

PERFIL DE RIESGO Y GRAVEDAD CLÍNICA EN LA ENFERMEDAD CORONAVIRUS 2019.

Edición médica especial



Contenido

Expertos colaboradores de Cleveland Clinic.....	3
Información general	4
Introducción.....	5
Anamnesis	6
Obesidad y COVID 19	7
Hipoxemia - Dificultad respiratoria.....	8
ventilación Mecánica - (VM)	9
Linfopenia	12
Coagulopatía	14
Lactato Deshidrogenasa (LDH) y Mortalidad.....	18
Troponinas en COVID 19.....	19
Función renal en COVID 19.....	20
Conclusiones	22

Colaboradores a Cleveland Clinic - Colombia

Diego Fernando Alegría Portilla, MD

Egresado de la Universidad del Cauca- Médico y Cirujano. Facultad de Ciencias de la Salud, Popayán, Colombia.

Jhan Sebastián Saavedra-Torres, MD

Egresada de la Universidad del Cauca- Médico y Cirujano. Facultad de Ciencias de la Salud, Popayán, Colombia.

Beatriz Andrea Rengifo Ordoñez, MD

Egresada de la Universidad del Cauca- Médico y Cirujano. Facultad de Ciencias de la Salud, Popayán, Colombia.

Diana Marcela Pino Terán, MD

Egresada de la Universidad del Cauca- Médico y Cirujano. Facultad de Ciencias de la Salud, Popayán, Colombia.

Vanessa Perdomo Galviz, MD

Egresada de Universidad de Manizales, Médica y Cirujana, Facultad de Ciencias de la Salud, Colombia.

Luisa Fernanda Zúñiga Cerón, MD

Egresada de la Universidad del Cauca- Médico y Cirujano. Facultad de Ciencias de la Salud, Popayán, Colombia.

Tomas Omar Zamora Bastidas, MD

Profesor Titular, Neurólogo, Departamento de Medicina Interna, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca. Popayán, Colombia.

Expertos colaboradores de Cleveland Clinic

James I. Merlino, MD

Director de Transformación Clínica, Líder de la Iniciativa “Back to Work” (Vuelta al trabajo)

Kristine Adams, MSN, CNP Directora de enfermería adjunta, Administración de cuidados y servicios ambulatorios

Chris Connell

Director de Diseño

Mary Curran

Directora Ejecutiva, Centro para el Diseño

Marleina Davis, JD

Subdirectora Legal

Tom Fraser, MD Vicepresidente, Enfermedades infecciosas Director médico, Prevención de infecciones

Amy Freadling, PhD, LPCC-S, CEAP Programa de asistencia a directivos, personal y empleados

Steve Gordon, MD

Presidente, Enfermedades infecciosas

Amanda Hagen, MD, MPH, FACOEM

Directora Médica, Cleveland Clinic AtWork

K. Kelly Hancock, DNP, RN, NE-BC, FAAN

Directora de Proveedores de Atención

Nate Hurlle

Director Principal, Mejoría continua

Carla McWilliams, MD

Directora de Calidad

Presidente, Enfermedades infecciosas, Cleveland Clinic Weston

Wanda Mullins, MPH, RN Directora Principal, Prevención de infecciones

William Peacock

Director de Operaciones

Jeffrey Perelman

Director Principal, Transacciones, Oficina de estrategia

Heather Phillips

Directora Principal, Comunicaciones Corporativas

Leopoldo Pozuelo, MD, FACP, FACLP Vicepresidente, Operaciones Clínicas, Psiquiatría y Psicología

Orientaciones técnicas sobre el nuevo coronavirus, actualmente como enfermedad COVID-19. Se invita al personal de salud a leer rápidamente, este documento que resume y respalda con rigor de búsqueda el análisis paraclínico que vincula a un paciente a tener perfil de riesgo y que el transcurso de 18 meses y miles de publicaciones científicas ha abarcado sobre el tema. Dejando claro parámetros a tener en cuenta.

Nota del editor: La iniciativa colombiana de ideas clínicas, iniciativa de médicos que apoyan a Cleveland Clinic está disponible para proporcionar material clínico de calidad y material gráfico cuando se solicite.

Introducción

El coronavirus de tipo 2 asociado al síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) es el agente causal de la COVID-19 (del inglés, coronavirus disease 2019) y fue descubierto en China en diciembre de 2019 (1).

En el momento de redactar este artículo, tras 22 meses de pandemia, luego de que el 11 de marzo del 2020 la Organización Mundial de la Salud, Profundamente preocupada por los alarmantes niveles de propagación de la enfermedad y por su gravedad, y por los niveles también alarmantes de inacción, determina en su evaluación que el coronavirus de tipo 2 asociado al síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) puede caracterizarse como una pandemia, y aún continúa siendo así; sin dejar de lado que se han registrado más de 164 millones de casos confirmados y al menos 3,4 millones de personas han fallecido (2,3).

La enfermedad por el coronavirus de tipo 2 puede tener un amplio espectro de presentaciones clínicas, lo que conduce en algunos casos a una condición crítica con resultados pobres a largo plazo y discapacidad residual (1,2).

El coronavirus de tipo 2 deja varias secuelas y complicaciones multiorgánicas como resultado de su interacción con los mecanismos reguladores de la homeostasis a nivel intracelular, generando así un amplio número de presentaciones clínicas que conllevan a desafíos médicos a la hora de hacer el enfoque inicial del paciente en la sala de emergencias (1,3).

Es de vital importancia entender la infección en algunas circunstancias como una fuente de progresión a falla multiorgánica, teniendo en cuenta factores de riesgo previos del paciente, realizando una adecuada anamnesis y un enfoque paraclínico que permita realizar intervenciones tempranas para disminuir la carga de morbilidad (2,3).

El coronavirus de tipo 2 es ante la respuesta inflamatoria el agente que provoca en el endotelio de los vasos (endotelitis), el miocardio (miocarditis) y el sistema nervioso central (neuro inflamación), entre otros sistemas.

Una respuesta inflamatoria exacerbada puede agravar patologías previas y también favorecer las complicaciones trombóticas.

Ocupación UCI por -COVID-19



ACERCAMIENTO INICIAL

En este trabajo de revisión se detallan los factores de riesgo más relevantes asociados a complicaciones, internación hospitalaria prolongada y mortalidad. Razón por la cual se justifica la búsqueda sistemática de estos en la admisión del paciente, a través de anamnesis, examen físico y estudios paraclínicos con la finalidad de clasificar y establecer un manejo apropiado de estas condiciones descritas a lo largo de la pandemia desde finales de 2019 hasta la actualidad (1).

La respuesta a la pandemia de la COVID-19 está evolucionando continuamente a medida que aprendemos más sobre el virus y las mejores técnicas para tratar los riesgos asociados. Los materiales de Cleveland Clinic se basan en los datos y las pautas actualmente disponibles de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) y otros recursos desde el 30 de junio de 2020. Esta guía puede cambiar periódicamente y solo debe utilizarse como referencia general.

ANAMNESIS:

Se caracterizará inicialmente su enfermedad actual con todos los componentes, y antecedentes patológicos, presencia de manejo farmacológico crónico y/o usado para el manejo de su condición aguda previa al momento del primer contacto con el médico tratante (1).

Las condiciones clínicas muy frecuentes en la población general, en el escenario de infección por SARS-Cov-2, están fuertemente asociadas a mayor morbimortalidad, complicaciones, estancia hospitalaria y costos altos en atención en salud (2). El tiempo de evolución de la sintomatología y sus características semiológicas debe ser interrogado de manera oportuna en el enfoque inicial para determinar el grado de severidad y complicación, así como la presencia de intensificación de signos de dificultad respiratoria, y síntomas cardiovasculares asociados que puedan relacionarse a lesión miocárdica aguda inducida por el coronavirus de tipo 2 (1).

De igual forma se debe interrogar acerca de síntomas adicionales no relacionados con el sistema respiratorio, como hallazgos ligados a coagulopatías, alteraciones neurológicas y renales principalmente (1). A continuación, desarrollaremos condiciones del paciente que se asocian fuertemente a complicaciones.

OBESIDAD Y COVID 19

La prevalencia de sobrepeso y obesidad ha ido aumentando en las últimas décadas a nivel mundial, y también en Colombia. Tomando mayor importancia como una enfermedad en sí misma, la pandemia y la obesidad son exponente de otro problema de salud pública sin precedentes (3,4).

La obesidad es reconocida como un factor de riesgo para el aumento de la mortalidad debido a las altas tasas de enfermedades cardíacas (6), ciertos tipos de cáncer y trastornos musculoesqueléticos(5). Recientemente, también se ha confirmado el impacto de la obesidad en las enfermedades infecciosas (7). Los pacientes con alto índice de masa corporal (IMC) podrían tener un mayor riesgo de padecer COVID-19 y mayor riesgo de complicaciones asociadas (8).

