pacientes).[16]

Aunque la mayoría de los casos pediátricos son leves, un pequeño porcentaje (<7%) de los niños ingresados en el hospital por COVID-19 desarrollan una enfermedad grave que requiere ventilación mecánica. Este síndrome inflamatorio multisistémico en niños es poco común (2 de cada 100 000 personas menores de 21 años).[21]

La edad es el factor de riesgo más importante de muerte o enfermedad crítica, y el riesgo aumenta con cada década adicional.[13] Las personas con enfermedades crónicas como enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus, inmunosupresión y obesidad tienen más probabilidades de enfermarse gravemente de COVID-19. La enfermedad grave es más común entre los hombres que entre las mujeres. El riesgo también aumenta entre ciertos grupos raciales y étnicos, como las personas negras e hispanas en los Estados Unidos.[14] Los signos de esfuerzo respiratorio excesivo, hipoxemia refractaria a la suplementación con oxígeno y encefalopatía presagian un paro respiratorio inminente y la necesidad de intubación endotraqueal urgente y ventilación mecánica.[16]

2.9 Ventilación mecánica

No está claro si COVID-19 está asociado con una forma distinta de SDRA que se beneficiaría de una nueva estrategia de ventilación mecánica, sin embargo, la mayoría de las autopsias realizadas en

pacientes con COVID-19 grave revelan la presencia de daño alveolar difuso.[16] Además, el cumplimiento del sistema respiratorio y el intercambio de gases en pacientes con insuficiencia respiratoria por COVID19 grave son similares a los de las poblaciones inscritas en ensayos terapéuticos previos para el ARDS.[22] Se plantea siempre el manejo de la ventilación mecánica en COVID-19 como ventilación mecánica protectora. Esta estrategia tiene como objetivo prevenir la lesión pulmonar inducida por el ventilador evitando la sobre distensión alveolar, la hiperoxia y el colapso alveolar cíclico. Para evitar la sobre distensión alveolar, se debe limitar tanto el volumen corriente administrado por el ventilador como la presión máxima en los alvéolos al final de la inspiración. Se debe calcular volumen corriente de 6-8ml por kilogramo de peso corporal previsto; este enfoque se denomina "Ventilación Mecánica Protectora".[16]

La presión en el circuito de las vías respiratorias al final de la pausa - "la presión de meseta" - se aproxima a la presión alveolar. Para prevenir la sobre distensión alveolar, la presión de meseta no debe exceder los 30 cm de agua.[24] Se debe establecer suficiente Presión Positiva al Final de la Espiración (PEEP), puede prevenir el colapso alveolar y facilitar el reclutamiento de regiones pulmonares inestables. Como resultado, la PEEP puede mejorar el funcionamiento del sistema respiratorio y permitir una reducción de la FiO2. Sin embargo, la PEEP puede reducir el retorno venoso al corazón y provocar inestabilidad hemodinámica, mientras que la PEEP excesiva puede provocar una sobre distensión alveolar y reducir la distensibilidad del sistema respiratorio. Ningún método en particular para determinar el nivel apropiado de PEEP ha demostrado ser superior a otros métodos.[17] También se pueden utilizar para mitigar el impulso respiratorio del paciente, lo que mejora la sincronía del paciente con la ventilación mecánica, por lo que pueden indicarse temporalmente relajantes musculares, además pueden reducir el trabajo respiratorio, lo que reduce el consumo de oxígeno y la producción de dióxido de carbono.[32]

2.10 Hipoxemia refractaria

La pronación intermitente es beneficiosa en pacientes con COVID-19 grave, sin embargo, en posición de decúbito prono durante la ventilación mecánica mejora la hipoxemia refractaria (Pao2/FiO2<150mmHg durante la respiración y FiO2 de 0,6 a pesar de la PEEP adecuada). En ensayos aleatorizados en los que participaron pacientes intubados con SDRA (no asociado con COVID-19), colocar al paciente en decúbito prono durante 16 horas al día mejoró la oxigenación y redujo la mortalidad. Los vasodilatadores pulmonares inhalados (p. ej., óxido nítrico inhalado) también pueden mejorar la oxigenación en la insuficiencia respiratoria refractaria, aunque no mejoran la supervivencia en el SDRA no asociado con COVID-19.[17] el uso de Oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO)

es una estrategia de rescate potencial en pacientes con insuficiencia respiratoria refractaria, sin embargo no ha arrojado datos sobre mejoría de la mortalidad.[16]

2.11 Cuidados de apoyo

Los pacientes con COVID-19 a menudo presentan depleción de volumen y reciben reanimación con líquido isotónico, por lo que se debe reanimar lo necesario. Después de los primeros días de ventilación mecánica, el objetivo debe ser evitar la hipervolemia. Si el paciente está hipotenso, la dosis de vasopresor puede ajustarse para mantener una presión arterial media de 60 a 65 mm Hg. La noradrenalina es el vasopresor preferido. La presencia de inestabilidad hemodinámica inexplicable debe motivar la consideración de isquemia miocárdica, miocarditis o embolia pulmonar. En series de casos, aproximadamente el 5% de los pacientes con COVID-19 grave han recibido terapia de reemplazo renal. Debido a que la coagulación sanguínea en el circuito es común en pacientes con COVID-19, grave, la eficacia de la terapia de reemplazo renal continua es incierta. [6]

Los pacientes hospitalizados con COVID-19 grave a menudo se tratan empíricamente con antibióticos. Sin embargo, la coinfección bacteriana es rara cuando los pacientes inmunocompetentes se presentan por primera vez en el hospital. Los antibióticos pueden suspenderse después de un curso corto si hay signos de coinfección bacteriana, como leucocitosis. y los infiltrados pulmonares focales están ausentes y si se observa normalización de niveles de procalcitonina.[18] Los pacientes con COVID-19 que reciben ventilación mecánica deben recibir la nutrición y el cuidado adecuados para evitar el estreñimiento y lesiones en la piel y la piel. córneas. Si la condición de un paciente se ha estabilizado, los médicos deben intentar suspender la sedación continua todos los días.[38] El despertar diario puede ser un desafío porque un aumento en el trabajo respiratorio y la pérdida de sincronía con la ventilación mecánica pueden resultar en angustia e hipoxemia. Durante la pandemia de COVID-19, una oleada abrumadora de pacientes que se presentan a un hospital puede requerir temporalmente el racionamiento de la salud.[16]

2.12 Comorbilidades de mal pronóstico asociado a COVID-19

Las comorbilidades más comunes en pacientes hospitalizados incluyen hipertensión (presente en 48% 57% de los pacientes), diabetes (17% -34%), enfermedad cardiovascular (21% -28%), enfermedad pulmonar crónica (4%-10%), enfermedad renal crónica (3% -13%), neoplasia (6%-8%) y enfermedad hepática crónica (<5%).[1] Un estudio de 20,133 personas hospitalizadas con COVID-19 en el Reino Unido informó que el 17,1% fueron ingresados en unidades de cuidados intensivos o de alta dependencia (UCI).

Aunque sólo aproximadamente el 25% de los pacientes infectados tienen comorbilidades, entre el 60% y el 90% de los pacientes infectados hospitalizados tienen comorbilidades.[6]

2.13 Diagnóstico de COVID-19

La sospecha diagnóstica en pacientes con COVID-19 se hace a base de una serie de signos y síntomas, sin embargo, se necesita confirmar el diagnóstico mediante detección de material genético viral o partes de antígenos. Durante la primera semana tras la aparición de los síntomas por lo general se detectan concentraciones víricas relativamente altas en las muestras obtenidas de las vías respiratorias altas, por lo que se recomienda extraer secreciones nasofaríngeas y orofaríngeas y es más probable que las pruebas den positivo tras la primera semana de la enfermedad si se utilizan muestras de vías respiratorias bajas.[33] La prueba de Reacción en cadena de la polimerasa realiza la detección y ampliación del ácido nucleico (NAAT) del SARS-CoV-2, su sensibilidad es alta justo antes y poco después del inicio de los síntomas.[35] Si la prueba es negativa en una persona que se sospecha que tiene COVID-19, se recomienda repetir la prueba. La especificidad de la mayoría de los ensayos de PCR del SARS-CoV-2 es casi del 100% siempre que no se produzca contaminación cruzada durante el procesamiento de la muestra.[7]

Las pruebas de antígenos son generalmente menos sensibles que las pruebas de PCR, pero son menos costosas y pueden usarse en el punto de atención con resultados en 15 minutos, sin embargo, la sensibilidad y especificidad es menor y disminuyen marcadamente luego de la primera semana, por lo que no se recomienda su uso posterior a los 7 días del inicio de los síntomas.[7] No debe repetirse en una personas asintomáticas dentro de los 90 días posteriores a una infección previa por SARS-CoV-2, incluso si la persona ha tenido una exposición significativa al SARS-CoV-2, debido a que pueden reportarse falsos positivos.[47]

Las pruebas de serológicas de anticuerpos contra SARS-CoV-2 miden diferentes inmunoglobulinas humanas y detectan anticuerpos contra varios antígenos virales con el uso de diferentes métodos analíticos, por lo que es un desafío la comparación directa de las diferentes pruebas disponibles en el mercado. Los anticuerpos anti-SARS-CoV-2 son detectables en la mayoría de los pacientes 14 días o más después de la aparición de los síntomas. Su uso en el diagnóstico generalmente se reserva para personas que se sospecha que tienen COVID-19 pero tienen pruebas de PCR negativas y en cuyos síntomas comenzaron al menos 14 días antes. La prueba de anticuerpos después de 2 semanas también

puede considerarse cuando existe una razón clínica o epidemiológica para detectar una infección pasada, como la vigilancia serológica.[6,7]

El Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos, en las guías de tratamiento actualizadas en julio de 2021 recomiendan que para diagnosticar COVID-19 en fases agudas, se debe realizar la reacción en cadena de la polimerasa con una muestra recolectada del tracto respiratorio superior (nasofaríngea, nasal o espécimen orofaríngeo), y en adultos intubados se deben obtener muestras del tracto respiratorio inferior si una muestra inicial del tracto respiratorio superior es negativa, mediante lavado bronquial o broncoalveolar.[47] No se recomienda uso de pruebas serológicas (anticuerpos) como examen diagnóstico de infección aguda por SARS-CoV-2 o para detectar respuesta inmune.[33,47]

