

# Predictores de Mortalidad en Pacientes con COVID-19

## Mortality Predictors in Patients with COVID-19

**Fecha de recepción:** April 18, 2020, **Fecha de aceptación:** May 13, 2020, **Fecha de publicación:** May 20, 2020

**José David Sáenz-López<sup>1</sup>,  
María Camila Sierra  
Rodríguez<sup>1</sup> and Juan José  
García Salcedo<sup>2</sup>**

- 1 Escuela de Medicina, Universidad del Sinú Seccional Cartagena. Cartagena de Indias, Colombia
- 2 Escuela de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia

### Editorial

Actualmente el mundo entero vive la desolación y devastación de un mortal virus, la nueva enfermedad de COVID-19, emergente por el nuevo coronavirus SARS-CoV 2, se ha propagado a lo largo de todo el mundo afectando a más de 200 países y centenares de personas, con cifras de morbilidad desalentadoras [1].

Los coronavirus han existido desde la prehistoria siendo uno de los principales causantes del resfriado común [2-4]. Hasta el 2019 se conocían 6 tipos de coronavirus, estos son virus pertenecientes a la subfamilia Coronavirinae de la familia coronaviridae, del orden Nidovirales, con estructura monocatenaria en su ARN. En humanos cuatro de estos (229E, OC43, NL63, HKU1) son causantes de infección en vías respiratorias superiores [2].

Todo esto inició a finales del mes de diciembre de 2019, específicamente el día 31, en donde el centro Control de Enfermedades de China reportó 27 casos de pacientes con neumonía de etiología incierta y que tenían como antecedente en común un mercado de mariscos de Hunan que carecía de medidas sanitarias, alertando una posible zoonosis [2,5].

El 7 de enero se identificó su agente causal, el cual fue un coronavirus y se le llamó con el nombre de nuevo coronavirus (2019-nCoV) [3,6]. Los investigadores delimitaron la secuencia del 2019-nCoV con la de otros virus por medio de una base de datos de secuencias genéticas, descubriendo que los más relacionados eran dos virus de origen Chiroptera como lo indica su nombre científico (murciélagos), (bat-SL-CoVZC45 y bat-SL-CoVZXC21). Sin embargo, sus similitudes fueron inferiores al 90%, por lo cual, se sugirió que existía la posibilidad que hubiera otro reservorio animal que actuara como intermediario entre murciélagos y humanos [6]. El 11 de febrero la OMS le acuña el nombre de SARS-CoV 2 y hasta el 11 de marzo fue declarado por esta misma entidad como una pandemia [7,8].

El cuadro clínico de los pacientes con COVID-19 tiene un patrón de predominio respiratorio y depende del tropismo del virus hacia los órganos diana del cuerpo, debido a que el SARS-CoV-2 utiliza al receptor ACE-2 para su entrada en la célula del huésped. El virus se une al ACE-2 con una afinidad 10-20 veces mayor que el SARS-CoV [5,9,10]. Este receptor se expresa

altamente en múltiples tejidos corporales, entre ellos el tejido pulmonar, gastrointestinal, renal y cardiaco [11-13], explicando la sintomatología presente en el pródromo de la enfermedad.

Mientras el virus ingresa en las células del huésped, los péptidos antigénicos son presentados a los linfocitos T citotóxicos por medio de las moléculas que hacen parte del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) [12,14]. Se han evidenciado niveles significativamente altos de citoquinas y quimiocinas en la sangre de pacientes con COVID-19. Algunos de los casos graves han mostrado niveles altos de citoquinas proinflamatorias (IL2, IL7, IL10, GCSF, IP10, MCP1, MIP1 $\alpha$  y TNF $\alpha$ , TGF $\beta$ , IFN $\gamma$ , NF- $\kappa$ b, entre otras) y quimiocinas (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10, entre otras) [13,15]. Es por ello que se presume que una explicación para el deterioro progresivo y grave de la infección por SARS-CoV-2, viene dada por el síndrome de liberación de citoquinas o "tormenta de citoquinas", que no es más que la producción descontrolada de citoquinas proinflamatorias y células inmunitarias que conlleva al síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), lesión potencialmente fatal en los potenciales órganos blanco del SARS-CoV-2 y posteriormente falla multiorgánica [10,16].

Las consecuencias de este virus en la vida de las personas ha sido devastadora, no tiene edad, raza, color ni mucho menos posición económica, político o social, ha llevado al aislamiento y ha acabado con la productividad de muchos países llevándolos a las puertas de la ruina. Y así continúa expandiéndose por muchos más países cobrando la vida de un sinnúmero de personas mientras se espera encontrar una vacuna efectiva y segura y que además garantice su producción rápida y a gran escala.