Varios artículos recientes sugieren que la obesidad es un factor de riesgo para enfermedad más grave por coronavirus(9,10). La inflamación del tejido adiposo inducida por la obesidad se considera un jugador clave en la patogénesis de las enfermedades infecciosas, que también podrían desempeñar un papel importante en COVID-19, con un riesgo aumentado en especial en pacientes masculinos con comorbilidades e índice de masa corporal (IMC) mayor a 24 (11).

El tejido adiposo secreta una serie de reguladores inmunes (adipoquinas), como la leptina y la adiponectina, que conectan el metabolismo y las funciones del sistema inmunológico (11).

Los individuos obesos, debido a la acumulación de grasa y la desregulación de la secreción de adipoquinas, exhiben alteraciones en la integridad del tejido linfoide, cambios en la síntesis de citoquinas, respuesta reducida de antígenos y disminución en la función reguladora de la inmunidad innata dada por las células asesinas naturales, las células dendríticas y los macrófagos (12). Estos factores promueven que los individuos obesos produzcan respuestas autoinmunes inflamatorias y aumenten su sensibilidad a las enfermedades infecciosas. Finalmente, la tormenta de citoquinas provoca una reacción hiperinflamatoria, que agrava la infección por COVID-19 (11).

En resumen, la evidencia clínica evidencia que tener obesidad, disminuye el pronóstico de sobre vida ante el reforzamiento de alteraciones inflamatorias que llevan a dificultar el manejo médico (11,12).

Además, los pacientes con obesidad podrían tener dificultades para tomar la posición boca-abajo (*prone position*) utilizada frecuentemente como tratamiento clínico, además siendo considerado factor de riesgo independiente para vía aérea difícil manejo y criterio de ventilación mecánica difícil (13,14).

HIPOXEMIA - DIFICULTAD RESPIRATORIA

El síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) es una causa frecuente de insuficiencia respiratoria en el paciente crítico, la etiología viral destaca por su elevada mortalidad. Este síndrome se caracteriza por edema pulmonar de origen no cardiogénico causante de hipoxemia, que en ciertos casos requerirá apoyo ventilatorio invasivo. El SDRA se encuentra hasta en 10% de todos los pacientes en unidades de cuidados intensivos en todo el mundo, condicionando una alta mortalidad que predomina en pacientes adultos mayores y con presencia de comorbilidades crónico-degenerativas e incluso jóvenes sin comorbilidades. Se estima que un gran porcentaje de pacientes infectados por COVID-19 ameritarán intubación orotraqueal y manejo ventilatorio invasivo (17).

Se deja anotado para personal de salud y familiares de pacientes que el manejo ventilatorio invasivo no es tratamiento; es la forma médica de proteger y asegurar la función vital de la ventilación y oxigenación de los órganos que se ven afectados por la hipoxia.

Muchos pacientes no presentan correlación clínica, con respecto al grado de hipoxemia severa que se evidencia en gases arteriales; lo que se conoce como hipoxemia feliz. Esta presentación clínica particular en pacientes con COVID-19 contrasta con la experiencia de los médicos que generalmente tratan a pacientes en estado crítico con insuficiencia respiratoria aguda, convirtiéndose por lo tanto en un desafío cuando se toma la decisión de garantizar la derivación oportuna a la unidad de cuidados intensivos (18,19)

En el estudio clínico y referencia bibliográfica relacionada a continuación: “Características clínicas de la enfermedad por coronavirus 2019 en China”, informó disnea en solo el 18,7% de 1099 pacientes hospitalizados con COVID-19, a pesar de los bajos índices de oxigenación dados por la relación entre la PaO₂ / FiO₂, hallazgos en tomografía computarizada anormales (86%) y el requerimiento común de oxígeno suplementario (20).

El mecanismo de hipoxemia arterial temprana en la infección por COVID 19 es causada principalmente por una alteración en la ventilación/perfusión (V/Q), dando como resultado la presencia de alveolos no ventilados por ocupación, en presencia de flujo sanguíneo arterial normal, reflejado por el aumento del gradiente de presión alveolar y presión arterial de oxígeno (P(A-a)O₂) es decir un shunt patológico (21).

La infección conduce entre otras cosas, a un edema intersticial local, particularmente localizado en la interfaz entre estructuras pulmonares con diferentes propiedades elásticas, donde se concentran el estrés y la tensión. Debido al aumento del edema pulmonar, pérdida de surfactante y presión superpuesta, se produce un colapso alveolar y una fracción sustancial del gasto cardíaco perfunde el tejido pulmonar no ventilado, resultando en una derivación intrapulmonar (21).

En la definición médica y fisioterapéutica, una derivación intrapulmonar, se aplica, en terapia respiratoria, al proceso de perfusión sin ventilación, expresado por un bajo cociente QS-QT, en el que QS es la diferencia entre el contenido de oxígeno capilar final y el mezclado con sangre venosa, y QT el gasto cardíaco. El cálculo de la derivación intrapulmonar para la evaluación de la falla respiratoria es un procedimiento complejo.

La capacidad de difusión pulmonar (DLCO) puede verse afectada, aunque los defectos de difusión pura rara vez son una causa de aumento de P(A-a)O₂ gradiente en reposo (22,23). El COVID 19 se propaga dentro de las células alveolares tipo II, donde se producirá y liberará un gran número de partículas virales, seguidas de la destrucción mediada por respuesta inmune de las células infectadas (24).

Recientemente, Xiaoneng Mo et al. confirmaron una disminución de la capacidad de difusión pulmonar (DLCO) en pacientes con COVID-19 en el momento del alta. La prevalencia de deterioro de la capacidad de difusión se relacionó con la gravedad de la enfermedad, respectivamente 30,4% en enfermedad leve, 42,4% en neumonía y 84,2% en neumonía grave (25).

La capacidad de difusión del CO (DLCO) es la cantidad de dicho gas captada por minuto (VCO: mL de CO captado por minuto) en relación con el gradiente de CO a través de la membrana alvéolo-capilar (diferencia entre las presiones parciales de CO en el alvéolo [PACO_o] y en la sangre capilar [PCCO]) en mmHg) (25). Las pruebas de DLCO son una medición que permite determinar la capacidad de los pulmones para transferir el gas procedente del aire inspirado al flujo sanguíneo.

Interpretación del resultado: El rango de la normalidad está comprendido entre los percentiles 5-95 (aproximadamente un 80-120 % del valor de referencia). Clasificación de la gravedad de las alteraciones de DLCO: leve (>60 % del valor de referencia), moderada (40-60 %), severa (<40 %). Al interpretar una serie de valores en el mismo paciente se consideran significativos cambios \geq 15-20 % (25).

Para realizar una analogía con respecto a la hipoxemia feliz, se ha comparado pacientes con covid-19 y pacientes que viven a alturas superiores, donde la disponibilidad de oxígeno al aire ambiente es menor. Por este motivo desde el punto de vista fisiológico, se encuentra una compensación con hiperventilación, donde la presión de CO₂ arterial se encuentra en menor rango que las personas que viven a nivel del mar. Al exponer a sujetos sanos a hipoxia hipobárica aguda, los autores muestran cómo la hipocapnia cambia significativamente la curva de disociación de oxígeno-hemoglobina y mejora la saturación de oxígeno en sangre (26).

La alteración en el intercambio de gases ocurre antes que el aumento en la mecánica respiratoria, por ello algunos de los pacientes con covid-19 no experimentan disnea subjetiva a pesar de las saturaciones bajas de oxígeno. Esta disnea se puede volver aparente con la progresión de la enfermedad y el desarrollo de cargas mecánicas graves e insostenibles (26).

De hecho, sería curioso si la hipoxemia, el aumento de la ventilación por minuto y la distensibilidad del sistema respiratorio notablemente reducida no produjeran una disnea subjetiva significativa en el COVID-19, como ocurre en otras causas de SDRA. Esto expone la posibilidad de que, al menos al principio del curso de la enfermedad, la distensibilidad pulmonar en COVID-19 no se reduzca notablemente (y, por extensión, aumenten las cargas elásticas) (26). En una gran cohorte de pacientes que recibieron ventilación mecánica para COVID-19, el cumplimiento medio del sistema respiratorio fue similar al de los pacientes con SDRA en ensayos clínicos que abarcaron más de dos décadas (26).

VENTILACION MECANICA - (VM)

El oxígeno suplementario es el primer paso para facilitar la oxigenación.

RECOMENDACIÓN CLAVE:

Evaluar en todos los pacientes:

- Índices de oxigenación de manera seriada.
- Esfuerzo respiratorio. (frecuencia respiratoria, uso de músculos accesorios, presencia de cianosis central y periférica).
- Escalas de valoración de riesgo de vía aérea difícil
- Escalas de valoración de Ventilación mecánica difícil.