2.14 Procalcitonina

La procalcitonina es un péptido de 116 aminoácidos sintetizado por las células C de la glándula tiroides. Sin embargo, en diferentes cuadros clínicos, pero principalmente en cuadros infecciosos, se inicia su síntesis en tejidos extra tiroideos, como bazo, hígado, testículos, grasa o cerebro, por lo que sus niveles en sangre se elevan. También es producido por tumores neuroendocrinos, como el carcinoma medular de tiroides, carcinoma microcítico de pulmón y el Síndrome carcinoide. El aumento de la procalcitonina en el contexto de infección o inflamación sistémica se observa habitualmente en las 2-4 h siguientes al inicio del cuadro, con un máximo en torno a las 8-24 h y persistencia de valores elevados hasta la resolución del proceso. Un valor de 0.5mcg/L se usa como punto de corte a partir del cual hay riesgo de sepsis. Se ha descrito un valor predictivo negativo del 99% y un rango de 70-90% como valor predictivo positivo para detectar cuadros infecciosos bacterianos sistémicos, por lo que se usa como marcador relativamente confiable para valoración de antibioticoterapia en un contexto clínico adecuado.[57]

2.15 Radiología

La radiografía de tórax tiene algunas ventajas por su alta disponibilidad, es rápida y sencilla de realizar, además el uso de equipos portátiles evita la movilización de los pacientes, son útiles para evaluar la colocación de catéteres, sondas y otros dispositivos. También, resultan eficaces para identificar las complicaciones de la ventilación y para el seguimiento de la evolución de los cambios en el parénquima pulmonar. Los patrones radiológicos más característicos son: opacidades, focales o difusas, que recuerdan un patrón intersticial, dado por la afectación del intersticio pulmonar, que compromete el intersticio axial y subpleural; vidrio esmerilado, que puede ser focal, único o múltiple o en forma difusa;

infiltrado acinar de aspecto nodular focal, único o múltiple; patrón acinar-intersticial, focal o difuso o un patrón de neumonía en organización.[39] Escala para estratificación de la severidad relacionada con la radiografía de tórax (RALE) fue diseñada originalmente para estimar el grado de edema pulmonar en la insuficiencia respiratoria. En la actual pandemia por la Covid-19 ha sido utilizada tanto en su versión original como o modificada. RALE modificada propone una escala hasta 8 puntos según la extensión de la afectación pulmonar. La puntuación se obtiene dividiendo visualmente en cuatro áreas cada pulmón, cada área supone el 25 % del parénquima pulmonar y por cada área afectada con opacidades en vidrio esmerilado o consolidaciones se asigna 1 punto, posteriormente la puntuación se obtiene con el cálculo de la afectación de cada pulmón por separado y sumándolos finalmente.[10]

Hay ciertos hallazgos típicos de neumonía COVID-19 observables en TAC, tales como área de opacidad en vidrio deslustrado, el cual consiste en el aumento tenue de la atenuación pulmonar que permite ver a su través sin llegar a borrar las estructuras vasculares subyacentes, es el hallazgo predominante independiente del estadio de la enfermedad y el más precoz. El patrón en empedrado es un patrón lineal por engrosamiento de septos interlobulillares que se superpone a un patrón en vidrio deslustrado subyacente y se debe a edema alveolar e inflamación intersticial aguda, cuando se observa se debe interpretar como signo de progresión de la enfermedad. Se pueden observar incluso áreas de consolidación, tractos como líneas subpleurales o bandas parenquimatosas subpleurales.[12] Se describen las alteraciones encontradas en TAC de tórax según los grados de afectación por COVID-19 de la siguiente manera:[11]

- CO-RADS 1: sin sospecha: hallazgos normales,
- CO-RADS 2: bajo nivel de sospecha: ausencia de Opacidades en Vidrio Esmerilado (OVE), presencia de signos de árbol en yema con infiltrados con diseminación endobronquial o hallazgos de bronquiolitis,
- CO-RADS 3: indeterminado: OVE unifocal;
- CO-RADS 4: alto nivel de sospecha, OVE multifocal unilateral;
- CO-RADS 5: nivel de sospecha muy alto; OVE multifocal bilateral.

El Colegio Estadounidense de Radiología recomienda no utilizar la tomografía computarizada como prueba de detección o estudio de imagen inicial para diagnosticar COVID-19, e insta a que se utilice "con moderación" y solo en pacientes hospitalizados cuando existan indicaciones específicas.[10]

2.16 Tratamiento farmacológico

Con respecto al tratamiento indicado, se recomienda según el grado de afectación. En la normativa del Ministerio de Salud de El Salvador en casos de COVID-19 leve se describen los siguientes fármacos Ivermectina, con dosis recomendada es de 36mg una sola toma o 2 tabletas diarias por 3 días, si pesa menos de 80 Kg, mayor a ese peso 3 tabletas al día por 3 días, Aspirina: una tableta de 80 a 100 mg cada día por el tiempo que el médico lo indique (se recomienda hasta 2 semanas después de desaparecer la sintomatología), Acetaminofén: 2 tabletas de 500mg vía oral cada 8 horas y Vitamina C: 1 g vía oral cada 6 horas por 7 días y Zinc: 50 mg vía oral 2 veces al día por 7 días y Vitamina D. 2000 U vía oral cada 12 horas por 7 días.[55]

Con respecto al tratamiento de formas moderadas y graves de COVID-19. se ha demostrado que la dexametasona reduce la mortalidad entre los pacientes hospitalizados con COVID-19 que requieren oxígeno, en particular los que reciben ventilación mecánica. Debido a las múltiples complicaciones tromboembólicas asociadas a COVID-19 y su fisiopatología relacionada, otro tratamiento fundamental es el uso de heparinas. Remdesivir fue aprobado por la FDA (Administración de Drogas y Alimentos) para el tratamiento de COVID-19 en pacientes hospitalizados, sobre la base de ensayos aleatorizados que muestran que el medicamento reduce el tiempo de recuperación clínica; sin embargo, se necesitan más datos para informar su papel en el tratamiento de COVID-19 grave. Otro tipo de antivirales están desaconsejados, al momento. El uso de plasma de paciente convaleciente se ha venido desaconsejando gradualmente, por la evidencia acumulativa gradual de su inefectividad. El Tocilizumab es un medicamento que forma parte de los anticuerpos monoclonales y actúa mediante unión al receptor celular de la interleucina-6, bloqueando dicho receptor y provocando inhibir la respuesta inmune y disminuir el daño celular indirecto producido por la respuesta inmune a los órganos más invadidos por el SARS-CoV2. El uso del tocilizumab está aprobado para el tratamiento de la Enfermedad de Castleman y para la Artritis reumatoide.

CAPÍTULO III. SISTEMA VARIABLES

3.1 CONCEPTUALIZACIÓN DE VARIABLES

3.1.1 Variables independientes

- Datos demográficos

- Enfermedades crónico-degenerativas
- Signos vitales
- Tipo de oxígeno suplementario al ingreso
- Alteraciones de exámenes de laboratorio
- Antibioticoterapia
- Días de estancia intrahospitalaria
- Alta hospitalaria

3.1.2 Variable dependiente

- Procalcitonina

3.2. Operacionalización de Variables

Objetivo específico	Unidad de análisis	Variable Conceptual	Variable Operacional	Tipo	Indicador	Valor del indicador	Técnica y Tipo de Instrumento por utilizar
1. Describir características clínicas de los pacientes con neumonía grave asociada a COVID-19	Expediente Clínico	Datos demográficos	Edad y sexo	Cuantitativa discreta y Cualitativa nominal dicotómica	Edad en años	30-39 años, 40-49 años, 50-59 años, 60-69 años, 70-79 años, >79 años	Técnica: Revisión de expediente clínico Tipo de instrumento por utilizar: Hoja de vaciamiento de datos
					Sexo biológico de nacimiento	Femenino Masculino	
		Signos vitales	Signos vitales, de los cuales se tomarán presión arterial, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria	Cualitativa	Alteración en la presión arterial	Hipotensión (PA<90/60mmHg) Crisis Hipertensiva (PA>210/130mmHg)	
					Alteración en la frecuencia cardíaca	Taquicardia (>100lpm) Bradicardia (<60lpm)	
					Alteración en la frecuencia respiratoria	Taquipnea (>20rpm)	

Objetivo específico	Unidad de análisis	Variable Conceptual	Variable Operacional	Tipo	Indicador	Valor del indicador	Técnica y Tipo de Instrumento por utilizar
1. Describir características clínicas de los pacientes con neumonía grave asociada a COVID-19	Expediente Clínico	Enfermedades crónico-degenerativas de base	Enfermedades crónicas diagnosticadas previamente y descritas en el expediente clínico	Cualitativa nominal polidicotómica	Antecedente de Diabetes Mellitus	DM	Técnica: Revisión de expediente clínico Tipo de instrumento por utilizar:
					Antecedente de Hipertensión arterial	HTA	
					Antecedente de Enfermedad renal crónica no terminal	ERC no terminal	
					Antecedente de Accidente cerebro vascular	ACV	

					Antecedente de EPOC o Asma	EPOC o Asma	Hoja de vaciamiento de datos
					Antecedente de Obesidad	Obesidad	
					Antecedente de Dislipidemia	Dislipidemia	
					Antecedente de hipotiroidismo, hipertiroidismo o hepatopatía crónica	Otra enfermedad crónica	
		Necesidad de Oxigeno suplementario al ingreso	Tipo de Oxigenoterapia	Cualitativa polidicotómica	Paciente sin soporte de oxígeno al ingreso	Sin O2 suplementario	
					Uso de cánula nasal de bajo flujo al ingreso	CNBF	
					Uso de Mascarilla con bolsa reservorio al ingreso	MR	
					Uso de Cánula nasal de alto flujo al ingreso	CNAF	
					Usuario de Ventilación Mecánica Invasiva al ingreso	VMI	

Objetivos específicos	**Unidad de análisis**	**Variable Conceptual**	**Variable Operacional**	**Tipo**	**Indicador**	**Valor del indicador**	**Técnica y Tipo de Instrumento por utilizar**
2. Conocer los valores de los niveles de exámenes de laboratorio al ingreso, en pacientes con COVID-19 grave.	Expediente Clínico	Elevación de exámenes de laboratorio al ingreso que miden respuesta inmune, marcadores	Elevación de exámenes de laboratorio al ingreso	Cualitativa nominal dicotómica	INL >6.5	INL >6.5	Técnica: Revisión de expediente clínico
					Leucocitosis >10,000 pmn/mm^3	Leucocitosis	
					Trombocitopenia <150,000plq/mm^3	Trombocitopenia	

