



De lo complejo a lo simple... deshidrogenasa láctica como marcador de severidad en pacientes con infección por SARS-CoV-2**

From complex to simple... lactic dehydrogenase as a severity marker in patients with SARS-CoV-2 infections

Do complexo ao simples... Desidrogenase láctica como marcador de gravidade em pacientes com infecção por SARS-CoV-2

Hugo Eduardo Guerrero Topete,* Ma. Natalia Gómez González,* Alma Erika Hernández Plata,* Carlos Jiménez Correa*

RESUMEN

Introducción: El estándar de referencia para el diagnóstico de COVID-19 sigue siendo la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) positiva, mientras que la tomografía computada (TC) simple de tórax ha sido más sensible y específica en la clasificación de severidad. En la definición de severidad por SARS-CoV-2 se han puntuizado criterios clínicos, de imagen y de laboratorio, mencionándose diversos marcadores, incluida la deshidrogenasa láctica (DHL). La DHL durante la historia ha presentado interés como un biomarcador asociado a daño pulmonar, con mayor auge durante la pandemia de influenza A H1N1, y tomada como marcador en la definición de severidad.

Objetivo: Determinar el rendimiento diagnóstico de los niveles séricos de DHL al ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) como marcador de severidad en pacientes con infección por SARS-CoV-2.

Material y métodos: Estudio observacional, analítico, longitudinal y prospectivo, llevado a cabo en dos etapas, la primera (01 abril 2020 al 30 septiembre 2020) consistió en un estudio de correlación entre los niveles séricos de DHL al ingreso de UCI y la TC simple de tórax, se obtuvo una correlación moderada entre los niveles séricos de DHL y puntuaje de severidad por tomografía pulmonar, con una $r = 0.5$ y $p < 0.0001$; se obtuvo un punto de corte de DHL sérica asociada a severidad de 396 U/dL ($p < 0.001$, sensibilidad de 86.02%, especificidad 75%). La segunda etapa se extendió hasta el 31 diciembre de 2020, en la cual se realiza análisis para rendimiento de pruebas diagnósticas, en la estadística inferencial se realizan pruebas de correlación, se construye un modelo de regresión lineal múltiple, se realizó análisis para pruebas diagnósticas construyendo tablas de contingencia de dos por dos, determinándose sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, razones de verosimilitud y análisis bayesiano.

Resultados: Se incluyeron 155 pacientes en el estudio para determinar el rendimiento diagnóstico de los niveles séricos de DHL en pacientes con infección grave por SARS-CoV-2; por análisis de regresión lineal múltiple, se determina que los niveles de DHL al ingreso en la UCI es un predictor de severidad en pacientes con SARS-CoV-2. Se obtuvo una sensibilidad de 0.92, especificidad 0.41, con VPP 0.854, VPN 0.57 y una exactitud de 0.83, un LR + 1.57 y LR- 0.63. En los resultados de probabilidad postprueba, los casos con DHL > 396 U/dL tienen una probabilidad de 86.3% de desarrollar cuadro severo por COVID 19. Los niveles de DHL tienen correlación directa con los días de estancia en la UCI y los días de ventilación mecánica invasiva con significancia estadística ($p = 0.001$, $p = 0.033$ respectivamente).

Conclusión: Los niveles séricos DHL tienen una alta sensibilidad para diagnosticar severidad por COVID-19; y en ausencia de TC simple de tórax, puede predecir daño pulmonar grave. Constituye una prueba con alto poder de escrutinio en los casos severos por COVID-19, con una probabilidad de casi el doble (LR + 1.6) de predecir un cuadro severo.

Palabras clave: Deshidrogenasa láctica, severidad en SARS-CoV-2, prueba diagnóstica, México.

ABSTRACT

Introduction: The reference standard for the diagnosis of COVID-19 remains reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR)-positive, while plain

chest computed tomography (CT) has been more sensitive and specific in severity classification. In defining the severity of SARS-CoV-2, clinical, imaging and laboratory criteria have been specified, mentioning several markers, including lactate dehydrogenase (LDH). Historically, LHD has been of interest as a biomarker associated with lung damage, with a greater peak during the influenza A H1N1 pandemic, and taken as a marker in the definition of severity.