Evitar escenarios de colapso y emergencia, procurar intubación orotraqueal programada.

VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA - RECOMENDACIONES GENERALES PARA EL PACIENTE CON IRA / SDRA

Estrategia para todo paciente

- Volumen corriente (Vt) 5-7 ml/kg peso ideal.
- PEEP alto cuidando de mantener una presión meseta < 28 cmH₂O y una Presión de distensión (meseta - PEEP) < de 14 cmH₂O.
- Frecuencia respiratoria para PaCO₂ entre 35 y 60 mmHg (manteniendo pH > 7,25)
- FiO₂ para sat > 92%.
- Sistema de aspiración cerrado.
- Evitar siempre desconexiones, de ser necesario recordar “clampear” el TOT y se debe poner el VM en modo de espera o Stand-by, ya que el VM sigue funcionando y puede expulsar aerosoles retenidos en las tubuladuras al ambiente.

* Todo paciente debiese ser atendido en box individual cerrado (aislado), con sistema de aspiración cerrado

INTUBACIÓN ORO TRAQUEAL CONSIDERAR INTUBACIÓN ORO TRAQUEAL SI EL PACIENTE PRESENTA:

- Aumento del trabajo respiratorio mal tolerado (uso excesivo musculatura accesoria, respiración paradójal, alteración de conciencia, hiperadrenergia)
- Taquipnea >30 x min
- Hipoxemia refractaria: Saturación de O₂ < 90% pese a oxígeno suplementario (FiO₂ ≥50%)
- Insuficiencia respiratoria aguda y criterios de Shock

* Recomendamos no diferir la decisión de intubación si se sospecha necesaria, ya que la experiencia de otros centros es que su postergación se asocia a mayor mortalidad.

SOBRE EL PROCEDIMIENTO DE LA INTUBACIÓN RECOMENDAMOS.

- Debe ser realizada por personal con experiencia.
- Precauciones de aislamiento por aerosoles (adecuada higiene de manos, delantal completo, mascarilla N95 o similar, antiparras o similar y guantes).
- Preferir, si disponible, video laringoscopia por sobre laringoscopia corriente o fibrobroncoscopia (menor exposición a aerosoles). Requiere operador con experiencia.
- Pre-oxigenar al menos 5 minutos al 100% (mascarilla con reservorio) - Evitar ventilación manual.
- Realizar intubación con secuencia rápida.
- Asegurar adecuada posición del tubo con capnografía.
- Asegurar la instalación de filtro HME, o idealmente si se dispone de HMEF (con filtro bacteriano / viral), o similar en el circuito de ventilación manual y de VMI.

En pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica refractaria (aumento de la fracción de derivación), la intubación oportuna pero no prematura y el soporte de ventilación invasiva pueden ser superiores a la ventilación no invasiva para aumentar la presión transpulmonar (27), abrir los alvéolos colapsados, mejorar la oxigenación, disminuir la deuda de oxígeno, evitar la lesión pulmonar autoinducida (P-SILI) (28).

La tasa de dificultad en la intubación orotraqueal en situaciones de urgencia es tres veces superior al procedimiento programado. Existe una incidencia de 10-20% de fallo al primer intento. A estos datos contribuyen factores dependientes del paciente: en una situación de emergencia el paciente puede estar hipoxémico, obnubilado, agitado hipotenso y en posiciones que dificultan la técnica (28).

Este es un procedimiento de alto riesgo con dificultad fisiológica: alrededor del 10% de pacientes en este escenario desarrollan hipoxemia severa ($spO_2 < 80\%$) y aproximadamente 2% experimentan paro cardíaco. Es probable que estas cifras sean más altas para los pacientes con COVID-19 grave. La tasa de intubación exitosa al primer intento es generalmente $< 80\%$ y más del 20% de las intubaciones traqueales se llevan > 2 intentos. El aumento de riesgo de infección para el trabajador de la salud durante manipulaciones múltiples de la vía aérea (27).

Aunque no hay estudios específicos en el paciente crítico, parece razonable extrapolar los factores de riesgo para ventilación mecánica difícil en el paciente no crítico para disminuir la incidencia de casos “no intubable, no ventilable” (29). Para la valoración inicial de la vía aérea rápida, es aceptado aplicar el Score de MACOCHA (Mallampati, apnea obstructiva del sueño, apertura oral, coma, hipoxemia, intubador no anestesiólogo) en todos los casos, aunque no es ampliamente utilizado, sin embargo, está validado y recomendado (27,28). Factores de riesgo para ventilación difícil descritos por Langeron en el año 2000 son: Presencia de barba, IMC > 26 Kg/m². Ausencia de dientes. Edad > 55 años. Historia de ronquidos (27).

Murphy y Walls proponen un método para evaluar el riesgo VM difícil en el paciente crítico. Se conoce como LEMON y sus siglas hacen referencia a: LOOK: observar la presencia de trauma facial, incisivos prominentes, presencia de barba o bigote, macroglosia. EVALUATION: evaluación de la distancia interincisivos, distancia tiromentoniana e mentohioidea. MALLAMPATI, Samsoon and Young: visión de las estructuras faríngeas con la boca abierta al máximo y la lengua fuera de ella. OBSTRUCTION: valorar la presencia de obstrucción de la vía aérea. NECK MOBILITY: presencia de movilidad cervical limitada (29).

Hay cuatro factores que, de forma independiente, se asocian con una complicación grave durante la realización de la VMI. La edad es un factor que no puede modificarse y que se acompaña de una respuesta peor del organismo ante cualquier agresión (29).

En segundo lugar, hay dos factores dependientes de la situación fisiológica previa del paciente; la presencia de hipotensión arterial y/o hipoxemia condiciona un riesgo mayor de complicaciones (28,29).

En algunos casos, estos factores pueden modificarse optimizando las cifras tensión arterial y la oxigenación. La presencia de secreciones en la cavidad bucofaríngea obstaculiza la visión laringoscópica y se ha relacionado con un aumento de la tasa de fracaso de la intubación traqueal (29). En último lugar, la necesidad de más de un intento para la intubación incrementa el riesgo de complicaciones. Un número superior a dos intentos aumenta el riesgo de hipoxemia, bradicardia, aspiración de contenido gástrico y parada cardíaca de manera exponencial (29).

LINFOPENIA

- Existe correlación entre la gravedad de la enfermedad y la presencia de linfopenia.
- Una condición definida por recuentos anormalmente bajos de linfocitos.
- En los niños infectados, donde la tasa de mortalidad es cercana a cero, rara vez se observa linfopenia. Sin embargo, en los ancianos, donde hay una mayor tasa de mortalidad, la linfopenia se presenta con mayor frecuencia, especialmente en los casos graves.

Con base en la literatura disponible, Tavakolpour y su equipo, formularon algunas hipótesis como posibles causas subyacentes de la linfopenia observada en pacientes con COVID-19 grave, especialmente la disminución en los recuentos de células T(30).

La tormenta de citocinas inflamatorias es probablemente un factor clave. El nivel sérico de citocinas proinflamatorias, como TNF- α e IL-6, se ha correlacionado estrechamente con la linfopenia, mientras que los pacientes recuperados muestran niveles cercanos a los normales de tales citocinas. Los estudios de autopsia de órganos linfoides recogidos de varios pacientes que sucumbieron a la enfermedad revelaron una muerte masiva de linfocitos, que se atribuyó a los altos niveles de IL-6, así como a las interacciones Fas-FasL (31).

Fas y FasL son moléculas proteicas de amplia expresión en el organismo. La interacción entre ellas tiene numerosas consecuencias para células y tejidos, la más importante es la apoptosis. Se encuentra una asociación entre la apoptosis (evaluada por la concentración sanguínea de Fas) y la mortalidad en pacientes COVID-19. los niveles sanguíneos de Fas en pacientes con el nuevo virus; se vieron en los pacientes con niveles séricos de Fas>846 ng/mL mostraron una mayor tasa de mortalidad en los primeros 30 días que los que tienen niveles<846 ng/mL (62% vs 8%) (31).

La infección por COVID-19 puede resultar en el agotamiento de las células T. Un estudio encontró que las células T CD4 + y CD8 + de pacientes con COVID-19 tenían una mayor expresión en la superficie celular de la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1) y la inmunoglobulina de células T y el dominio de mucina 3 (Tim-3), dos marcadores de agotamiento celular(32).

El virus SARS-CoV-2 puede infectar a las células T. Un estudio informó que dos líneas de células T humanas con un nivel muy bajo de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) en el receptor de enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ECA2 humana), el cual usa para ingresar al huésped, pueden infectarse con el virus in vitro. Sin embargo, no pudo replicarse dentro de las células infectadas (33).