3. Comparar los niveles de procalcitonina con respecto al estado clínico y la antibioticoterapia en COVID-19 grave.		inflamatorios y disfunción orgánica (sistemas hematológico, renal, hepático)			Anemia (hemoglobina menor a 14gr/dL en hombres y menor a 13gr/dL en mujeres)	Anemia	Tipo de instrumento por utilizar: Hoja de vaciamiento de datos
					Leucopenia <5000pmn/mm^3	Leucopenia	
					Hipernatremia>145mEq/L o hiponatremia<135mEq/L	Hiper/hiponatremia	
					Hiperkalemia >5.5mEq/L o hipokalemia<3.5mEq/L	Hiper/hipokalemia	
					Creatinina sérica >1.2mg/dL	Creatinina elevada	
					TGO>40 U/L y TGP>56 U/L	Hipertransaminasemia	
					Hipoalbuminemia<3.5gr/dL	Hipoalbuminemia	
					Prolongación de TP >10.8seg o TPT>28.1seg	Prolongación de TP o TPT	
					PCR >75mg/dL	PCR	
					Ferritina>500ng/mL	Ferritina	
					LDH>280mg/dL	Lactato deshidrogenasa	
		Procalcitonina	Niveles de procalcitonina	Cualitativa ordinal	1.Procalcitonina normal: <0.5ng/mL, 2.Procalcitonina parcialmente elevada: 0.5-2.0ng/mL, 3.Procalcitonina elevada >2ng/mL.	1.Procalcitonina normal 2.Procalcitonina parcialmente elevada 3.Procalcitonina elevada	

Objetivos específicos	**Unidad de análisis**	**Variable Conceptual**	**Variable Operacional**	**Tipo**	**Indicador**	**Valor del indicador**	**Técnica y Tipo de Instrumento por utilizar**

4. Describir el tipo de soporte de oxígeno suplementario y el desenlace, en pacientes con COVID19. 5. Comparar los días de estancia intrahospitalaria de pacientes y la ventilación mecánica en pacientes con COVID-19.	Expediente Clínico	Evolución clínica durante el ingreso y Desenlace del paciente	Alta hospitalaria Fallecimiento Ventilación mecánica en hospitalización Días de sobrevida Días de estancia intrahospitalaria	Cualitativa nominal polidicotómica	Paciente dado de alta posterior a haber estado ingresado en UCI	Alta	Técnica: Revisión de expediente clínico Tipo de instrumento por utilizar: Hoja de vaciamiento de datos
					Paciente que falleció en Unidad de Cuidados Intensivos	Muerte	
					Pacientes que ingresaron sin ventilación mecánica invasiva y que durante el ingreso presentaron empeoramiento clínico y necesidad de ventilación mecánica invasiva	VMI posterior al ingreso	
					Días que los pacientes permanecieron ingresados antes que fallecieran	Días de sobrevida	
					Total de días que permaneció ingresado en cualquier servicio del Hospital Militar Central	DEIH	
		Cumplimiento de tratamiento antibiótico durante el ingreso en la UCI	Cumplimiento de Antibioticoterapia durante el ingreso en la UCI	Cualitativa nominal dicotómica	Indicación y cumplimiento de Antibioticoterapia IV en cualquier momento del ingreso, por más de 3 días seguidos	Antibioticoterapia IV	

CAPÍTULO IV. MARCO METODOLOGICO

4.1 TIPO DE ESTUDIO

Se trata de una investigación Observacional, Descriptivo, de tipo Transversal

4.2 ÁREA DE ESTUDIO

Alteraciones clínicas y de laboratorio en pacientes con COVID-19 y neumonía grave.

4.3 UNIDAD DE ANÁLISIS

La unidad de análisis es cada uno de los Expediente Clínicos, de los pacientes de 18 a 90 años diagnosticados con COVID-19 grave que cumplen los criterios de inclusión y no cumplen ningún criterio de exclusión.

4.4 POBLACIÓN Y MUESTRA

4.4.1 Población

Se escogió como población de estudio hombres y mujeres de 18 a 90 años que presenten hisopado nasofaríngeo de reacción de cadena de polimerasa positivo para SARS-CoV 2, en cualquier momento del ingreso hospitalario, que cumplan criterios de COVID-19 grave y estén con oxigenoterapia con mascarilla con bolsa de reservorio, cánula nasal de alto flujo o ventilación mecánica. El total de la población que fue ingresada en Unidad de Cuidados Intensivos fue de 58 personas.

4.4.2 Muestra

El tamaño de la muestra es el mismo tamaño de la población elegible y consta de 19 pacientes, debido a la poca cantidad de pacientes seleccionables. Al indagar detalladamente la información de cada paciente, se observó que había múltiples vacíos en descripciones en la historia clínica de ingreso, incompleta información en el examen físico o ausencia de exámenes de laboratorio necesarios. Algunos pacientes no tenían reporte de hisopado nasofaríngeo para SARS-CoV-2, debido a que fallecieron antes de su reporte o por falta de notificación de la institución encargada. Además, se evidenciaron casos de pacientes que exigieron traslado a otros centros de salud.

4.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

4.5.1 Criterios de inclusión •

Pacientes de 18 a 90 años.

- Ingresados en el Hospital Militar Central, en el área de Cuidados Intensivos, en los meses de mayo a julio de 2020.
- Hisopado nasofaríngeo positivo para SARS-CoV-2 por Reacción en Cadena de la Polimerasa en Tiempo Real.
- Oxigenoterapia de soporte con mascarilla con bolsa reservorio, cánula nasal de alto flujo o ventilación mecánica invasiva.
- Radiografía de tórax en proyección postero anterior o anteroposterior con infiltrados pulmonares bilaterales de predominio periférico o también áreas de consolidación bilateral. Si está disponible el Score RALE debe ser mayor a 6, de un total de 8 puntos.
- Ausencia de procesos infecciosos bacterianos 2 semanas previos al ingreso, confirmados por historia clínica, examen físico o exámenes de laboratorio.

4.5.2 Criterios de exclusión

- Ausencia de reporte de Hisopado nasofaríngeo PCR-RT o que se reporte negativo.
- Pacientes con COVID-19 leve o moderado.
- Pacientes con enfermedades linfoproliferativas o mielosupresoras de base.
- Pacientes con uso de esteroides o inmunosupresores como tratamiento de base.
- Pacientes con foco infección confirmado.
- Cumplimiento de antibioticoterapia endovenosa en las últimas 2 semanas antes de su ingreso.
- Pacientes sin reportes de exámenes de laboratorio.

4.6 MÉTODOS, TÉCNICAS E INSTRUMENTOS

4.6.1 Métodos

El método de recolección de información se realizó mediante revisión de registros de los expedientes clínicos.

4.6.2 Técnicas

La técnica de estudio fue la Revisión de Expediente clínico y posteriormente se realizó la recolección de información.

4.6.3 Instrumento de recolección de datos

La Hoja de recolección de información contiene todas las variables de interés, consta de una tabla donde hay espacios para la transcripción manual evidenciando las Enfermedades crónico degenerativas a indagar, como Hipertensión arterial, Diabetes Mellitus, Enfermedad renal crónica, Accidente cerebrovascular, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, Asma bronquial, Obesidad, Dislipidemia, además de la condición al ingreso, si han presentado crisis hipertensiva, hipotensión, hiperglicemia, y el grado de oxigenoterapia. Se detallará además el tipo de oxígeno suplementario al ingreso, la cual puede ser Cánula nasal de bajo flujo, Mascarilla con bolsa reservorio, Cánula nasal de alto flujo o Ventilación mecánica invasiva. Se recabará información sobre alteraciones de exámenes de laboratorio: como leucocitosis, índice Neutrófilos/Linfocitos >6.5, anemia, trombocitopenia, entre otros exámenes y también se detallará la información como el Cumplimiento de medicación durante el ingreso, los días de estancia intrahospitalaria y el desenlace del paciente (fallecimiento o alta hospitalaria).

4.7 PROCEDIMIENTOS

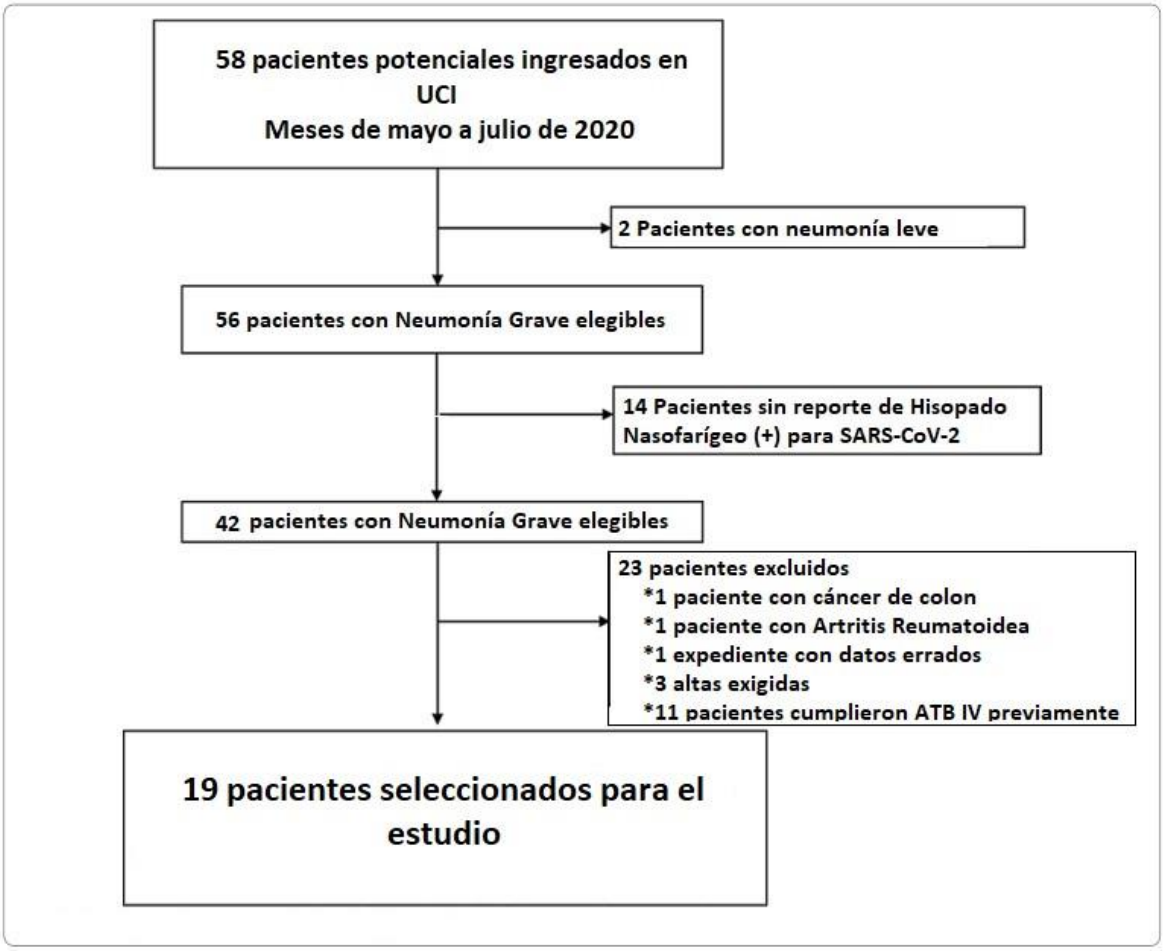
4.7.1 Recolección de datos

La recolección de datos se hizo a través del Sistema de Gestión Hospitalaria, extrayendo la información de los casos clínicos en los expedientes digitales de los pacientes.