Hasta el momento y ante el problema mundial de salud pública que genera el SARS-CoV-2 se hace necesario implementar herramientas de diagnóstico accesibles, rápidas y eficaces que ayuden a identificar pacientes infectados y portadores

### \*Correspondencia:

Juan José García Salcedo

✉ [juan.garcia145@udea.edu.co](mailto:juan.garcia145@udea.edu.co)

asintomáticos con el fin de evitar la propagación y complicaciones, además el escaso número de camas en las unidades de terapia intensiva hace de vital importancia poder identificar aquellos pacientes que tienen mayores posibilidades de desarrollar una forma severa de la enfermedad y de esta manera poder optimizar la utilización de recursos.

El hemograma hace parte del gabinete de exámenes básicos predictores de mortalidad y de avance de la enfermedad, en este se va a encontrar una linfopenia muy común al ingreso [17], un recuento de linfocitos  $<1000$  se ha asociado con enfermedad grave [18], este resultado sugiere que el SARS-CoV-2 podría actuar principalmente sobre los linfocitos, especialmente los linfocitos T, induciendo una tormenta de citoquinas en el cuerpo, generando una respuesta inmune y causando cambios en los glóbulos blancos periféricos y las células inmunes como los linfocitos, inhibiendo la función inmune celular del cuerpo [19].

Las citoquinas producidas por los macrófagos (IL-10 y TNF- $\alpha$ ) tienden a elevarse y ser uno de los principales predictores de mortalidad, la IL-6 se aumenta en pacientes graves y moderados en proporciones similares [20].

En un estudio retrospectivo con 21 pacientes, realizado por Chen y et al. Evidenciaron que en casos graves de neumonía por SARS-COV-2, hubo disminución de los linfocitos T CD4+ y CD8+ por debajo de los límites inferiores ( $0.4 \times 10^9/L$ ), al igual que una sobreexpresión de IFN- $\gamma$  por las células T CD4. Por lo que se concluyó que dichos parámetros podrían predecir la gravedad del prodromo de la enfermedad [20,21].

Al igual se evidenció en estudio prospectivo de 61 pacientes con infección por SARS-COV-2 en el hospital de Ditan de Beijing, realizado por Liu y et al. evidenció que la disminución del recuento de linfocitos se relacionó con el progreso de la enfermedad. El índice neutrófilos – linfocitos (NLR) es un factor más significativo que afectaba la incidencia de enfermedad grave y tenía un valor predictivo significativo de mortalidad. Además, según el NLR y la estratificación por edad, la incidencia de enfermos graves con  $NLR \geq 3.13$  y edad  $\geq 50$  años fue del 50%, y 9.1% en la edad  $\geq 50$  y  $NLR < 3.13$  pacientes, por lo que sugirió en este estudio, la aplicación temprana de NLR con la edad fue beneficiosa para el manejo de la clasificación de los pacientes y el alivio de la escasez de recursos médicos [22].

Hasta la fecha se han identificado otros parámetros de laboratorio que pueden ser predictores de progresión de la enfermedad, como son: leucocitosis, linfopenia, trombocitopenia, aumento de valores de dímero D, procalcitonina, biomarcadores cardíacos, citocinas proinflamatorias, ferritina, etc. [23].

Se sugiere que los niveles de IL-6 y Dímero-D pueden usarse para estimar la gravedad de COVID-19 y si es necesario, se deben medir los niveles de IL-6 y Dímero-D, ya que este último mencionado aumenta la posibilidad de más de 5 veces de producir un estado de hipercoagulabilidad aumentando la posibilidad de presentar microtrombosis pulmonar pudiendo llevar a la muerte [21,24].

En el estudio realizado por Gao Y et al. la gravedad del COVID-19 se predijo cuando el Dímero D era superior a  $0,28 \mu g/L$ , contando con una sensibilidad y la especificidad de 86.7% y 82.1%, respectivamente [19,25].

La medición de los reactantes de fase aguda también hace parte de los exámenes básicos complementarios. Se ha evidenciado en la mayoría de los casos un aumento marcado de la proteína C reactiva (PCR) y de la velocidad de sedimentación globular (VSG), con una procalcitonina en valores normales; se debe asociar una coinfección bacteriana en caso de tener este último parámetro en cifras aumentadas [18,26,27].