La infección por COVID-19 puede interferir con la expansión de las células T. Un informe sugiere que algunos genes implicados en la activación de células T y su función, tales como MAP2K7 y SOS1 se encuentran regulados a la baja en las células T de pacientes graves con COVID-19. La expresión de la mayoría de estos genes volvió a niveles normales tras la recuperación (34).

Un metanálisis llevado a cabo por Zhao y colaboradores, incluyó estudios de COVID-19 de diciembre de 2019 al 22 de marzo de 2020, mostraron que los pacientes con COVID-19 grave tuvieron una reducción del recuento de linfocitos en comparación con el grupo de COVID-19 no grave. La linfopenia, definida como un recuento de linfocitos de menos de $1,5 \times 10^9 / L$, se asocia con un riesgo 3 veces mayor de infección grave por COVID-19 (35).

El grado de linfopenia (el rango normal utilizado fue de 1,10 a 4,00 K / μ L) se correlaciona con la gravedad de COVID-19, específicamente, la necesidad de intubación y muerte. Como tal, el recuento absoluto de linfocitos puede servir como un indicador de pronóstico en pacientes con COVID-19, lo que permite a los médicos seguir regímenes de tratamiento más agresivos en pacientes con riesgo de enfermedad grave (36).

Parámetros asociados a la inflamación como la proteína C reactiva y la relación neutrófilos/linfocitos, se relacionaron con un peor pronóstico de COVID-19 (37).

Urra y colaboradores, analizaron en su estudio las posibles relaciones entre la disminución del porcentaje de células T CD8 y los parámetros anteriormente citados relacionados con la inflamación, concluyendo que existe una firme correlación entre los valores más altos de los indicadores de inflamación con la disminución del porcentaje de linfocitos T CD8. Este efecto no se observa con las células T CD4 (37).

RECOMENDACIÓN CLAVE:

El 85% de los pacientes con COVID-19 grave tienen linfopenia, según dos estudios de Yang y otros autores y de Chen y otros autores, publicados en *The Lancet*. El promedio de linfocitos de los pacientes con COVID-19 en la UCI es de más o menos 800 células por mm³ de sangre, una cantidad por debajo de lo normal, (> 1.000), según un estudio de Wang y otros autores en *JAMA*, que ha confirmado esta linfopenia en pacientes de COVID-19 en UCI y que la persistencia de linfopenia es un signo de mal pronóstico en términos de supervivencia.

Considerar la cifra de linfocitos, junto con la situación clínica del paciente y junto con otros marcadores como el dímero D, las transaminasas o la LDH, es útil al valorar al paciente al ingreso a urgencias y a UCI. El recuento de linfocitos se puede obtener fácilmente al ingresar a la sala de emergencias.

ARTÍCULOS RECOMENDADOS PARA LECTURA MEDICA FORMATIVA E INFORMATIVA:

- Du, RH, Liang, LR, Yang, CQ, Wang, W, Cao, TZ, Li, M, et al. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study. *Eur Respir J* 2020; 55:2000524.
- Shang, W, Dong, J, Ren, Y, Tian, M, Li, W, Hu, J, et al. The value of clinical parameters in predicting the severity of COVID-19. *J Med Virol* 2020:0-2.
- Zheng, Y, Zhang, Y, Chi, H, Chen, S, Peng, M, Luo, L, et al. The hemocyte counts as a potential biomarker for predicting disease progression in COVID-19: a retrospective study. *Clin Chem Lab Med* 2020:1-10. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0377>.
- Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020 Mar 3. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x

COAGULOPATÍA

Los pacientes que presentan alteraciones patológicas pulmonares secundarias a COVID-19 tienen mayor riesgo de desarrollar eventos tromboticos que los pacientes sin la infección (38). En las series principales de pacientes con COVID-19 publicadas hasta la fecha, los pacientes con peor pronóstico han mostrado niveles de D-dímero mucho más altos que los pacientes con enfermedad menos grave. el dímero D elevado y la linfopenia (que además se asocian a mayor mortalidad).

Según Helms et al, en un estudio prospectivo de cohorte multicéntrico se encuentra mayor incidencia de estos eventos, asociado a una prevalencia de paraclínicos que valoran el estado de coagulopatía como lo son el Dímero D y el fibrinógeno (38,39).

En etapas posteriores en la enfermedad por COVID-19 se presentan eventos clínicos que impactan en mortalidad del paciente y hacen parte de la presentación grave de la enfermedad, entre ellos se encuentra el SDRA, eventos tromboticos, principalmente trombosis venosa profunda, coagulación intravascular diseminada y falla orgánica múltiple con tormenta de citoquinas e hipercoagulabilidad; en este sentido en etapas iniciales se encuentran elevados a nivel plasmático productos de degradación del fibrinógeno como el Dímero D, y aumenta el tiempo de estancia hospitalaria, en la fase aguda de la enfermedad se van alterando otros factores asociados al proceso de hiperactividad en la coagulación como el tiempo de trombina, el tiempo de tromboplastina parcial activada, las plaquetas y el fibrinógeno (40).

Este nuevo virus causa una enfermedad sistémica hipercoagulable, en los casos severos de COVID-19 se ha establecido como hipótesis fisiopatológica el Síndrome trombo inflamatorio microvascular pulmonar, el cual, aunque característico, no es exclusivo del Síndrome de Distres Respiratorio Agudo atípico descrito en estos pacientes (41).

Cuando el virus infecta las células que expresan los receptores de superficie ACE-2, se tiene una asociación con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores para angiotensina II; y el virus se libera dentro de las células del huésped, promoviendo la apoptosis proinflamatoria y generando estrés oxidativo con producción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias que se liberan en las células vecinas, contribuyendo a la tormenta de citoquinas(40).

Por otro lado, tenemos el factor tisular, el cual se regula positivamente en las células endoteliales (41), leucocitos y plaquetas, permitiendo la activación de las vías de coagulación extrínseca e intrínseca para finalmente producir trombina, la cual se une a los receptores activados por proteasa para promover la formación de fibrina, activar las plaquetas y permitir la estabilización del coágulo (40,41).

Los pacientes críticos tienen un alto riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos venosos con incidencias que varían del 13 al 30% sin profilaxis antitrombótica, y del 5,8% al 15,5% cuando reciben trombo profilaxis(41).

La tromboprofilaxis de rutina debe realizarse en todos los pacientes hospitalizados debido a la naturaleza de la enfermedad, estado de reposo prolongado en aislamiento(42) Excepto contraindicación (43). Dímero D; individuos con Dímero D >2000 ng/ml tuvieron los riesgos más altos de estar en hipercoagulabilidad.

El uso de trombo profilaxis en estos casos disminuye mortalidad, efecto atribuido a la modulación del estado pro coagulante y al efecto anti inflamatorio de la anticoagulación (44). Previene trombosis y retarda la progresión de la coagulopatía incluso en pacientes de alto riesgo (45).

El patrón de coagulopatía más común se caracteriza por elevación en los niveles de fibrinógeno y Dímero D. A diferencia del patrón que se observa en la coagulación intravascular diseminada (CID) clásica producida en la sepsis, la trombocitopenia asociada a la COVID-19 es leve y hay un consumo escaso de los factores de coagulación (46).

RECOMENDACIÓN CLAVE

Para realizar un estudio adecuado es necesario analizar:

- Fibrinógeno
- Dímero D
- Recuento Plaquetario
- Tiempos De Coagulación

Estos parámetros permiten valorar el riesgo de trombosis venosa profunda (TVP), tromboembolismo pulmonar (TEP), coagulación Intravascular diseminada (CID) y Coagulopatía inducida por sepsis (CIS), condiciones que aumentan la mortalidad(42,47)

El **FIBRINÓGENO** es un complejo de glicoproteína producida por el hígado. A través de la enzima trombina es convertido en fibrina cuando ocurre una lesión tisular; además aumenta la velocidad de agregación y también la reactividad plaquetaria(48). No es un factor de riesgo independiente para mortalidad (42).

Según Giannis et al en un estudio donde examinaron el efecto de COVID-19 en la cascada de la coagulación in vitro; encontraron una alta expresión de genes del factor procoagulante de fibrinógeno (FGB, FGG) en las células mononucleares infectadas por el virus (49).

Es una proteína procoagulante producida por el hígado. Es el precursor del trombo de fibrina, modulando su tamaño, su estructura y su forma; además aumenta la velocidad de agregación y también la reactividad plaquetaria(50). No es un factor de riesgo independiente para mortalidad (42).

Niveles de fibrinógeno > 400 mg/dL plantean un riesgo importante de eventos se sugiere trombotoprofilaxis. Un nivel de fibrinógeno <200 mg/dL requiere monitorización diaria junto con profilaxis con heparina de bajo peso molecular para aliviar la progresión a CID y es aconsejable mantener niveles >150 mg/dL en individuos con sangrado activo. Niveles de < 50 mg/dL deben ser liberados de la trombotoprofilaxis (51).