4.7.2 Procesamiento y análisis de datos

El procesamiento de los datos se realizó en Microsoft Excel, usando la base de datos de las fórmulas para las medidas de tendencia central para describir más ordenadamente los datos recabados, facilitando el análisis. Se realiza el análisis de datos en tablas de frecuencias simples por la poca población del presente estudio.

A continuación, se presenta un esquema que resume la selección de los pacientes ingresados en la UCI.



4.8 CONTEXTO ÉTICO DE LA INVESTIGACIÓN

Para la realización de la presente investigación se solicitó permiso a las autoridades del Hospital Militar Central, a quienes se les explicó el tema de investigación y el motivo, aceptando de forma voluntaria su realización. Además, se obtuvo la aceptación del título de investigación en base a los protocolos y normas del Comité de Ética de la Universidad Salvadoreña Alberto Masferrer. Los resultados de esta investigación no fueron manipulados y se presentan tal y como lo indicaba el instrumento de recolección de información. Se asegura la completa privacidad y confidencialidad de los hallazgos del estudio y que se publican únicamente con fines educativos y de investigación, para beneficio de la sociedad. Esta investigación

CAPÍTULO V. ANÁLISIS DE RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 ANÁLISIS DE RESULTADOS

Tabla 1: Sexo y edad de los pacientes con COVID-19 grave ingresados en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

Rangos de edad	Número	Sexo
30-39	1	1M
40-49	4	4M
50-59	7	2F, 5M
60-69	3	3M
70-79	2	2M
>79	2	1F, 1M
TOTAL	**19**	

Fuente: base de datos del estudio.

Descripción: en la **Tabla 1** se observa el número de pacientes del sexo femenino y masculino. De un total de 19 pacientes, 16 pacientes fueron hombres. Apenas 3 mujeres de un total de 19 pacientes fueron ingresadas por COVID-19 grave. Se observa además que solo 2 pacientes mayores de 79 años y 2 pacientes entre los 70 y 79 años fueron ingresados. 3 pacientes fueron ingresados en los rangos de edad de 60 a 69 años. La mayoría de la población está en los rangos de edad de 50 a 59 años y de 40 a 49 años.

Análisis: se observa claramente el predominio de pacientes masculinos que fueron afectados con COVID-19 grave. La mayor parte de pacientes ingreados en la UCI fueron adultos de mediana edad y no adultos mayores, como cabría esperar. Esto se puede explicar principalmente por los criterios de ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos, debido a que se da mayor prioridad a pacientes jóvenes con mejores pronósticos de sobrevida que adultos mayores con mal pronóstico.

Tabla 2. Condición clínica de los pacientes con COVID-19 grave.

Estado clínico al ingreso	Crisis hipertensiva	Hipotensión	Taquipnea	Taquicardia
TOTAL	1	3	19	15

Fuente: base de datos del estudio.

Descripción: en la **Tabla 2** se puede observar que únicamente 3 pacientes estaban hipotensos desde el ingreso, por lo que se inició tratamiento con aminas vasoactivas. Solo 1 paciente presentaba crisis hipertensiva al momento del ingreso. Todos los pacientes presentaban taquipnea leve y 15 pacientes presentaban taquicardia.

Análisis: todos los pacientes hipotensos estaban en ventilación mecánica invasiva y su condición clínica era de mayor severidad. El paciente que ingresó con crisis hipertensiva era paciente hipertenso conocido, no se pudo verificar si la crisis hipertensiva era asociada a suspensión de tratamiento o era asociado a

alteraciones cardiovasculares asociadas a COVID-19 grave. A pesar de que estaban con oxígeno suplementario, se observó que todos los pacientes estaban taquipneicos y la mayoría estaban taquicárdicos.

Tabla 3. Tipo de oxigenoterapia al ingreso

Tipo de oxigenoterapia al ingreso	CNBF	MR	CNAF	VMI
TOTAL	5	4	3	5

Fuente: base de datos del estudio.

Descripción: en la **Tabla 3** se describen el total de pacientes con oxígeno al ingreso, suma 17 personas debido a que 2 pacientes ingresaron sin necesidad de oxígeno suplementario. Al ingreso 5 pacientes tenían oxígeno por Cánula Nasal de Bajo Flujo (CNBF) y 5 pacientes ingresaron con Ventilación Mecánica Invasiva (VMI). 4 pacientes ingresaron con necesidad de oxígeno suplementario por Mascarilla Reservorio (MR).

Análisis: el uso de oxígeno suplementario es un criterio de ingreso, por lo que es esperado que la mayoría de las pacientes tengan esta característica, sin embargo, el tipo de soporte de oxígeno al ingreso fue heterogéneo. Se puede deducir que la ausencia de necesidad de oxígeno suplementario al momento de ingreso o uso de oxígeno a bajo flujo al momento del ingreso no se puede correlacionar de forma confiable con el buen pronóstico y ausencia de muerte o complicaciones, debido a que todos terminaron necesitando CNAF o VMI.

Tabla 4. Comorbilidades por orden de frecuencia de los pacientes con COVID-19 grave.

Paciente	DM	HTA	EPOC/Asma	Obesidad	Dislipidemia
TOTAL	**7**	**8**	**2**	**4**	**2**

Fuente: base de datos del estudio.

Descripción: en la **Tabla 4** se observa la distribución de frecuencias simples de las enfermedades crónico-degenerativas más prevalentes en nuestra población. Se observa que 7 pacientes (36%) son diabéticos, 8 pacientes (42%) tienen antecedente de hipertensión arterial, 4 pacientes tienen obesidad y 2 pacientes tienen asma/EPOC y dislipidemia. Al observar la cantidad de enfermedades acumuladas por cada paciente, la mayoría de la población (7 pacientes) no tenían ninguna enfermedad crónicodegenerativa de base.

Análisis: la mayor cantidad de la población es hipertensa y diabética, los cuales son 2 de los factores de riesgo más frecuentes para desarrollar COVID-19 grave. Otro factor importante es la obesidad, el cual podría atribuirse como factor de riesgo más prevalente en los pacientes adultos de edad media. La mayor cantidad de población está agrupada entre los pacientes que no tenían ninguna enfermedad de base o solo

una. La prevalencia de enfermedades crónico-degenerativas es baja en la población de estudio debido a los criterios de ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos.

Tabla 5. Alteraciones de laboratorio de los pacientes con COVID-19 grave.

	LDH	Ferritina	INL>6.5	Aumento TGO/TGP	Leucocitosis	PCR	Hiperglicemia	Hiper/Hiponatremia	Hipoalbuminemia	Hiper/Hiponatremia	Hiper/Hipokalemia	Trombocitopenia	Creatinina	Procalcitonina>2	Anemia	Aumento TP/TPT
Total	17	17	13	13	11	11	11	8	10	8	6	5	4	3	2	0

Fuente: base de datos del estudio.

Descripción: en la **Tabla 5** se representan las alteraciones más frecuentemente asociadas a gravedad o empeoramiento clínico para describir la prevalencia en el grupo de estudio. En dicha Tabla se observa que 17 pacientes presentaron elevación de concentración de ferritina y de LDH. 13 pacientes presentaron valores del Índice de Netrófilos/Linfocitos >6.5, siendo en total 13 de los 19 pacientes en estudio (68%). 13 pacientes presentaron elevación de transaminasas (68%), 11 pacientes presentaron leucocitosis (57%) y 10 pacientes presentaron hipoalbuminemia (52%). Se reportó hiper o hiponatremia en 8 pacientes, hiper o hipokalemia en 6 pacientes y solo 4 pacientes presentaron elevación de la creatinina al ingreso. 11 pacientes presentaron elevación de proteína C reactiva e hiperglicemia, 5 pacientes presentaron trombocitopenia, 3 pacientes presentaron aumento de procalcitonina, 2 pacientes presentaron anemia y solo un paciente presentó leucopenia.

Análisis: las alteraciones en el hemograma se correlacionan a la respuesta inmune del paciente y los efectos sistémicos del proceso patológico, el aumento del INL>6.5 es un dato que se puede asociar con alto riesgo de complicaciones y muerte asociada a COVID-19, también se ha evidenciado que tiene mayor relevancia que los niveles de linfopenia y de leucocitosis.

Todos los pacientes del estudio que presentaron elevación de creatinina al ingreso, no tenían antecedentes de enfermedad renal crónica. El desarrollo de Insuficiencia renal aguda en pacientes hospitalizados por COVID-19 confiere un mal pronóstico.[52] Es importante tomar en cuenta que todos los pacientes que presentaron lesión renal fue de forma aguda. A pesar de la gravedad de los pacientes del estudio y la alta mortalidad (10 pacientes en total fallecieron), no se reportan de forma congruente los mismos valores para la elevación de la creatinina o alteraciones electrolíticas. Este hecho puede ser explicado debido a

que se tomaron los primeros exámenes de laboratorio y no el valor más alto durante el ingreso. Todos los pacientes con elevación de la creatinina sérica al ingreso fallecieron posteriormente.

Con respecto a los marcadores de función hepática, en COVID-19, la hipoalbuminemia se asocia a lesión hepática por disfunción de la síntesis proteica y la hipertransaminasemia se asocia a ruptura hepatocelular. La elevación de transaminasas en COVID-19 está asociado a mal pronóstico.[53] Es importante mencionar que la elevación fue leve en todos los casos y no se alcanzaron valores de lesión hepática aguda.