Un estudio prospectivo de cohorte con una muestra de 179 pacientes infectados por SARS-CoV-2, realizado por Du y et al. evidenció que la edad  $\geq 65$  años con hipertensión, enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares presentó disnea, fatiga, producción de esputo, dolor de cabeza con recuento de glóbulos blancos  $> 10 \times 10^9/L$ , neutrófilos  $> 6.3 \times 10^9/L$ ,  $CD3 + CD8 +$  células T  $\leq 75$  células/ $\mu L$ , troponina cardíaca  $I \geq 0.05$  ng/mL, mioglobina  $> 100$  ng/L, creatinina  $\geq 133 \mu mol/L$ , dímero D  $\geq 0.5$  mg/L,  $\gamma < 60$  mmHg se asoció con la muerte de pacientes con neumonía por COVID-19 [27] y aisló cuatro variables que se tomaron como predictores de mortalidad las cuales fueron: edad  $\geq 65$  años, enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares, células T  $CD3 + CD8 + \leq 75$  células/ $\mu L$  y troponina cardíaca  $I \geq 0.05$  ng/mL [27].

La ALT/AST, el tiempo de protrombina, la creatinina, la CPK y la LDH también pueden estar elevados y estos también se asocian a enfermedad grave (18). Estos datos fueron evidenciados en un estudio retrospectivo por Gemin Zhang y et al. En donde analizaron una cohorte de 95 pacientes con COVID-19, en rango de edades de 23 a 88 años, encontrando un recuento de leucocitos (mayor a  $10 \times 10^9/L$ ), linfopenia marcada probablemente ocasionada por la migración de los linfocitos de sangre periférica a pulmón, neutrófilos en  $7 \times 10^9/L$ , proteína C reactiva  $> 150$  mg/L, recuento plaquetario menor a  $100 \times 10^9/L$ , aumento de la actividad de la alanina aminotransferasa mayores a 80 U/L,  $\alpha$ -hidroxibutirato deshidrogenasa mayor a 540 U/L y el aumento de la creatina quinasa mayor a 600 U/L [8]. Por lo que se debe tener en cuenta que el mejoramiento de los parámetros bioquímicos mencionados, se relacionan con una disminución de la carga viral en el paciente infectado [21].

Dentro de los factores que afectan la patogenia del virus se encuentran las enfermedades subyacentes de cada individuo, las cuales pueden empeorar el pronóstico de la enfermedad, entre esas están: edad avanzada, sexo masculino, enfermedades cardiovasculares preexistentes, diabetes, trastornos respiratorios, cáncer, demencia [22,23,27].

Estos últimos datos mencionados, indicaron que la lesión progresiva asociada al sistema inmune y las respuestas inmunitarias adaptativas inadecuadas podrían ser posibles mecanismos por los cuales el SARS-CoV-2 causa enfermedad grave y resultados fatales [27]. Estos factores hacen que la infección no solo se circunscriba al sistema respiratorio, sino que también involucre a otros órganos, generando mayores complicaciones y peores desenlaces para los individuos [23,27]. Probablemente esto sea producido por la incapacidad de estos individuos para desarrollar una respuesta humoral efectiva, ocasionando una respuesta mucho más lenta, que se prolongue en el tiempo, y resulte en un mayor daño tisular [24].

Un estudio multicéntrico retrospectivo con 68 casos de muerte y 82 casos dados de alta por infección confirmada por

SARS-CoV-2, realizado por Ruan y et al. de la base de datos del Hospital Jin Yin-tan y el Hospital Tongji, evidenciaron los predictores de un desenlace fatal en los casos de COVID-19. Incluyeron la edad, la presencia de enfermedades subyacentes, la presencia de infección secundaria y los indicadores inflamatorios elevados en la sangre. Los resultados obtenidos de este estudio sugirieron que la mortalidad de COVID-19 podría deberse a un "síndrome de tormenta de citoquinas, además señalaron que los pacientes con enfermedades cardiovasculares tienen un riesgo significativamente mayor de muerte cuando están infectados con SARS-CoV-2 [28].

Debido a la interacción entre SARS-CoV-2 y la ACE2, se ha sugerido que la hipertensión puede estar involucrada en la patogénesis de COVID-19, desempeñando un papel directo como predictor clínico preexistente de la gravedad de la enfermedad y contribuyendo al deterioro del curso de la enfermedad, además se evidenció que la hipertensión conlleva un riesgo casi 2.5 veces mayor de desarrollar enfermedad grave o morir por infección por SARS-CoV-2. De igual forma, se evidencio que los individuos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica tienen un riesgo 5 veces mayor de mortalidad al igual que los pacientes con enfermedad renal crónica los cuales tenían un riesgo de 3 veces mayor de morir [23].