El **DIMERO D**, es el producto soluble de la fibrina mediada por plasmina, que se produce después de la activación de la coagulación y fibrinólisis (52).

La Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC), que incluyen valorar la anticoagulación en pacientes con Dímero D elevado (>2.000 ng/ml) (53), parece estar asociado con el pronóstico en pacientes con COVID-19. No obstante, dado que la mayoría de los estudios hasta el momento publicados fueron realizados en China y con población muy heterogénea en cuanto a la gravedad, con posible sesgo de selección y factores de confusión, se requiere mayor evidencia científica para confirmar dicha asociación (41).

La inmune trombosis describe una respuesta inmune innata inducida por la formación de trombos en micro vasos y apoyada por células inmunes junto con moléculas específicas relacionadas con la trombosis. La inmunotrombosis facilita el reconocimiento, atrapamiento y eliminación de patógenos, protegiendo así la integridad del huésped sin inducir daños colaterales importantes mientras funcione adecuadamente (54).

Las **plaquetas** son componentes críticos de los trombos, y la trombocitopenia es una complicación frecuente en pacientes con sepsis y Coagulación intravascular diseminada como forma de presentación de la enfermedad por coronavirus-19. La alteración de las pruebas de coagulación en pacientes afectados de covid-19 se ha descrito desde los primeros casos observados en Wuhan, China, así como una mayor incidencia de trombosis venosas. Al contrario, una mayor incidencia de trombosis arterial no ha sido descrita en estos pacientes. El agotamiento de las plaquetas ha sido reconocido como un signo pronóstico del aumento de las tasas de mortalidad y morbilidad validado en diferentes modelos predictivos de mortalidad como el SOFA (55).

Las plaquetas se consumen durante la formación de conjugados plaqueta - leucocitario, y la adherencia de estos conjugados al endotelio induce eventos proinflamatorios (56). Y este fenómeno de trombocitopenia se asocia a mayor severidad (OR 5,1; IC 95%: 1,8-14,6)(57).

COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA:

Es la vía final de la activación intravascular de los sistemas de coagulación de manera sistémica, caracterizada por fenómenos tromboticos o hemorrágicos, junto con alteraciones características, usadas para su diagnóstico (score de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia) (58).

Ver tabla, que se acompaña de desarrollo de disfunción orgánica como expresión de la activación de la coagulación.

Tabla 3. Score de la ISTH para diagnóstico de CID				
Puntos	Plaquetas	Prolongación del TP (tiempo sobre el control)	Fibrinógeno	Dimero D
0	>100.000	< 3 segundos	>100	Normal
1	<100.000	3-6	<100	
2	< 50.000	>3 segundos		Incremento leve
3				Incremento marcado >10 veces el valor de referencia
Interpretación: Se realiza sumatoria de puntos.				
Si ≥ 5: confirma CID - repetir diariamente.				
Si < 5: sugiere que no es compatible con CID. Repetir en 1-2 días.				

Su correlación con mortalidad es alta, en análisis realizado post mortem en pacientes con el nuevo virus - positivos se encuentra reportada hasta en 88% de los casos, no siendo así en casos menos severos (58).

Sin embargo, a diferencia del patrón que se observa en la Coagulación intravascular diseminada como forma de presentación de la enfermedad, clásica por sepsis bacteriana o traumatismo, la coagulopatía observada en pacientes con COVID-19 se caracteriza por elevación de fibrinógeno y Dimero D, lo que se correlaciona con un aumento paralelo en los marcadores de inflamación, alargamiento del tiempo de protrombina y del tiempo parcial de tromboplastina activada, y la trombocitopenia, si aparece, suele ser leve o moderada (58,59).

La sepsis y SDRA también cursan con mecanismos de coagulopatía que pueden darse de forma concomitante generando mayor deterioro y mortalidad sin cumplir criterios propiamente establecidos para Coagulación Intravascular diseminada (59).

Es un mediador clave de la desregulación inmunológica (**ferritina**), especialmente bajo hiperferritinemia extrema, a través de efectos inmunosupresores y proinflamatorios directos, lo que contribuye a la tormenta de citocinas(59,60). También podría indicar una enfermedad hepática, artritis reumatoide, otras afecciones inflamatorias o hipertiroidismo (61).

Niveles elevados de ferritina (≥ 450 ng/mL) está asociado a requerimiento de admisión a UCI (OR 6.8: 95%, IC: 3.4-13.7), intubación orotraqueal (OR 4.0: 95%, CI:1.8 - 8.8), y muerte (OR 5.1: 95%. IC 2.6, 10.0 (61). Se documenta asociación entre Diabetes mellitus - hipertensión arterial y niveles elevados de ferritina, se cree que se comporta como un estado pro inflamatorio endotelial crónico (62,63). La prueba de ferritina frecuentemente o está disponible en una emergencia. Se recomienda realizar la prueba en pacientes con COVID-19 para evaluar la presencia de respuesta inflamatoria exagerada y predecir el empeoramiento y la mortalidad en pacientes con COVID-19 hospitalizados (62).

LACTATO DESHIDROGENASA (LDH) Y MORTALIDAD

La LDH sérica elevada en la admisión del paciente es un factor independiente de mortalidad, (HR: 2.73, 95% CI: 1.25-5.97; P=0.012) (64). En general, a pesar de las diferencias en las tasas de mortalidad que pueden estar parcialmente relacionadas con las diferencias en la gravedad de la enfermedad y la duración del seguimiento, varios estudios mostraron la asociación entre la coagulación, anomalías inmunes e inflamatorias y el riesgo de enfermedad grave y muerte (64, 65).

De acuerdo con estas observaciones, Cagnazzo y col, encontraron en su estudio multicéntrico publicado en 2021, que valores más bajos de recuento de linfocitos y niveles más altos de aspartato y LDH se asociaron significativamente con la mortalidad a 30 días después de trombectomía mecánica en la población de COVID-19 con accidente cerebrovascular isquémico agudo, independientemente de la edad (67).

Si los niveles de LDH están por encima de lo normal, en general significa que usted tiene algún tipo de daño o enfermedad en un tejido del cuerpo. La deshidrogenasa láctica (DHL) se mide con mayor frecuencia para verificar daño tisular. Esta proteína se encuentra en muchos tejidos del cuerpo, especialmente el corazón, el hígado, el riñón, los músculos, el cerebro, las células sanguíneas y los pulmones (65).

Cuando el cuerpo experimenta hipoxia o inflamación aguda, el nivel de LDH en el suero aumentará significativamente. Causada por la infección del nuevo virus, involucra principalmente en los pulmones, así como en otros tejidos y órganos, lo que conduce a hipoxia, trombogénesis, inflamación y lesión de órganos (65). El marcador de gravedad sobre todo en pacientes más jóvenes, El valor promedio normal en adultos es de 50 - 150 U/L (66,67).

TROPONINAS EN COVID 19

Los biomarcadores son cruciales en la toma de decisiones para facilitar la asignación eficiente de recursos. La lesión cardíaca se encuentra con frecuencia en pacientes con COVID-19 y se asocia con un mayor riesgo de muerte, aunque el mecanismo solo se comprende vagamente, es probable que la interacción entre la proteína S y la enzima convertidora de angiotensina 2 sea esencial. La troponina elevada puede significar daño miocárdico y es predictiva de mortalidad (69).

La revisión sistemática y metanálisis de Wibowo, Pranata y colaboradores, incluyó a 12262 pacientes de 13 estudios, teniendo como objetivo evaluar el valor pronóstico de la troponina por encima del límite superior de referencia para la mortalidad y los factores que afectan esta relación (70).

Ellos encontraron que la troponina elevada se asoció con un aumento de casi cinco veces en la mortalidad en comparación con los pacientes sin troponina elevada, con una sensibilidad del 55% y una especificidad del 80% (PLR de 2.7, NLR de 0.56 y AUC de 0.73) (70).

La meta regresión en este estudio, indicó que la asociación entre la troponina elevada y la mortalidad no varió con la edad, el sexo masculino, la hipertensión, la diabetes o la enfermedad de las arterias coronarias (69), lo que indica que, aunque algunos de los factores antes mencionados están asociados con la mortalidad, el daño/disfunción de miocardio y mortalidad en pacientes con COVID-19, estos factores no modificaron la relación troponina-mortalidad (70).

Se concluye que la sensibilidad es baja y que, para mejorar el rendimiento, los parámetros ecocardiográficos y de laboratorio, como los péptidos natriuréticos, deben integrarse en el modelo de pronóstico, hecho que puede resultar en una mayor sensibilidad y especificidad, lo que puede aumentar su utilidad clínica (70).

FUNCION RENAL EN COVID 19

Las personas con enfermedad renal crónica (ERC) pueden tener un mayor riesgo de infección por COVID-19 y mayor riesgo de muerte en comparación con las personas sin la infección (66).