Objective: To determine the diagnostic performance of serum LHD levels on admission to the ICU as a marker of severity in patients with SARS-CoV-2 infection.

Material and methods: Observational, analytical, longitudinal and prospective study, carried out in two stages, the first (April 1, 2020 to September 30, 2020) consisted of a correlation study between serum LHD levels at Intensive Care Unit (ICU) admission and simple chest CT, a moderate correlation was obtained between serum LHD levels and severity score by pulmonary tomography, with an $r = 0.5$ and $p < 0.0001$; a severity-associated serum LHD cut-off point of 396 U/dL was obtained ($p < 0.001$, sensitivity 86.02%, specificity 75%). The second stage was extended until December 31, 2020, in which analysis is performed for diagnostic test performance, in inferential statistics correlation tests are performed, a multiple linear regression model is built, analysis was performed for diagnostic tests by building two-by-two contingency tables, determining sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, likelihood ratios and Bayesian analysis.

Results: 155 patients were included in the study to determine the diagnostic performance of serum LHD levels in patients with severe SARS-CoV-2 infection; by multiple linear regression analysis, it was determined that LHD levels on admission to the ICU is a predictor of severity in patients with SARS-CoV-2. A sensitivity of 0.92, specificity 0.41, with PPV 0.854, NPV 0.57 and an accuracy of 0.83, an LR + 1.57 and LR- 0.63 were obtained. In the post-test probability results, patients with DHL > 396 U/dL have a 86.3% probability of developing severe COVID-19. DHL levels have a direct correlation with ICU days of stay and days of invasive mechanical ventilation with statistical significance ($p = 0.001$, $p = 0.033$ respectively).

Conclusion: Serum LHD levels have a high sensitivity to diagnose COVID-19 severity; and in the absence of simple chest CT, it can predict severe lung damage. It constitutes a test with high screening power in severe cases of COVID-19; with a probability of almost double (LR + 1.6) that of predicting a severe case.

Keywords: Lactate dehydrogenase, SARS-CoV-2 severity, diagnostic test, Mexico.

RESUMO

Introdução: O padrão de referência para o diagnóstico de COVID-19 continua sendo a reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa positiva (RT-PCR), enquanto a tomografia computadorizada (TC) de tórax simples tem se mostrado mais sensível e específica na classificação de gravidade. Na definição da gravidade do SARS-CoV-2, foram especificados critérios clínicos, de imagem e laboratoriais, mencionando vários marcadores, incluindo a desidrogenase láctica (DHL). A DHL ao longo da história tem sido de interesse como biomarcador associado a danos pulmonares, com maior boom durante a pandemia de influenza A H1N1, e tomada como marcador na definição de gravidade.

Objetivo: Determinar o desempenho diagnóstico de dois níveis séricos de DHL na admissão à UTI como marcador de gravidade em pacientes com infecção por SARS-CoV-2.

Métodos: Estudo observacional, analítico, longitudinal e prospectivo, realizado em duas etapas, a primeira (01 de abril de 2020 a 30 de setembro de 2020) consistiu em um estudo de correlação entre os níveis séricos de DHL na admissão na UTI e TC simples de tórax, um foi obtida correlação entre os níveis séricos de DHL e o escore de gravidade pela tomografia pulmonar, com $r = 0.5$ $p < 0.0001$; um ponto de corte para DHL sérica associado à gravidade de 396 U/dL foi obtido ($p < 0.001$, sensibilidade 86.02%, especificidade 75%). A segunda etapa foi estendida até 31 de dezembro de 2020, na qual são realizadas análises para realização de testes diagnósticos, testes de correlação em estatística inferencial, construção de um modelo de regressão

** Concurso Académico de Investigación «Dr. Mario Shapiro» 2021. Ganador del segundo lugar.

* Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades No. 1, Centro Médico Nacional Bajío, Instituto Mexicano del Seguro Social. León Guanajuato, México.