Con respecto al análisis de los marcadores inflamatorios y de gravedad para COVID-19. La procalcitonina es un marcador que se ha descrito en algunos estudios como factor pronóstico de gravedad [8,13, 15, 17, 47], aunque usualmente se ha asociado a procesos infecciosos bacterianos y riesgo de sepsis. A pesar de que posteriormente todos los pacientes presentaron cuadros graves, no todos aumentaron marcadamente los niveles de PCR desde el inicio. La elevación de los niveles de ferritina y LDH evidencian marcado proceso inflamatorio de base y replicación viral, respectivamente. Por la heterogeneidad de estos valores, se puede comentar que ningún marcador de laboratorio es completamente confiable ni se puede asociar de forma inequívoca a estado de gravedad clínica por sí solo.

Tabla 7. Valores de Procalcitonina al ingreso de los pacientes con COVID-19 grave.

Paciente	Valor de procalcitonina	Cumplió antibioticoterapia
1	**7.37**	SI
2	0.28	SI
3	**2.24**	NO
4	0.28	NO
5	0.47	NO
6	**1.07**	SI
7	0.34	SI
8	**1.46**	NO
9	**1.95**	SI
10	**2.47**	SI
11	0.11	SI
12	0.47	SI
13	0.41	NO

14	0.45	SI
15	0.04	NO
16	0.09	NO
17	0.19	NO
18	0.12	SI
19	0.08	NO
	TOTAL:	**10 CUMPLIERON ATB**

Fuente: base de datos del estudio.

Descripción: en la **Tabla 7** se observan los resultados de las concentraciones de procalcitonina de cada paciente analizado en el estudio. Se hace énfasis en 3 grupos de pacientes, son 3 los pacientes con niveles altos de procalcitonina (mayor de 2ng/mL). Son 3 los pacientes con niveles parcialmente elevados de procalcitonina (0.5-2ng/mL). Los pacientes con procalcitonina elevada suman casi la tercera parte del total. El resto de pacientes no presentaron elevación de procalcitonina mayor a 0.5ng/mL. Se observa que 10 pacientes cumplieron tratamiento antibiótico.

Análisis: un valor de procalcitonina de 0.5ng/mL-2ng/mL se asocia a aumento del riesgo de sepsis en pacientes con infecciones bacterianas, cuando las cifras son mayores a 2ng/mL se asocian a aumento del riesgo de shock séptico. A pesar de que solo 6 pacientes presentaron elevación de procalcitonina, fue a 10 pacientes a quienes se les indicó tratamiento antibiótico. Es importante la observación que 2 pacientes con procalcitonina elevada (tenían valores de 1.46 y 2.24ng/mL) no cumplieron antibioticoterapia y cumplieron Tocilizumab, lo cual evidencia que la decisión fue orientada por evaluación clínica individual e interpretación del resto de variables clínicas.

Tabla 8. Promedio de niveles de procalcitonina organizados según grupos.

	Procalcitonina normal	**Procalcitonina parcialmente elevada**	**Procalcitonina elevada**
Valores promedio de procalcitonina	0.26	1.49	2.47

Fuente: base de datos del estudio.

Descripción: en la **Tabla 8** se han hecho 3 grupos de población clasificándolos como pacientes con procalcitonina normal (0.5ng/mL), procalcitonina parcialmente elevada (0.5ng/mL-2ng/mL) y grupo de procalcitonina elevada (mayor a 2ng/mal). El promedio de los pacientes que presentaron procalcitonina normal es 0.26ng/mL. El promedio del valor de los pacientes que presentaron procalcitonina

parcialmente elevada es 1.49ng/mL. Se tomó la mediana como el valor más representativo del grupo de pacientes con procalcitonina elevada, el cual corresponde a 2.47ng/mL.

Análisis: en la población de estudio se observó que la elevación de procalcitonina en COVID-19 grave sin foco infeccioso bacteriano es relativamente baja, las elevaciones que se pueden reportar en procesos sépticos graves por bacterias suelen ser más altos.

Tabla 9. Comparación entre la mortalidad y VMI en los pacientes con COVID-19 grave.

Valor de procalcitonina	Fallecimiento hospitalización	DEIH	Alta DEIH	Alta procalcitonina hospitalaria	VMI en
7.37	SI	5			SI
0.28			SI	45	SI
2.24	SI	2			SI
0.28	SI	3	-	-	SI
0.47	SI	4	-	-	SI
1.07	SI	3			SI
0.34	SI	17	-	-	SI
1.46			SI	19	
1.95	SI		-	17	SI
2.47			SI	19	
0.11			SI	21	
0.47			SI	20	
0.41			SI	21	
0.45	SI	20	-	-	SI
0.04			SI	21	
0.09			SI	22	
0.19	SI	15	-	-	SI
0.12			SI	27	
0.08	SI	11	-	-	SI
TOTAL	**10**		**9**		**11**

Fuente: base de datos del estudio.

Descripción: en la **Tabla 9** se observa que de los 19 pacientes que ingresaron en la UCI, 9 sobrevivieron y se les dio el alta y 10 pacientes fallecieron. 5 pacientes desde el ingreso ya estaban bajo ventilación mecánica y en total 11 de los 19 pacientes ingresados en UCI terminaron por estar con ventilación mecánica en algún momento de su ingreso. 5 (38%) de 13 pacientes con procalcitonina normal presentaron empeoramiento gradual del estado pulmonar a tal punto que requirieron ventilación

mecánica invasiva. 1 de 3 pacientes con niveles elevados de procalcitonina y 1 de 3 pacientes con niveles parcialmente elevados de procalcitonina también presentaron empeoramiento del estado pulmonar y posterior necesidad de ventilación mecánica.

Análisis: un poco menos de la mitad de los pacientes ingresados en la UCI sobrevivieron de COVID-19. Acá se evidencia la marcada asociación entre mortalidad y ventilación mecánica, ya que el 91% de los pacientes que estuvieron bajo ventilación mecánica fallecieron. Estas cifras son similares a las tasas de mortalidad reportadas a nivel mundial, que rondan del 80-90% en pacientes con ventilación mecánica invasiva. La proporción de pacientes con ventilación mecánica es similar para el grupo con procalcitonina normal y procalcitonina elevada, por lo que no se puede mencionar que tienen mayor riesgo de ventilación mecánica los pacientes con niveles de procalcitonina elevada. La proporción de pacientes que fallecieron con niveles normales de procalcitonina es relativamente menor (46%) a la mortalidad relativa en pacientes con procalcitonina elevada (66%), por lo que por análisis simple de frecuencias se puede comentar que hubo cierta tendencia a mayor mortalidad en pacientes con niveles más altos de procalcitonina.

Tabla 10. Mortalidad de pacientes con COVID-19 grave según niveles de elevación de procalcitonina.

Grupo de niveles de procalcitonina	Días de sobrevida en promedio	Pacientes con VMI
Procalcitonina normal	16.4	6
Procalcitonina parcialmente elevada	10	2
Procalcitonina elevada	3.5	2

Fuente: base de datos del estudio.

Descripción: en la **Tabla 10** se detalla el número de días, en promedio, que sobrevivieron los pacientes. Todos los pacientes estuvieron con ventilación mecánica. Se observa que los pacientes con procalcitonina normal vivieron en promedio 16.4 días. Mientras que los pacientes con procalcitonina parcialmente elevada sobrevivieron apenas 10 días. El grupo de pacientes con procalcitonina mayor de 2ng/mL vivieron en promedio 3.5 días desde su ingreso.

Análisis: en promedio un paciente con VMI sin elevación de procalcitonina vivió, en promedio,12.9 días más que un paciente con VMI con elevación de procalcitonina mayor de 2ng/dL. Se observa cierta tendencia a muerte más temprana en los pacientes conforme los niveles de procalcitonina eran más altos.

Tabla 11. Antibioticoterapia en pacientes con COVID-19 grave según niveles de procalcitonina.

Grupo de niveles de procalcitonina	Pacientes con antibióticos indicados
Procalcitonina normal	6
Procalcitonina parcialmente elevada	2
Procalcitonina elevada	2

Fuente: base de datos del estudio.

Descripción: en la **Tabla 11** se observa que 6 pacientes con procalcitonina alta recibieron tratamiento antibiótico, de un total de 13 pacientes (46%). Mientras que 2 pacientes (de un total de 3) con procalcitonina parcialmente elevada y 2 pacientes (de un total de 3) con procalcitonina elevada cumplieron antibioticoterapia.

Análisis: los niveles elevados de procalcitonina no fueron un factor marcadamente decisivo para el uso de antibióticos, el uso de antibióticos fue una decisión basada en múltiples criterios clínicos, de laboratorio y radiografías de tórax.

5.2 DISCUSIÓN

El motivo de este estudio fue estudiar el comportamiento clínico de pacientes con COVID-19 grave ingresados en el servicio de Unidad de Cuidados Intensivos, además de comparar niveles de procalcitonina con respecto a la gravedad clínica, y otros parámetros de laboratorio, también se pretendía describir las cifras de mortalidad. De un total de 58 pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos durante 3 meses, se recolectó información de 19 pacientes, de los cuales la mayoría fueron hombres entre las edades de los 40 a los 59 años, con pocas comorbilidades asociadas. Esto es debido principalmente a los criterios de selección de pacientes que son ingresados a la Unidad de Cuidados intensivos, ya que durante la pandemia se pretendía que se ingresaran pacientes relativamente jóvenes o con mejor pronóstico de sobrevida, y lógicamente, este tipo de pacientes usualmente tienen menores comorbilidades asociadas.

Con respecto a la prevalencia de COVID-19 grave y el sexo, al comparar con otros estudios, Huang y Xingji afirman que COVID-19 es más frecuente en pacientes masculinos, sin embargo no observaron diferencia el sexo entre pacientes graves y no graves.[27] En el estudio retrospectivo unicéntrico realizado por Mori y cols., refieren que los casos de COVID-19 grave y ventilación mecánica son más frecuentes en pacientes masculinos.

En los datos reportados en este estudio se observó que una menor proporción de pacientes requirió aminas vasoactivas al momento del ingreso, la hipotensión fue asociada a sepsis de origen viral; además se observó que todos los pacientes con infusión de vasopresor al ingreso estaban bajo ventilación mecánica.

Conforme evolucionó la enfermedad, todos los pacientes que ingresaron con aminas fallecieron. Estos datos son compatibles con los datos reportados por Berlin, Gulick y cols, quienes afirman que los pacientes con COVID-19 grave a menudo presentan hipotensión después de la intubación debido a la ventilación con presión positiva y la vasodilatación sistémica de los sedantes, e incluso recomiendan que los líquidos intravenosos y los vasopresores deben estar disponibles de inmediato en el momento de la intubación.[16] Otro estudio, realizado por Huang y Lian, describen que los casos graves tenían un riesgo significativamente mayor de progresar rápidamente con complicaciones, lo que finalmente fue seguido por falla de múltiples órganos, de entre los cuales el más frecuente es la insuficiencia respiratoria e hipotensión.[25]

La prevalencia de crisis hipertensivas en pacientes con COVID-19 grave, fue baja. No se ha encontró descripciones de prevalencia o incidencia de crisis hipertensiva en la bibliografía consultada.