Varios estudios, los pacientes que requieren de terapia dialítica fueron más propensos a infectarse de COVID-19 que los que no la recibían, agravando el factor de aumento en cuatro veces la morbilidad de los mismos (67). La toma de decisiones por parte del personal de salud debe centrarse en las medidas preventivas para las personas con ERC, en particular las personas que reciben diálisis de mantenimiento (68).

La incidencia de lesión renal aguda en pacientes con COVID-19 en el ámbito hospitalario varía del 0,1% al 14,7%, con una tasa de incidencia combinada del 7%. En el entorno de la unidad de cuidados intensivos (UCI), la tasa varía del 8,3% al 28,8%, con una tasa de incidencia combinada del 19% (69).

Según un estudio observacional que incluyó a más de 3000 participantes, los pacientes que tuvieron algún grado de lesión renal aguda presentaron al egreso secuelas importantes, y solo el 30% de ellos recuperaron su función renal previa (69). Adicionalmente la presencia de lesión renal aguda es un factor de riesgo independiente de mortalidad (69,70).

Hay factores que se han asociado con mayor probabilidad de que los pacientes que presentan lesión renal aguda necesiten inicio de terapia de reemplazo renal, entre ellos se ha encontrado el sexo masculino, el índice de masa corporal, bajos índices de oxigenación monitorizados con la relación PaO₂:Fio₂, Dímero D mayor de 2.500 y el haber recibido prolongadas dosis de vasopresor (71).

En un estudio de cohorte multicéntrico en el que se evaluó la lesión renal aguda en los pacientes tratados con terapia de reemplazo renal, se obtienen predictores de riesgo para mortalidad a los 28 días en pacientes admitidos a la unidad de cuidados intensivos. Entre los predictores se destaca edad avanzada, recepción de dos o más vasopresores y oliguria grave (diuresis, 100 ml / d) en el momento del inicio de la terapia (71).

Entre los mecanismos asociados a la alteración fisiológica se ha planteado el daño tubular renal debido a invasión directa del nuevo virus (71); se ha encontrado anomalías en uroanálisis en pacientes antes de la elevación de creatinina lo que sugiere que la patología renal no está limitada al daño tubular, además nos ofrece una herramienta costo-efectiva para ver alteración renal de forma temprana en los pacientes que ingresan a sala de emergencias (69).

La lesión vascular es otro factor importante de lesión renal en COVID-19. El daño endotelial generalizado causado directamente por partículas virales y moléculas inflamatorias genera una disminución de los agentes vasodilatadores como el óxido nítrico (NO) (72).

Esto provoca un aumento de la respuesta al soporte vasopresor y un desequilibrio en la constricción frente a la dilatación. Esta constricción provoca una disminución de la perfusión renal, creando una hiperazoemia prerrenal. Este daño endotelial también provoca la activación de la cascada de coagulación (72).

El efecto combinado de la vasoconstricción y el aumento de la formación de trombos provoca más daño microvascular, un componente clave del daño renal. Este consumo excesivo de factores de coagulación puede conducir a la coagulación intravascular difusa (CID), que se observa en el 71% de los no supervivientes (72).

Se sabe que la activación del complemento y la micro angiopatía trombótica son mecanismos importantes de lesión renal en otros entornos. Como tal, los niveles altos de dímero D y el daño microvascular, características de la disfunción endotelial, representan factores de riesgo importantes para la coagulopatía asociada a COVID-19 (73). Al igual que en los pacientes en diálisis, las tasas de mortalidad entre los pacientes con trasplante de riñón son altas. En un estudio que evaluó la mortalidad a los 28 días después de un diagnóstico de COVID-19, los receptores de trasplante de riñón tenían una mortalidad 1,28 veces mayor que los pacientes en diálisis con COVID-19 (74,75).

La hiperpotasemia es común en pacientes hospitalizados con COVID-19, probablemente debido a un alto recambio celular similar a un estado hipercatabólico y función renal reducida(76).

Entre las alteraciones histológicas post mortem que se han encontrado en los pacientes con COVID-19 tenemos la necrosis tubular, el daño endotelial, agregados eritroides capilares, trombos de fibrina intracapilares glomerulares, partículas de coronavirus en epitelio tubular y podocitos, depósito de hemosiderina, cilindros pigmentados, inflamación, infartos renales, lesiones vasculares e intersticiales crónicas relacionadas con edad y antecedente del paciente (77).

La infección grave por COVID-19 produce un estado procoagulante con consecuencias vasculares evidentes de la coagulopatía inducida por el COVID-19 como trombosis microvascular, necrosis tubular y cortical aguda con necrosis fibrinoide e isquemia glomerular posteriores y daño renal irreversible. La infección por COVID-19 facilita la inducción de endotelitis en varios órganos como consecuencia directa de la participación viral y la respuesta inflamatoria del huésped. Esto proporciona una justificación para las terapias para estabilizar el endotelio mientras abordan la replicación viral, particularmente en pacientes con disfunción endotelial preexistente, como aquellos con diabetes, hipertensión y obesidad(78).

Debido a la disfunción endotelial generalizada que se produce en el contexto de una infección grave por COVID-19, los trombos de fibrina pueden depositarse en las asas glomerulares, lo que conduce a una falla en la coagulación y la hemostasia. Esto puede agravarse aún más en pacientes con afecciones protrombóticas heredadas o adquiridas (79).

Captar los factores de riesgo atribuidos a progresión de la enfermedad renal inducida por covid-19 ayuda a realizar una intervención más temprana desde el ingreso del paciente con medidas de nefro protección. Las alteraciones renales agudas o crónicas agudizadas dejan secuelas a largo plazo en un número considerable de pacientes, aumentan la morbimortalidad principalmente en aquellos con patologías de base, descompensando las mismas e incrementando la probabilidad de uso de terapias de reemplazo renal tipo hemodiálisis (78,79).

CONCLUSIONES

- La variedad de presentación, secuelas y complicaciones a corto y largo plazo, las alteraciones multiorgánicas que se evidencian en los pacientes con COVID-19 hace que el enfoque del paciente desde el ingreso sea multidisciplinario, encaminado a buscar perfil de riesgo a nivel multiorgánico con el fin de realizar intervenciones tempranas.
- Teniendo en cuenta que la enfermedad por COVID-19 se caracteriza generalmente por un estado de hipercoagulabilidad con complicaciones microvasculares que empeoran el pronóstico clínico, entre las intervenciones tempranas que impactan en mortalidad se encuentra la tromboprofilaxis.
- Uno de las intervenciones tempranas que podrían impactar en mortalidad puede ser captar los pacientes con riesgo de progresión a daño renal, ya que se ha visto que la incidencia de lesión renal aguda por sí sola es un indicador independiente de mortalidad.
- Entre los paraclínicos relacionados con la evaluación de las alteraciones de la coagulación en pacientes con COVID-19 se encuentra principalmente el Dímero D. Se ha evidenciado que paraclínicos adicionales como fibrinógeno, tiempos de coagulación y plaquetas, cuando se analizan de forma individual no se reúne la suficiente evidencia para catalogarlos como predictores negativos para riesgo de eventos trombóticos.