Recibido: 12/10/2021. Aceptado: 13/10/2021.

Citar como: Guerrero THE, Gómez GMN, Hernández PAE, Jiménez CC. De lo complejo a lo simple... deshidrogenasa láctica como marcador de severidad en pacientes con infección por SARS-CoV-2. Med Crit. 2021;35(6):319-328. <https://dx.doi.org/10.35366/103718>

linear múltipla, análise para testes diagnósticos, construção tabelas de contingência dois a dois, determinando sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, razões de verossimilhança e análise Bayesiana.

Resultados: 155 pacientes foram incluídos no estudo para determinar o desempenho diagnóstico dos níveis séricos de DHL em pacientes com infecção grave por SARS-CoV-2; pela análise de regressão linear múltipla, determina-se que os níveis de DHL na admissão à UTI é um preditor de gravidade em pacientes com SARS-CoV-2. Obteve-se sensibilidade de 0,92, especificidade de 0,41, com VPP 0,854, VPN 0,57 e exatidão de 0,83, LR+ 1,57 e LR- 0,63. Nos resultados de probabilidade pós-teste, pacientes com DHL > 396 U/Dl têm probabilidade de 86,3% de desenvolver doença grave por COVID-19. Os níveis de DHL têm correlação direta com os dias de permanência na UTI e os dias de tratamento invasivo ventilação mecânica com significância estatística ($p = 0,001, p = 0,33$ respectivamente).

Conclusão: Os níveis séricos de DHL têm alta sensibilidade para diagnosticar gravidade por COVID-19; e na ausência de TC simples de tórax, pode predizer danos pulmonares graves. Constitui um teste com alto poder de escrutínio em casos graves de COVID-19; com quase o dobro da probabilidade ($LR + 1,6$) de predizer uma condição grave.

Palavras-chave: Desidrogenase láctica, gravidade em SARS-CoV-2, teste de diagnóstico, México.

INTRODUCCIÓN

El último siglo concentra la mayor cantidad de amenazas epidemiológicas. Desde que la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró a la infección por SARS-CoV-2 como emergencia sanitaria internacional, se adoptaron medidas complejas para su control, diagnóstico temprano y limitar dentro de lo posible la letalidad.

De acuerdo con los datos de la página oficial de la Organización Mundial de la Salud hasta agosto de 2021, el virus ha afectado a 219 millones de habitantes y ha cobrado la vida de 4.55 millones de personas en todo el mundo; Estados Unidos de Norteamérica ocupa el primer lugar como el país con más casos reportados, México reporta un total de 3.52 millones de infectados y 268 mil defunciones.¹

En la actualidad, el estándar de referencia para el diagnóstico de COVID-19 sigue siendo una reacción en cadena de la polimerasa de transcriptasa inversa (RT-PCR) positiva, mientras que la tomografía computada (TC) simple de tórax ha sido más sensible y específica en la clasificación de severidad y pronóstico de supervivencia.^{2,3}

Esta crisis sanitaria ha puesto en evidencia la necesidad de contar con sistemas y protocolos de acción, así como un mayor número de herramientas para un diagnóstico eficaz, que permita identificar los casos severos y dirigir estrategias tempranas para disminuir la mortalidad. Dando paso a un gran número de investigaciones en el contexto de descifrar el comportamiento de la enfermedad; sin embargo, a pesar de ello, aún quedan variables por esclarecer.

En la definición de severidad por SARS-CoV-2 se han puntualizado criterios clínicos, de imagen y de laboratorio, mencionándose diversos marcadores asociados a severidad como la ferritina, la interleucina 6, índice linfocitos neutrófilos, dímero d (DD), deshidrogenasa láctica (DHL), entre otros, no todos disponibles en la totalidad de las unidades hospitalarias.⁴⁻⁶

La deshidrogenasa láctica (DHL) presenta diferentes patrones isoenzimáticos bien establecidos, y una serie de artículos han enumerado la asociación de las diferentes isoformas con patologías específicas.⁷⁻⁹