La mayoría de pacientes que ingresaron requerían soporte de oxígeno, sin embargo, el número de pacientes que requirieron oxígeno fue similar entre los grupos con ventilación mecánica invasiva, oxígeno a alto flujo y oxígeno a bajo flujo. Debido a la poca población del estudio no se pueden hacer afirmaciones de que si la necesidad de oxígeno a alto flujo al ingreso está asociado directamente a mayor mortalidad. No se encontraron estudios para comparar estos resultados.

Al realizar comparación entre los pacientes con COVID-19 grave, las alteraciones más frecuentes en los exámenes de laboratorio fueron la ferritina, LDH, índice neutrófilos/linfocitos, transaminasas, albúmina, PCR y el leucograma. Todos estos exámenes estaban elevados en más de la mitad de la población en los primeros días de ingreso y todos son marcadores de mal pronóstico en COVID-19 grave. Estos datos son compatibles con un metaanálisis de 32 estudios realizado por Preeti Malik y Urvish Patel, debido a que en el estudio mencionado, encontraron que la disminución del recuento de linfocitos, plaquetas y aumento de PCR, procalcitonina, dímero D, LDH, AST, ALT y creatinina se asociaron con malos desenlaces en pacientes hospitalizados por COVID-19.[22] Un estudio multicéntrico, de cohorte, no intervencionista, realizado por Sulaimana, Aljuhanib y cols., informaron que pacientes ingresados en UCI por COVID-19 grave, presentaron mayores valores en el leucograma, glicemia, creatinina sérica, procalcitonina, CPK, AST y ferritina. [26] Otro estudio retrospectivo realizado por Mori y cols., donde se investigaron características clínicas, de laboratorio y pronóstico en COVID-19, describieron que al ingreso se observó que la linfopenia, hipoalbuminemia, la elevación de la LDH, transaminasas, CPK, fibrinógeno, proteína C reactiva y procalcitonina se observa más frecuentemente en pacientes con ventilación mecánica.[24] El origen de la anemia es multifactorial en pacientes con COVID-19, sin embargo, cuando se presenta se relaciona mal pronóstico por COVID-19.[51]

La elevación de la creatinina en COVID-19 está directamente relacionada con mayor mortalidad, sin embargo no se observó elevación de creatinina en la mayoría de pacientes al ingreso; el principal motivo de este hallazgo es que las concentraciones de creatinina se elevan en fases avanzadas cuando está asociado a COVID-19 grave. A comparación de otros estudios revisados, de Francisco y Ronco reportaron en un artículo que el 56% de los casos graves que desarrollaron lesión renal aguda (LRA) requirió tratamiento renal sustitutivo, además más del 80% de los pacientes que desarrollaron LRA en UCI partían de función renal normal y en su gran mayoría precisaron soporte ventilatorio.[53] La congruencia del estudio mencionado con esta investigación está en la observación que la mayoría de pacientes al ingreso con COVID-19 grave presentan función renal normal, por lo que concentraciones de creatinina normal al ingreso no pueden correlacionarse con mejor evolución clínica. Es importante mencionar que como informan Batlle y Soler en su estudio, la LRA puede ser una complicación grave y relativamente frecuente de COVID-19 y por lo que es sumamente importante vigilar elevaciones de creatinina en pacientes graves.[42]

En este estudio se observó que cerca de un tercio de los pacientes elevaron niveles de procalcitonina los primeros días de ingreso. Para realizar una comparación más detallada, se agruparon pacientes con COVID-19 grave según los niveles de procalcitonina y se cotejaron con diferentes variables. Se observó cierta tendencia de que la elevación de procalcitonina está acompañada a aumento de marcadores severidad en COVID-19, lo cual podría inferir que pacientes que presentan elevación de procalcitonina desarrollan cuadros más graves. Al comprar con los datos proporcionados en un metaanálisis realizado por Daozheng Huang, Xingji Lian y cols, los investigadores informaron que los pacientes graves con COVID-19 tenían más riesgo de presentar concentraciones de procalcitonina mayor a 0.5ng/ml, además tenían más riesgo de fallo multiorgánico, de entre los cuales se afectaban con mayor gravedad y frecuencia el pulmón, corazón y riñón, favoreciendo lógicamente muerte más prematura.[27] Es importante hacer la aclaración que debido al pequeño grupo seleccionado en este estudio, no se pueden hacer análisis de validez estadística, sin embargo sí se observó cierta tendencia a la muerte más prematura en pacientes con procalcitonina alta y ventilación mecánica.

En esta investigación se observó que la elevación de la procalcitonina no se usó únicamente como marcador de sobreinfección bacteriana, sino que se interpretó con base a hallazgos clínicos y de laboratorio concomitantes, además que no fue motivo único de inicio de antibioticoterapia. Otro dato evidenciado fue que la elevación sutil de la procalcitonina no fue un marcador tan decisivo en el no cumplimiento de tocilizumab.

En este estudio se observó además que los pacientes con procalcitonina elevada tenían la misma proporción de pacientes ventilados a comparación de los pacientes con procalcitonina normal. Estos

datos pueden servir como referencia para mencionar que los pacientes con procalcitonina normal no tenían menor riesgo de ventilación mecánica, a comparación de los pacientes con procalcitonina alta. Al comparar los datos de mortalidad entre el grupo de pacientes con procalcitonina elevada y el grupo de pacientes con procalcitonina normal, se observa que hay cierta tendencia al aumento de mortalidad en los pacientes con procalcitonina elevada. Cotejando conclusiones con otros estudios, la investigación retrospectiva de cohorte realizada Rui Hu, Chaofei Han y cols., informó que los niveles medios de procalcitonina eran aproximadamente cuatro veces más altos en pacientes graves que en pacientes con neumonía moderada y aproximadamente ocho veces más altos en pacientes críticos (con ventilación mecánica) y en menor proporción observaron relación de los niveles de procalcitonina a coinfección bacteriana (20% en pacientes graves y 50% en pacientes críticos). Rui Hu, Chaofei Han y cols. encontraron además que en los pacientes que fallecieron, los niveles séricos de procalcitonina aumentaron a medida que empeoraba la enfermedad.[17] Los datos reportados por Wafa Sayah, Ismahane Berkane y cols. en su estudio, informaron que los niveles de procalcitonina elevada tuvieron una alta relevancia pronóstica para evaluar formas graves de COVID-19 y no únicamente como marcador de sobreinfección bacteriana.[28] También Côrtes y de Almeida afirman en su estudio que el aumento de los niveles de procalcitonina se asocia con un mayor riesgo de infección grave en pacientes con COVID-19.[15]

A pesar del tratamiento indicado y el monitoreo constante estricto en la Unidad de Cuidados Intensivos, más de la mitad de pacientes del estudio fallecieron, y es importante mencionar que el 91% de todos los pacientes con ventilación mecánica fallecieron. Con respecto a la sobrevida, los pacientes con ventilación mecánica con procalcitonina elevada vivieron muchos días menos, en promedio casi 4 días, mientras que los pacientes con ventilación mecánica con procalcitonina normal sobrevivieron un promedio de 16 días.

Es importante aclarar que estas asociaciones no tienen validez estadística, debido a que la población es muy pequeña para ser representativa, no obstante, la información obtenida en este estudio aumenta las sospechas de que mientras más elevada está la procalcitonina mayor es la gravedad de los pacientes con COVID-19 y que otros marcadores inflamatorios pueden no estar alterados en pacientes clínicamente graves. También brinda información importante sobre el comportamiento de los pacientes con ventilación mecánica asociada a COVID-19 y las alteraciones de los exámenes de laboratorio en este grupo de población.

Debido a estas observaciones realizadas, es importante destacar que en pacientes que presentan COVID19 grave y elevación concomitante de procalcitonina, se deben descartar procesos infecciosos bacterianos. Al descartar sobreinfección, la elevación de procalcitonina se puede interpretar como aumento del riesgo de mortalidad y de daño multiorgánico. Hacer este análisis ayudará para identificar

de forma prematura pacientes que necesitan vigilancia más estricta, también podría ayudar a orientar decisiones clínicas más agresivas, destinar más recursos a estos pacientes o incluso valorar traslado a Unidad de Cuidados Intensivos antes del empeoramiento clínico.

Las variables de Saturación de Oxígeno Arterial y Gasometría Arterial no fueron utilizadas, debido a que no estaban reportados en todos los expedientes al momento del ingreso o eran datos poco confiables debido a que en algunos expedientes había información contradictoria.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

CONCLUSIONES

La mayoría de la población de estudio fueron hombres adultos de entre los 40 y los 59 años, con pocas o nulas comorbilidades, debido a que no fue muy prevalente la presencia de diabéticos, hipertensos, pacientes con enfermedad renal crónica u otra enfermedad crónico-degenerativa. La principal explicación de esto está en la selección de pacientes que ingresan a la UCI, debido a que se priorizan pacientes jóvenes, con menor estado de gravedad, y por lo tanto, con menores comorbilidades. En su mayoría los pacientes de la UCI ingresaron sin alteraciones cardiovasculares o renales, pero la mayoría presentaban hiperglicemia al ingreso.

No se observó que los pacientes que tenían niveles de procalcitonina mayores al ingreso presentaron mayor frecuencia de fallecimiento. A pesar de esto, en los pacientes con COVID-19 grave con procalcitonina elevada, que no tienen infecciones bacterianas, debe sospecharse riesgo aumentado de mortalidad y de daño multiorgánico asociado a SARS CoV-2, por lo que la vigilancia clínica debe ser más estricta. Se observó que la procalcitonina elevada también se asocia a elevaciones concomitantes de otros marcadores inflamatorios en COVID-19, como ferritina, PCR, leucocitos e índice neutrófilos/linfocitos, sin embargo, la elevación de estos reactantes no son completamente confiables, debido a que no se elevó en el total de la población. Los niveles de procalcitonina al ingreso no fueron más altos en pacientes con elevación de la creatinina sérica, glicemia, niveles de transaminasas, LDH, anemia o alteraciones hidroelectrolíticas.