BIBLIOGRAFIA

1. Xu L, Mao Y, Chen G. Risk factors for severe corona virus disease 2019 (COVID-19) patients : a systematic review and meta analysis. medRxiv [Internet]. 2020 Jan 1;2020.03.30.20047415.
2. Cornejo-Olivas M, Custodio N, Mazzetti P. Salud neurológica en tiempos de COVID. Revista de Neuro-Psiquiatria. 2020 Jul 15;83(2):69-71.
3. Muñoz-Ruiz MA, González-Zapata LI, Cediell G. Iniciativas de acción de política contra la obesidad en Colombia: una revisión de la literatura a partir de la metodología del marco NOURISHING. Revista de la Facultad de Medicina [Internet]. 2021 Apr 19;70(2):
4. Upadhyay J, Farr O, Perakakis N, Ghaly W, Mantzoros C. Obesity as a Disease. Vol. 102, Medical Clinics of North America. W.B. Saunders; 2018. p. 13-33.
5. Andersen CJ, Murphy KE, Fernandez ML. Impacto de la obesidad y el síndrome metabólico en la inmunidad. Adv Nutri. 2016;7(1):66-75.
6. Van Kerkhove MD, Vandemaële KA, Shinde V, et al. Factores de riesgo para resultados graves después de la infección por influenza A (H1N1) de 2009: un análisis global agrupado. PLoS Med. 2011;8(7):e1001053.
7. Sun Y, Wang Q, Yang G, Lin C, Zhang Y, Yang P. Peso y pronóstico de la infección por influenza A(H1N1)pdm09 durante el período pandémico entre 2009 y 2011: una revisión sistemática de estudios observacionales con metanálisis. Infect Dis. 2016;48(11-12):81.
8. Cai H, Yang L, Lu Y, Zhang S, Ye C, Zhang X, et al. High body mass index is a significant risk factor for the progression and prognosis of imported COVID-19: a multicenter, retrospective cohort study. BMC Infectious Diseases. 2021;21(1):1-11.
9. Stefan N, Birkenfeld AL, Schulze MB, Ludwig DS. Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19. Vol. 16, Nature Reviews Endocrinology. Nature Research; 2020. p. 341-2.
10. Xu L, Mao Y, Chen G. Risk factors for severe corona virus disease 2019 (COVID-19) patients : a systematic review and meta analysis. medRxiv [Internet]. 2020 Jan 1;2020.03.30.20047415. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2020/04/01/2020.03.30.20047415.abstract>
11. Carbone F, La Rocca C, De Candia P, Procaccini C, Colamatteo A, Micillo T, De Rosa V, Matarese G. Control metabólico de la tolerancia inmune en salud y autoinmunidad. Semin Immunol. 2017;28(5):491-504.
12. Dobner J, Kaser S. Índice de masa corporal y el riesgo de infección, desde bajo peso hasta obesidad. Clin Microbiol Infectar. 2018;24(1):24-8.).
13. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. Obesity. 2020 Jul 1;28(7):1195-9.
14. Lemyze M, Courageux N, Maladobry T, Arumadura C, Pauquet P, Orfi A, et al. Implications of Obesity for the Management of Severe Coronavirus Disease 2019 Pneumonia. Critical Care Medicine. 2020;E761-7.
15. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. Obesity. 2020 Jul 1;28(7):1195-9.
16. Lemyze M, Courageux N, Maladobry T, Arumadura C, Pauquet P, Orfi A, et al. Implications of Obesity for the Management of Severe Coronavirus Disease 2019 Pneumonia. Critical Care Medicine. 2020;E761-7.
17. Pérez Nieto OR, Zamarrón López EI, Guerrero Gutiérrez MA, Soriano Orozco R, Figueroa Uribe AF, López Fermín J, et al. Protocolo de manejo para la infección por COVID-19. Medicina Crítica. 2020;33(1):43-52.

18. Dhont S, Derom E, Van Braeckel E, Depuydt P, Lambrecht BN. Conceptions of the pathophysiology of happy hypoxemia in COVID-19. *Respiratory Research*. 2021;22(1):1-9.
19. Wilkerson RG, Adler JD, Shah NG, Brown R. Hipoxia silenciosa: un presagio de deterioro clínico en pacientes con COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2020; W.B. Saunders; [citado el 31 de mayo de 2020]; Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S073>.
20. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J et al. Características clínicas de la enfermedad por coronavirus 2019 en China. *N Engl J Med Massachusetts Medical Society*. 2020. Epub antes de la impresión.
21. 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):1099-102.
22. Di Marco F, Devaquet J, Lyazidi A, Galia F, Da Costa NP, Fumagalli R, et al. Reclutamiento funcional positivo inducido por presión espiratoria final en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda. *Crit Care Med Lippincott Williams y Wilkins*. 20.
23. Hopkins SR. Hipoxemia arterial inducida por el ejercicio: el papel de la desigualdad ventilación-perfusión y la limitación de la difusión pulmonar. *Adv Exp Med Biol Springer Nueva York*. 2006:17-30.
24. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. La trinidad del COVID-19: inmunidad, inflamación e intervención. *Nat Rev Immunol Nature Research*. 2020:363-74.
25. Ziehr DR, Alladina J, Petri CR, Maley JH, Moskowitz A, Medoff BD, et al. Fisiopatología respiratoria de pacientes con ventilación mecánica con COVID-19: un estudio de cohorte. *Am J Respir Crit Care Med NLM (Medline)*. 2020.
26. Komorowski M, Aberegg SK. Using applied lung physiology to understand COVID-19 patterns. *British Journal of Anaesthesia*. 2020;125(3):250-3.
27. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 Respiratory Distress. 2020;
28. Tarry D, Powell M. Vasoconstricción pulmonar hipóxica. *BJA Educ*. 2017;17:208-13 Oxford Academic. Meng L, Qiu H, Wan L, Ai Y, Xue Z, Guo Q, et al. *Rev Med La Paz*, 27(1); Enero - Junio 2021.
30. Tavakolpour S, Rakhshandehroo T, Wei EX, Rashidian M. Lymphopenia during the COVID-19 infection: What it shows and what can be learned. Vol. 225, *Immunology Letters*. Elsevier B.V.; 2020. p. 31-2.
31. Mazzoni A, Salvati L, Maggi L, Capone M, Vanni A, Spinicci M, et al. Impaired immune cell cytotoxicity in severe COVID-19 is IL-6 dependent. *Journal of Clinical Investigation*. 2020 Sep 1;130(9):4694-703.
32. Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Frontiers in Immunology*. 2020 May 1;11.
33. Leng Z, Zhu R, Hou W, Feng Y, Yang Y, Han Q, et al. Transplantation of ACE2- Mesenchymal stem cells improves the outcome of patients with covid-19 pneumonia. *Aging and Disease*. 2020;11(2):216-28.
34. Soresina A, Moratto D, Chiarini M, Paolillo C, Baresi G, Focà E, et al. Two X-linked agammaglobulinemia patients develop pneumonia as COVID-19 manifestation but recover. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2020 Jul 1;31(5):565-9.
35. Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Deng Y, et al. Lymphopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A systemic review and meta-analysis. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.086>.
36. Illg Z, Muller G, Mueller M, Nippert J, Allen B. Analysis of absolute lymphocyte count in patients with COVID-19. *American Journal of Emergency Medicine*. 2021 Aug 1;46:16-9.
37. Urra JM, Cabrera CM, Porrás L, Ródenas I. Selective CD8 cell reduction by SARS-CoV-2 is associated with a worse prognosis and systemic inflammation in COVID-19 patients. *Clinical Immunology*. 2020 Aug 1;217.

38. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Medicine*. 2020;46(6):1089-98.
39. Zou Y, Guo H, Zhang Y, Zhang Z, Liu Y, Wang J, et al. Analysis of coagulation parameters in patients with COVID-19 in Shanghai, China. *BioScience Trends*. 2020;14(4):285-9.
40. Roberto Gabbai-Armelin P, Barros de Oliveira A, Solera Sales L, Rodrigues Oliveira Barbosa E, Lins Miranda M, Borges Salomão K, et al. COVID-19 (SARS-CoV-2) infection and thrombotic conditions: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2021;51:13559.
41. López-Reyes R, Oscullo G, Jiménez D, Cano I, García-Ortega A. Riesgo trombótico y COVID-19: revisión de la evidencia actual para una mejor aproximación diagnóstica y terapéutica. *Thrombotic Risk and Covid-19: Review of Current Evidence for a Better Diagnos*.
42. Hayiroglu MI, Cinar T, Tekkesin AI. Fibrinogen and D-dimer variances and anticoagulation recommendations in Covid-19: Current literature review. Vol. 66, *Revista da Associacao Medica Brasileira*. *Associacao Medica Brasileira*; 2020. p. 842-8.
43. Hayiroglu MI, Cinar T, Tekkesin AI. Fibrinogen and D-dimer variances and anticoagulation recommendations in Covid-19: Current literature review. Vol. 66, *Revista da Associacao Medica Brasileira*. *Associacao Medica Brasileira*; 2020. p. 842-8.
44. Li X, Li L, Shi Y, Yu S, Ma X. Different signaling pathways involved in the anti-inflammatory effects of unfractionated heparin on lipopolysaccharide-stimulated human endothelial cells. *Journal of Inflammation (United Kingdom)*. 2020 Feb 10;17(1).
45. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis [Internet]*. 2020 May 1;18(5):1094-9. Available .
46. Lillicrap D. Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1111/jth.14768>.
47. Long W, Yang J, Li Z, Li J, Chen S, Chen D, et al. Abnormal Fibrinogen Level as a Prognostic Indicator in Coronavirus Disease Patients: A Retrospective Cohort Study. *Frontiers in medicine [Internet]*. 2021 Jun 14;8:687220. Available from: <https://pubmed.nc>.
48. Jain S, Shuhasini H, Bhagwat G, Narayan A, Kumar A, Ranjan P, et al. Fibrinogen in COVID 19-Interpreting From Current Evidence. *Journal of Advances in Medicine*. 2021 Jun 17;9:5-10.
49. Eljilany I, Elzouki A-N. *Vascular Health and Risk Management*. 2020;
50. Jain S, Shuhasini H, Bhagwat G, Narayan A, Kumar A, Ranjan P, et al. Fibrinogen in COVID 19-Interpreting From Current Evidence. *Journal of Advances in Medicine*. 2021 Jun 17;9:5-10.
51. Jain S. Fibrinogen in COVID-19: Interpreting From Current Evidence. *Journal of Advances in Medicine*. 2020 Mar 20;9(1).
52. Zakai NA, McClure LA, Judd SE, Kissela B, Howard G, Safford M, et al. D-dimer and the Risk of Stroke and Coronary Heart Disease. The REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Thrombosis and haemostasis [Internet]*. 2016/12/22.
53. Ballesteros Sanz M, Hernández-Tejedor A, Estella Á, Jiménez Rivera J, González de Molina Ortiz F, Sandiumenge Camps A, et al. Recomendaciones de «hacer» y «no hacer» en el tratamiento de los pacientes críticos ante la pandemia por coronavirus causante de COVID-19 de los Grupos de Trabajo de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). *Med Intensiva [Internet]*. 2020;44(6):371-88. Available from: <http://www.medintensiva.org/ARTÍCULOESPECIAL>
54. Iba T, Levy JH. Inflammation and thrombosis: roles of neutrophils, platelets and endothelial cells and their interactions in thrombus formation during sepsis. Vol. 16, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. Blackwell Publishing Ltd; 2018. p. 231-41.
55. Abad Zurita TA, Cermelj M, Scoles G. Trombocitopenia como factor de riesgo de morbi-mortalidad en los pacientes hospitalizados en una Unidad de Terapia Intensiva. *Revista Hematología [Internet]*. 2021 [cited 2021 Sep 3];25(1). Available from: <https://dialn>.