En 1960, Kelly y colaboradores mediante investigaciones con huevos embrionados infectados con virus de influenza observaron una gran correlación entre las concentraciones de DHL y el nivel de daño tisular que implica la ruptura de membranas celulares por infecciones virales, sugiriendo un nuevo enfoque en la interpretación de la DHL asociada a procesos infecciosos.⁹

La DHL durante la historia ha presentado interés como un biomarcador asociado a daño pulmonar, con mayor auge durante la pandemia de influenza A H1N1, con resultados favorables en cuanto a sensibilidad y especificidad del diagnóstico y estratificación de severidad.¹⁰ Es una enzima citoplasmática que está presente en la mayoría de los tejidos y órganos; cataliza la conversión del piruvato, que es el producto final de la glucólisis, en lactato con la transformación acompañante de NADH y NAD⁺.¹¹ La apariencia extracelular anormal de la DHL, detectable en suero, se informó como un marcador de resultado negativo en un gran número de condiciones clínicas, incluyendo sepsis, neoplasias, infarto agudo de miocardio, enfermedades hepáticas y pulmonares.^{7,9,12,13}

Existen cinco formas diferentes de DHL que se distinguen por pequeñas diferencias en su estructura. A cada una de las formas de la enzima DHL se la denomina isoenzima y se encuentran distribuidas en diferentes órganos y tejidos: DHL-1 corazón y glóbulos rojos; DHL-2 glóbulos blancos; DHL-3 pulmones; DHL-4 riñones, placenta y páncreas; y DHL-5 hígado y músculos esqueléticos.⁸

Al ser considerada como marcador de daño tisular, fue utilizada durante la pandemia de influenza con aras de encontrar un marcador que ayudara a estratificar el daño pulmonar. Caprotta y colaboradores en Buenos Aires, Argentina, incluyeron en su estudio 20 pacientes por neumonía influenza A H1N1, todos con lesiones pulmonares graves e hipoxemia severa, utilizando los niveles de DHL para su valoración.¹⁰

García y su equipo en su estudio tienen como objetivo determinar si los casos con neumonía por influenza A H1N1 tienen alteraciones en las concentraciones de DHL y analizar la implicación pronóstica.¹⁴

Neri y su grupo determinaron las concentraciones de DHL en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad como factor pronóstico en los casos con neumonía adquirida en la comunidad.¹⁵

Lu J y colaboradores incluyeron pacientes con sepsis, asociando los niveles de DHL y la mortalidad a los 28 días; entre los resultados mencionan que los niveles séricos de DHL constituyeron un factor de riesgo independiente de muerte de casos con sepsis, concluyendo

que los niveles séricos elevados se asocian con mortalidad a los 28 días.¹⁶

Ante la pandemia actual, surge nuevamente el interés por la DHL como prueba diagnóstica que pudiera de forma sencilla y accesible predecir los casos severos por SARS-CoV-2.

Ma y Colaboradores por medio de regresión logística comentan una serie de laboratorios asociados a casos graves por SARS-CoV-2 incluyendo los niveles séricos de DHL con valor estadísticamente significativo.¹⁷

Han y su grupo en su análisis reportan que niveles séricos de DHL fueron factores de riesgo independientes en la gravedad de COVID-19; demostrando que la cuantificación de la misma es un poderoso factor predictivo para el reconocimiento temprano de lesiones pulmonares y casos graves.¹⁸

En la primera fase de este estudio, llevado a cabo en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional Bajío (UMAE CMN Bajío), del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), León Guanajuato, en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) se realizó correlación entre los niveles séricos de DHL al ingreso en UCI con la tomografía pulmonar, se obtuvo una $r = 0.5$, con una $p < 0.001$, con punto de corte de DHL de 396 U/dL, con un área bajo la curva (AUC) 0.86.