Se pudo verificar que algunos pacientes sin infecciones bacterianas con niveles de procalcitonina alta, cumplieron tratamiento con tocilizumab y no se les indicó antibioticoterapia, mientras que otros pacientes con procalcitonina alta al ingreso sí llegaron a cumplir tratamiento antibiótico posteriormente. Usualmente la indicación de inicio de tratamiento antibiótico fue debido a infección diagnosticada clínicamente o por empeoramiento del estado pulmonar. El inicio de la antibioticoterapia en pacientes con empeoramiento del estado pulmonar fue basado principalmente en la sospecha de sobreinfección

pulmonar bacteriana o micótica y se realizó principalmente en pacientes que cumplieron tratamiento inmunosupresor con Tocilizumab. Se observó también que no todos los pacientes con elevación de procalcitonina presentaron shock séptico durante el ingreso ni estuvieron con aminas vasoactivas. El uso de antibióticos en pacientes con COVID-19 grave estuvo principalmente indicado por decisiones clínicas multifactoriales y orientado por la confirmación objetiva de un proceso infeccioso con exámenes de laboratorio. La elevación de la procalcitonina no fue la única variable a tomar en cuenta en este grupo de población, ni fue usada como criterio estricto de indicación de antibiótico.

El número de paciente con algún tipo de oxígeno suplementario fue heterogéneo y el número de pacientes estaban distribuidos de forma similar entre cánula nasal de bajo flujo, mascarilla reservorio, cánula nasal de alto flujo y pacientes con ventilación mecánica. Al realizar este estudio se concluye que los pacientes con COVID-19 de la población escogida, presentaron cuadros graves con alta mortalidad, la cual fue mayor al 50% para pacientes sin ventilación mecánica y mayor al 90% en pacientes con ventilación mecánica.

La concentración inicial de procalcitonina en pacientes con ventilación mecánica se asoció a muerte más temprana, en promedio, antes de los primeros cuatro días de ingreso. No se puede hacer la misma asociación en pacientes con procalcitonina normal sin ventilación mecánica, debido a que no hubo diferencias tan significativas entre la mortalidad y la supervivencia. Algunos pacientes con procalcitonina alta no estuvieron bajo ventilación mecánica y se les pudo dar el alta posterior a varios días de ingreso hospitalario. Los días de estancia intrahospitalaria en pacientes con ventilación mecánica por COVID-19 grave fue bastante heterogénea y principalmente fue asociada con la inestabilidad hemodinámica al ingreso. Casi todos los pacientes que tuvieron aminas vasoactivas durante el ingreso fallecieron.

RECOMENDACIONES

Se sugiere que los niveles de procalcitonina y otros marcadores inflamatorios y de gravedad en COVID19 (PCR, Ferritina, LDH, transaminasas, INL) sean interpretados como una herramienta adicional, complementaria a las demás variables clínicas y que no se tome en cuenta únicamente como motivo de sobreinfección bacteriana en pacientes con COVID-19 grave.

Se deben realizar más investigaciones sobre el comportamiento de la procalcitonina en pacientes con COVID-19 grave. La información disponible al momento de realizar esta investigación reporta resultados

heterogéneos sobre la validez de la procalcitonina como marcador de mal pronóstico en COVID-19. En este estudio se observó cierta tendencia de cuadros clínicos más graves y muerte más anticipada en pacientes con COVID-19 grave y ventilados que presentan elevación de creatinina, además en la revisión bibliográfica se encontraron estudios que respaldan esta afirmación, por lo que podría ser prudente vigilar más estrictamente pacientes con elevación de procalcitonina con COVID-19 grave. Al tener información más sólida, se pueden orientar mejor las decisiones clínicas y reconocer de forma prematura pacientes con alto riesgo de complicaciones.

Debido a alta mortalidad reportada en pacientes con COVID-19 grave y a los hallazgos en este estudio que muestran que la mayoría de pacientes con ventilación mecánica fallecen, lo más recomendable es mantener medidas epidemiológicas de prevención de transmisión de la enfermedad y la vacunación general. Esta recomendación adquiere más fuerza al tomar en cuenta los hallazgos de que no sólo pacientes con edad avanzada o con múltiples comorbilidades fallecen, sino que también fallece población joven, por lo todos somos potencialmente vulnerables.

Se debe mejorar el llenado correcto y completo de expedientes clínicos para facilitar la realización de estudios de investigación médica, dar validez estadística a los resultados y mejorar la confiabilidad de los datos descritos en los expedientes clínicos para mejorar el tratamiento administrado a los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. W. Joost Wiersinga, MD, PhD; Andrew Rhodes, MD, PhD y cols. "Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). A Review". Journal of American Medical Association. Publicado en línea el 10 de julio 10 de 2020. doi:10.1001/jama.2020.12839
2. Matthew Zirui Tay, Chek Meng Poh y cols. "The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention". Nature Reviews Immunology 20, págs. 363–374 (2020). Publicado en línea el 28 de April de 2020. doi: https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8
3. Vargas-Lara AK, Schreiber-Vellnagel V, Ochoa-Hein E, López-Ávila A. SARS-CoV-2: una revisión bibliográfica de los temas más relevantes y evolución del conocimiento médico sobre la enfermedad. Neumol Cir Torax. 2020; 79(3): 185-196. https://dx.doi.org/10.35366/96655

4. Ciro Maguiña Vargas, Rosy Gastelo Acosta, Arly Tequen Bernilla, "El nuevo Coronavirus y la pandemia del Covid-19". Rev Med Hered. 2020; 31: 125-131. DOI: https://doi.org/10.20453/rmh.v31i2.3776

5. David C. Fajgenbaum, M.D., and Carl H. June, M.D. Cytokine Storm. N Engl J Med 2020; Diciembre 3 de 2020. 383: 2255-73. DOI: 10.1056/NEJMra2026131

6. Ooi, E. and Low, J., 2020. Asymptomatic SARS-CoV-2 infection. Lancet Infect Dis 2020. Published online June 12, 2020. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30460-6

7. Gandhi, R., Lynch, J. and del Rio, C., 2020. Mild or Moderate Covid-19. New England Journal of Medicine, 383(18), pp.1757-1766.DOI: 10.1056/NEJMcp2009249

8. Garrido, P., Cueto, P., Rovira, C., Garcia, E., Parra, A., 2021. Clinical value of procalcitonin in critically ill patients infected by SARS-CoV-2. The American Journal of Emergency Medicine, 46, pp.525-531. https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.11.011

9. Schuetz, P., Beishuizen, A., Broyles, M., Ferrer, R., Gavazzi, G. (2019). Procalcitonin (PCT)guided antibiotic stewardship: an international experts consensus on optimized clinical use.
   Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM), 57(9), 1308–1318. https://doi.org/10.1515/cclm-2018-1181

10. Amaró Garrido, M., Solenzal Alvarez, Y., Hernández González, T. and Orellana Meneses, G., 2021. Diagnóstico imagenológico de neumonía por SARS-CoV-2 en pacientes con la Covid-19. [online] Scielo.sld.cu. Available at: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1608-89212020000300175>

11. De Smet, Kristof; De Smet, Dieter y cols., "Diagnostic Performance of Chest CT for SARSCoV-2 Infection in Individuals with or without COVID-19 Symptoms" Radiology. Available at: <https://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/radiol.2020202708> Published Online: Aug 10 2020https://doi.org/10.1148/radiol.2020202708

12. De Smet K, De Smet D, Ryckaert T, Laridon E, Heremans B, Vandenbulcke R et al. Diagnostic Performance of Chest CT for SARS-CoV-2 Infection in Individuals with or without COVID-19 Symptoms. Radiology. 2021;298(1): E30-E37. https://doi.org/10.1148/radiol.2020202708

13. Heesom, L., Rehnberg, L., Nasim-Mohi, M., Jackson, A. I., Celinski, M. (2020b). Procalcitonin as an antibiotic stewardship tool in COVID-19 patients in the intensive care unit. Journal of Global Antimicrobial Resistance, 22, 782–784. https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.07.017

14. Philipp Schuetz, Rebekka Bolliger, Meret Merker, Mirjam Christ-Crain, Daiana Stolz. Procalcitonin-guided antibiotic therapy algorithms for different types of acute respiratory infections based on previous trials, Expert Review of Anti-infective Therapy, 16:7, 555-564, DOI: 10.1080/14787210.2018.1496331

15. Côrtes M, de Almeida B, Espinoza E, Campos A, do Nascimento Moura M, Salomão M et al. Procalcitonin as a biomarker for ventilator associated pneumonia in COVID-19 patients: Is it an useful stewardship tool?. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. 2021;101(2):115344. https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.11.011

16. Berlin D, Gulick R, Martinez F. Severe Covid-19. New England Journal of Medicine. 2020;383(25):2451-2460. DOI: 10.1056/NEJMcp2009575

17. Hu R, Han C, Pei S, Yin M, Chen X. Procalcitonin levels in COVID-19 patients. International Journal of Antimicrobial Agents. 2020;56(2): 106051. https://doi.org/10.1016 /j.ijantimicag.2020.106051

18. Williams E, Mair L, de Silva T, Green D, House P, Cawthron K et al. Evaluation of procalcitonin as a contribution to antimicrobial stewardship in SARS-CoV-2 infection: a retrospective cohort study. Journal of Hospital Infection. 2021;110:103-107. https://doi.org/10.1016/j.jhin.2021.01.006

19. van der Made C, Simons A, Schuurs-Hoeijmakers J, van den Heuvel G, Mantere T, Kersten S et al. Presence of Genetic Variants Among Young Men With Severe COVID-19. JAMA. 2020;324(7):663. doi:10.1001/jama.2020.13719

20. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes?. Intensive Care Medicine. 2020;46(6):1099-1102. DOI 10.1007/s00134-020-06033-2

21. Phua J, Weng L, Ling L, Egi M, Lim C. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. Review. The Lancet Respiratory Medicine. 2019; 8(May, 2020):506-517. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30161-2

22. Malik, P., Patel, U., Mehta, D., Patel, N., Kelkar, R., Akrmah, M., Gabrilove, J. and Sacks, H., 2020. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and metaanalysis. BMJ Evidence-Based Medicine, 26(3), pp.107-108.

23. Murthy S, Gomersall C, Fowler R. Care for Critically Ill Patients With COVID-19. JAMA. 2020;323(15):1499. doi:10.1001/jama.2020.3633.