56. Russwurm S, Vickers J, Meier-Hellmann A, Spangenberg P, Bredle D, Reinhart K, et al. Platelet and Leukocyte Activation Correlate with the Severity of Septic Organ Dysfunction. *Shock* [Internet]. 2002;17(4). Available from: https://journals.lww.com/shockjournal/Fulltext/2002/04000/Platelet_and_Leukocyte_Activation_Correlate_with.4.aspx
57. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506.
58. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thrombosis Research* [Internet]. 2020;191:9-14. Availabl.
59. Cheng L, Li H, Li L, Liu C, Yan S, Chen H, et al. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. Vol. 34, *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. John Wiley and Sons Inc; 2020.
60. Galicia García C, Vega Sánchez ÁE. Asociación de ferritina con deterioro ventilatorio y mortalidad debido a COVID-19 en terapia intensiva. *Medicina Crítica*. 2021;35(3):121-9.
61. Ayanian S, Reyes J, Lynn L, Teufel K. The association between biomarkers and clinical outcomes in novel coronavirus pneumonia in a US cohort. *Biomarkers in Medicine*. 2020 Aug 1;14(12):1091-7.
62. Cheng L, Li H, Li L, Liu C, Yan S, Chen H, et al. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. Vol. 34, *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. John Wiley and Sons Inc; 2020.
63. Khalil UA, Seliem FO, Alnahal A, Awad M, Sadek AMEM, Fawzy MS. Association of serum ferritin with insulin resistance in offsprings of type 2 diabetics. *The Egyptian Journal of Internal Medicine*. 2018 Mar;30(1):13-7.
64. Li C, Ye J, Chen Q, Hu W, Wang L, Fan Y, et al. Elevated Lactate Dehydrogenase (LDH) level as an independent risk factor for the severity and mortality of COVID-19. *Aging* [Internet]. 2020/08/14. 2020 Aug 14;12(15):15670-81. Available from: <https://pubmed>.
65. Klein F. Risikofaktor Komorbiditäten bei COVID-19- Erkrankung. Vol. 74, *Pneumologie*. Georg Thieme Verlag; 2020. p. 640.
66. Wang X, Fang X, Cai Z, Wu X, Gao X, Min J, Wang F. Comorbid Chronic Diseases and Acute Organ Injuries Are Strongly Correlated with Disease Severity and Mortality among COVID-19 Patients: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Research (Wash D C)*. 2020 Apr 1.
67. Yang D, Xiao Y, Chen J, Chen Y, Luo P, Liu Q, et al. COVID-19 and chronic renal disease: clinical characteristics and prognosis.
68. Chung EYM, Palmer SC, Natale P, Krishnan A, Cooper TE, Saglimbene VM, et al. Incidence and Outcomes of COVID-19 in People With CKD: A Systematic Review and Meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases*. 2021 Aug;
69. Chan L, Chaudhary K, Saha A, Chauhan K, Vaid A, Zhao S, et al. AKI in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2021;32(1):151-60.
70. Wibowo, A., Pranata, R., Akbar, M. R., Purnomowati, A., & Martha, J. W. (2021). Prognostic performance of troponin in COVID-19: A diagnostic meta-analysis and meta-regression. *International Journal of Infectious Diseases*, 105, 312-318. doi:10.1016/j.ijid.2021.02.113
71. Gupta S, Coca SG, Chan L, Melamed ML, Brenner SK, Hayek SS, et al. AKI treated with renal replacement therapy in critically ill patients with COVID-19. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2021;32(1):161-76.
72. Prasad N, Agrawal SK, Nephrology C-19 WG of IS of. COVID 19 and Acute Kidney Injury. *Indian journal of nephrology* [Internet]. 2020/05/13. 2020;30(3):161-5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33013062>.
73. Kaye AD, Okeagu CN, Tortorich G, Pham AD, Ly EI, Brondeel KC, et al. COVID-19 impact on the renal system: Pathophysiology and clinical outcomes. *Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology*. Bailliere Tindall Ltd; 2021.

74. Jager KJ, Kramer A, Chesnaye NC, Couchoud C, Sánchez-Álvarez JE, Garneata L, et al. Results from the ERA-EDTA Registry indicate a high mortality due to COVID-19 in dialysis patients and kidney transplant recipients across Europe. *Kidney International*. 2021.
75. Hilbrands LB, Duivenvoorden R, Vart P, Franssen CFM, Hemmelder MH, Jager KJ, et al. COVID-19-related mortality in kidney transplant and dialysis patients: Results of the ERACODA collaboration. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2020 Nov 1;35(11):1973-83.
76. Reddy YNV, Walensky RP, Mendu ML, Green N, Reddy KP. Estimating Shortages in Capacity to Deliver Continuous Kidney Replacement Therapy During the COVID-19 Pandemic in the United States. *American Journal of Kidney Diseases*. 2020 Nov 1;76(5):696-709.e1.
77. Francisco ALM De, Ronco C, Ronco C, Francisco ALM De, Ronco C. Insuficiencia Renal Aguda En La Infeccion Por Covid-19. *Nefrologia al dia*. 2020;1-12.
78. Soliman NA. COVID-19 infection and the kidneys: Learning the lesson. *Journal of infection and public health [Internet]*. 2021;14(7):922-6. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/34119846>.
79. Haadi A, Almas T, Nabeel AR, Chan JC, Al-Awaid AH, Niaz MA, et al. Damage to the waterworks: COVID-19 and the kidneys. Vol. 64, *Annals of Medicine and Surgery*. Elsevier Ltd; 2021.

La respuesta a la pandemia de la COVID-19 está evolucionando continuamente a medida que aprendemos más sobre el virus y las mejores técnicas para tratar los riesgos asociados. Los materiales de Cleveland Clinic se basan en los datos y las pautas actualmente disponibles de los CDC y otros recursos al 30 de junio de 2020. Esta guía puede cambiar periódicamente y solo debe utilizarse como referencia general. Los empleadores son exclusivamente responsables de determinar las mejores prácticas que se implementarán en sus ambientes de trabajo.

Visite clevelandclinic.org/Covid19atwork para acceder a las últimas actualizaciones o para solicitar información adicional.

Acerca de Cleveland Clinic

Cleveland Clinic es un centro médico académico sin fines de lucro y con especialidades múltiples que integra los cuidados clínicos y hospitalarios con la investigación y la educación. Cleveland Clinic fue fundada en 1921 por cuatro renombrados médicos que tenían la visión de brindar una excepcional atención al paciente basada en los principios de cooperación, compasión e innovación. Hoy, Cleveland Clinic es uno de los hospitales más grandes y respetados del país. *U. S. News & World Report* sistemáticamente nombra a Cleveland Clinic como uno de los mejores hospitales del país en su encuesta anual de los “Mejores hospitales de los Estados Unidos”. Cada año, miles de pacientes viajan a Cleveland Clinic desde todos los estados del país y más de 180 países de todo el mundo.

Cleveland Clinic se ha asociado directamente con empleadores durante más de 50 años con programas centrados en la salud ejecutiva, el bienestar y las segundas opiniones de expertos. Si le interesa obtener más información sobre las Soluciones para Empleadores de Cleveland Clinic, visite: <https://my.clevelandclinic.org/departments/employer-healthcare-solutions>.

**Para obtener más información
sobre cómo enfrentar la pandemia
de la COVID-19,
visite [clevelandclinic.org/
copingwithcovid19](https://clevelandclinic.org/copingwithcovid19).**