Se recomienda además de los parámetros bioquímicos registrarse de scores de severidad como son el CURV-65, el MULBSTA, Sequential Organ Failure Assesment (SOFA). Éstoas escalas, complementándolas con los estudios bioquímicos ayudan a evaluar de manera más certera la predicción de severidad del paciente [22].

Los diferentes predictores de mortalidad identificados previamente son de gran utilidad para predecir la fatalidad del paciente que presente COVID-19, pudiendo así intensificar los cuidados de atención a la población en riesgo.

## Referencias

1. Clerkin K, Fried J, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin J, et al. (2020) Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease. *Circulation*.
2. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, et al. (2020) Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: Implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet* 395: 565-574.
3. Asumadu S, Asantewaa P (2020) Investigating the cases of novel coronavirus disease (COVID-19) in China using dynamic statistical techniques. *Heliyon* 6.
4. Ali S, Baloch M, Ahmed N, Ali A, Iqbal A (2020) The outbreak of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)—An emerging global health threat. *J Infect Public Health* 13: 644-646.
5. Guo Y, Cao Q, Hong Z, Tan Y, Chen S, et al. (2020) The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil Med Res* 7: 11.
6. Manuel B, Richard K, Sarah T, Hans H, Andreas W, et al. (2020) 2019-Novel Coronavirus (2019-nCoV): Estimating the case fatality rate – a word of caution. *Swiss Med Wkly*.
7. Li W, Shi Z, Yu M, Ren W, Smith C, et al. (2005) Bats Are Natural Reservoirs of SARS-Like Coronaviruses. *Science* 310: 676-679.
8. Paules C, Marston H, Fauci A (2020) Coronavirus infections—more than just the common cold. *JAMA* 323: 707-708.
9. Wang LS, Wang YR, Ye DW, Liu QQ (2020) A review of the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) based on current evidence. *International Journal of Antimicrobial Agents*.
10. Li H, Liu S, Yu X, Tang S, Tang C (2020) Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspective. *International Journal of Antimicrobial Agents*.
11. Devaux C, Rolain J, Colson P, Raoult D (2020) New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *International Journal of Antimicrobial Agents*.
12. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S (2020) Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Analysis* 2020: 1-7.
13. de Francismo ALM, Canga, P (2020) Coronavirus y Riñón. *Nefrología al día*.
14. Vega G (2009) Complejo mayor de histocompatibilidad. *Rev Fac Med UNAM* 52: 86-89.
15. Rothan HA, Byrareddy SN (2020) The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of Autoimmunity* 2020: 102433.
16. Zhou D, Dai SM, Tong Q (2020) COVID-19: A recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother*.
17. Wang Y, Kang H, Liu X, Tong Z (2020) Combination of RT-qPCR testing and clinical features for diagnosis of COVID-19 facilitates management of SARS-CoV-2 outbreak. *J Med Virol* 2020: 1-2.
18. Singhal T (2020) A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatric* 87: 281-286.
19. Gao Y, Li T, Han M, Li X, Wu D, et al. (2020) Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol*.
20. Chen G, Guo W, Huang D, Wang H, Wang T, et al. (2020) Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest* 130: 2620-2629.
21. Zhang G, Zhang J, Wang B, Zhu X, Wang Q, et al. (2020) Analysis of clinical characteristics and laboratory findings of 95 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A retrospective analysis. *Respir Res* 21: 74.
22. Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, et al. (2020) Neutrophil-to-Lymphocyte ratio predicts severe illness patients with 2019 novel coronavirus in the early stage.
23. Lippi G, Wong J, Henry B (2020) Hypertension and its severity or mortality in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis. *Pol Arch Intern Med* 130: 304-309.
24. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z (2020) Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 18: 844-847.
25. Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, Xiong Y, et al. (2020) Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia. *J Infect Dis* 221: 1762-1769.
26. Chen J, Qui T, Liu L, Ling Y, Quian Z, et al. (2020) Clinical progression of patients with COVID-19 in Shanghai, China. *J Infect* 80: e1-e6.
27. Du RH, Liang LR, Yang CQ, Wang W, Cao TZ, et al. (2020) Predictors of mortality for patients with covid-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: A prospective cohort study. *Eur Respir J* 55: 2000524.
28. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J (2020) Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 46: 846-848.