24. Mori S, Ai T, Otomo Y (2020). Characteristics, laboratories, and prognosis of severe COVID19 in the Tokyo metropolitan area: A retrospective case series. PLoS ONE 15(9):e0239644. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239644

25. Huang M, Yang Y, Shang F, Zheng Y, Zhao W et al. Clinical Characteristics and Predictors of Disease Progression in Severe Patients with COVID-19 Infection in Jiangsu Province, China: A Descriptive Study. The American Journal of the Medical Sciences. 2020;360(2):120-128. DOI: 10.1016/j.amjms.2020.05.038

26. Al Sulaiman K, Aljuhani O, Eljaaly K, Alharbi A, Al Shabasy A, Alsaeedi A et al. Clinical features and outcomes of critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter cohort study. International Journal of Infectious Diseases. 2021;105:180-187. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.02.037

27. Daozheng Huang, Xingji Lian, Feier Song, Huan Ma, Zhiwen Lian. Clinical features of severe patients infected with 2019 novel coronavirus: a systematic review and meta-analysis. Ann Transl Med 2020;8(9):576. http://dx.doi.org/10.21037/atm-20-2124

28. Sayah, W., Berkane, I., Guermache, I., Sabri, M., Lakhal, F. Z. Interleukin-6, procalcitonin and neutrophil-to-lymphocyte ratio: Potential immune-inflammatory parameters to identify severe and fatal forms of COVID-19. Cytokine 141 (2021) 15542. https://doi.org/10.1016/j.cyto.2021.155428

29. Heesom, L., Rehnberg, L., Nasim-Mohi, M., Jackson, A. I., Celinski, M. Procalcitonin as an antibiotic stewardship tool in COVID-19 patients in the intensive care unit. Journal of Global Antimicrobial Resistance, 22, 782–784. https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.07.017

30. Lippi, G., & Plebani, M. (2020). Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. Clinica Chimica Acta, 505, 190–191. https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.004

31. Aloisio, E., Dolci, A., & Panteghini, M. (2019). Procalcitonin: Between evidence and critical issues. Clinica Chimica Acta, 496, 7–12. https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.06.010

32. Hamade, B., & Huang, D. T. (2020). Procalcitonin. Critical Care Clinics, 36(1), 23–40. https://doi.org/10.1016/j.ccc.2019.08.003

33. Organización Mundial de la Salud. (2021). Manejo clínico de la COVID-19: orientaciones evolutivas, 25 de enero de 2021. Organización Mundial de la Salud. https://apps.who.int/iris/handle/10665/340629. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

34. Setten, M., Plotnikow, G. A., & Accoce, M. (2016). Prone position in patients with acute respiratory distress syndrome. Revista Brasileira de Terapia Intensiva, 28(4). https://doi.org/10.5935/0103-507x.20160066

35. Jamil, S., Mark, N., Carlos, G., Cruz, C. S. D., Gross, J. E., & Pasnick, S. (2020). Diagnosis and Management of COVID-19 Disease. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 201(10), P19-P20. https://doi.org/10.1164/rccm.2020c1

36. Grant, W. B., Lahore, H., McDonnell, S. L., Baggerly, C. A., French. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. Nutrients, 12(4), 988. https://doi.org/10.3390/nu12040988

37. Shen, C., Wang, Z., Zhao, F., Yang, Y., Li, J., Yuan, J. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. JAMA, 323(16), 1582. https://doi.org/10.1001/jama.2020.4783

38. Beigel, J. H., Tomashek, K. M., Dodd, L. E., Mehta, A. K., Zingman, B. S. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. New England Journal of Medicine, 383(19), 1813–1826. https://doi.org/10.1056/nejmoa2007764

39. Mayanga-Sausa, S. L., Guerra-Tueros, R. M. S., Lira-Villasante, D. A., & Pastor-Gutiérrez, D. K. (2020). Usefulness of chest radiography in the context of the SARS-CoV-2 pandemic. Revista de la Facultad de Medicina Humana, 20(4), 682–689. https://doi.org/10.25176/rfmh.v20i4.3034

40. Ai, T., Yang, Z., Hou, H., Zhan, C., Chen, C., Lv. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. Radiology, 296(2), E32-E40. https://doi.org/10.1148/radiol.2020200642

41. Kalil, A. C., & Lisboa, T. (2019). To Procalcitonin, or Not to Procalcitonin? Chest, 155(6), 1085–1087. https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.02.327

42. Batlle, D., Soler, M., Sparks, M., Hiremath, S., South, A. Acute Kidney Injury in COVID-19: Emerging Evidence of a Distinct Pathophysiology. Journal of the American Society of Nephrology, 31(7), pp.1380-1383.

43. Shen, C., Wang, Z., Zhao, F., Yang, Y., Li, J., Yuan, J. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. JAMA, 323(16), 1582. https://doi.org/10.1001/jama.2020.4783

44. Grant, W. B., Lahore, H., McDonnell, S. L., Baggerly, C. A et ., Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. Nutrients, 12(4), 988. https://doi.org/10.3390/nu12040988

45. Beigel, J. H., Tomashek, K. M., Dodd, L. E., Mehta, A. K., Zingman, B. S. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. New England Journal of Medicine, 383(19), 1813–1826. https://doi.org/10.1056/nejmoa2007764

46. Salama, C., Han, J., Yau, L., Reiss, W. G., Kramer, B., Neidhart, J. D. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. New England Journal of Medicine, 384(1), 20–30. https://doi.org/10.1056/nejmoa2030340

47. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/. Accessed 7/27/2021

48. Elevated procalcitonin concentrations in severe Covid-19 may not reflect bacterial co-infection - Randeep S Heer, Amit KJ Mandal, Jason Kho, Piotr Szawarski, Peter Csabi, Dawn Grenshaw, Ian AL Walker, Constantinos G Missouris, 2021

49. Huang, M., Yang, Y., Shang, F., Zheng, Y., Zhao, W. Clinical Characteristics and Predictors of Disease Progression in Severe Patients with COVID-19 Infection in Jiangsu Province, China: A Descriptive Study. The American Journal of the Medical Sciences, 360(2), pp.120-128.

50. Sanyaolu A, Okorie C, Marinkovic A, et al. Comorbidity and its impact on patients with COVID-19. SN Compr Clin Med 2020; 2: 1069–1076. 11.

51. Gattinoni L, Chiumello D and Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? Crit Care 2020; 24: 154.

52. Faghih Dinevari, M., Somi, M., Sadeghi Majd, E., Abbasalizad Farhangi, M. and Nikniaz, Z., 2021. Anemia predicts poor outcomes of COVID-19 in hospitalized patients: a prospective study in Iran. BMC Infectious Diseases, 21(1).

53. Insuficiencia Renal Aguda en la Infección por Coronavirus SARSr-CoV-2 (COVID-19). de Francisco Á L, Ronco C. Nefrología al día. Disponible en: https://www.nefrologiaaldia.org/340. Consultado 20 Nov 2021.

54. Sharma, A., Jaiswal, P., Kerakhan, Y., Saravanan, L., Murtaza, Z. Liver disease and outcomes among COVID-19 hospitalized patients – A systematic review and meta-analysis. Annals of Hepatology, 21, p.100273.

55. Lineamientos técnicos para la atención integral de personas con COVID-19. Ministerio de Salud. El Salvador. Segunda Edición. Tercer reforma. Publicada el 20 de julio de 2021. Puede descargarse de: http://asp.salud.gob.sv/regulacion/pdf/lineamientos/lineamientos_tecnicos_atencion_integral_codiv19_segunda_edicion_adenda_acuerdo_2066.pdf

56. Pinto, B., Oliveira, A., Singh, Y., Jimenez, L., Gonçalves, A., Ogava. R-ACE2 Expression Is Increased in the Lungs of Patients With Comorbidities Associated With Severe COVID-19. The Journal of Infectious Diseases, 222(4), pp.556-563.

57. Survival Kit Critical Care. Sancho, Rodríguez. Editorial Marbán. 20° Edición. España.

GLOSARIO

- UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.
- SARS-CoV-2: Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo.
- MERS: síndrome respiratorio del Medio Oriente.
- TAC: Tomografía Axial Computarizada.
- R-ACE2: receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2.
- TMPRSS2: serina proteasa transmembrana de tipo 2.
- IL: interleucina.
- TNF: factor de necrosis tumoral.
- VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular.
- ATP: adenosina trifosfato.
- PaO2: presión parcial de oxígeno.
- FiO2 : fracción inspirada de oxígeno.
- SatO2: Saturación de oxígeno arterial.
- VM: ventilación mecánica.
- ARDS o SDRA: Síndrome de dificultad respiratorio agudo.
- PCR: proteína C reactiva.
- CPK: creatinfosfocinasa.
- PCT: procalcitonina.

- ALT o TGP: enzima Alanina Aminotransferasa o Transaminasa Glutámico Pirúvica
- AST o TGO: enzima Aspartato Aminotransferasa o Transaminasa Glutámico Oxalacética
- LDH: Lactato Deshidrogenasa
- INL: Índice Neutrófilos Linfocitos
- TP: Tiempo de Protrombina
- TPT: Tiempo Parcial de Tromboplastina
- DEIH: días de estancia intrahospitalaria, días de ingreso.
- ATB: antibiótico
- IV: intravenoso
- CIOMS: Council for International Organizations of Medical Sciences; traducido al español como Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas
- pmn: polimorfonucleares
- plt: plaquetas
- ug o mcg: microgramos
- ng: nanogramos
- mm: milímetros

ANEXOS

ANEXO I. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN – PÁGINA 1

NOMBRE (SIGLAS)	EXPEDIENTE	EDAD	SEXO	COMORBILIDADES	PA, FC, FR, SATO2,	TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE BASE	TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PARA COVID-19
1.							
2.							
3.							
4.							
5.							
6.							
7.							
8.							
9.							
10.							
11.							
12.							
13.							
14.							
15.							
16.							

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN – PÁGINA 2

Soporte de oxígeno, desde ingreso y evolución	Leucograma, Neutrófiilos/Linfocitos	Hemoglobina, plaquetas, LDH	Creatinina, nitrógeno ureico, TP, TPT	Sodio, Potasio, Glucosa,	TGO, TGP, Bilirrubinas, Albúmina	Proteína C Reactiva, Procalcitonina	EGO Fibrinógeno	Cultivos reportados negativos
1.								
2.								
3.								
4.								
5.								
6.								
7.								
8.								
9.								
10.								
11.								
12.								
13.								
14.								
15.								
16.								

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN – PÁGINA 3			
Gases arteriales	Antibiótico	Desenlace	Datos adicionales, detalles del tratamiento, dosis de fármacos

1.			
2.			
3.			
4.			
5.			
6.			
7.			
8.			
9.			
10.			
11.			
12.			
13.			
14.			
15.			
16.			