La intención de la presente investigación es validar el rendimiento diagnóstico de los niveles séricos de DHL al ingreso en la UCI que ayude a predecir un caso grave de infección por SARS-CoV-2 y que pudiera ser equiparable al resultado de la TC simple de tórax (tomada como el estándar de oro para severidad).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, analítico, longitudinal y prospectivo. El presente estudio se realizó en dos etapas, la primera consistió en un estudio de correlación entre los niveles séricos de DHL al ingreso de UCI y la TC simple de tórax, con resultado de acuerdo al índice de severidad. Se llevó a cabo en la Unidad de Cuidados Intensivos de la Unidad Médica Alta Especialidad, Centro Médico Nacional Bajío (UMAE CMN), de la Delegación Guanajuato del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), durante el periodo comprendido del 01 de abril de 2020 al 30 de septiembre de 2020, con 110 pacientes. Inicialmente se realizó una curva ROC entre la DHL y los resultados de la valoración tomográfica al ingreso en UCI. Se obtuvo un punto de corte de DHL de 396 U/dL, con una $p < 0.0001$, otorgando una sensibilidad de 86.02% y especificidad 75%, con un valor predictivo positivo (VPP) de 95.2% y un valor predictivo negativo (VPN) entre 89.5-97.9%; en la curva ROC se observa un AUC de 0.806, con una $p < 0.001$. Despues se realizó correlación de Spearman entre los niveles de DHL y la TC simple de tórax, con reporte de

índice de severidad de acuerdo a puntaje de la suma de afección pulmonar por segmentos, de este análisis se reportó una correlación moderada entre los niveles altos de DHL (de acuerdo al punto de corte obtenido DHL > 396 U/dL) y TC simple de tórax, con una $p < 0.0001$ ($r = 0.474$) (Figura 1).

En la segunda fase, también llevada a cabo en la UCI de la UMAE CMN Bajío, de la Delegación Guanajuato del IMSS, se extendió el periodo de recolección de datos hasta el 31 de diciembre de 2020, (con un periodo comprendido del 01 de abril de 2020 al 31 de diciembre de 2020). Se tomaron como población pacientes con el diagnóstico de síndrome respiratorio agudo grave por infección SARS-CoV-2 que ingresaron a la UCI. La muestra es no probabilística, por lo que se incluye la totalidad del universo. Se tomaron como criterios de inclusión: mayor de 18 años, diagnóstico previo de COVID-19 el cual debe ser documentado por una prueba de laboratorio positiva (RT-qPCR), ingreso en UCI, presentar SDRA con $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ menor de 200 y casos moderados de infección por SARS-CoV-2 que fueron admitidos en UCI. Y se excluyeron aquellos pacientes con las siguientes características: hepatopatía conocida, cáncer activo.

El objetivo principal es determinar el rendimiento diagnóstico de los niveles de DHL como marcador de severidad en casos con infección por SARS-CoV-2.

Para la medición sérica de DHL, se utilizó muestra de sangre venosa, en tubo rojo (Vacutest Kima), las concentraciones se determinaron mediante un analizador automático, con control de calidad mediante Standatrol S-E 2 niveles de Wiener lab. Para obtener el cociente $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ se realizó toma de muestra de sangre arterial por punción en arterial radial y con procesamiento de la muestra en gasómetro, teniendo en cuenta el

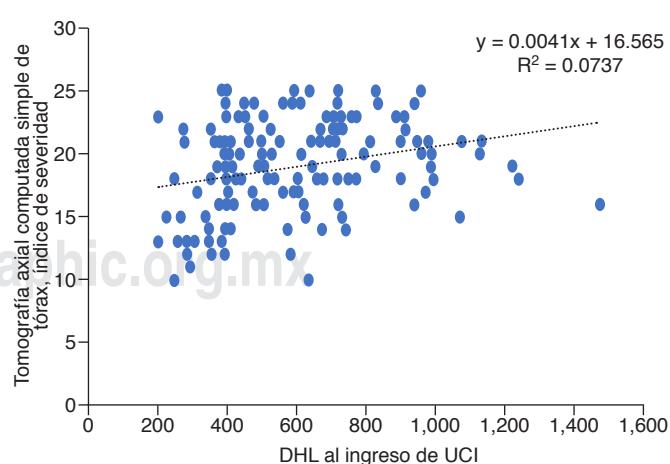
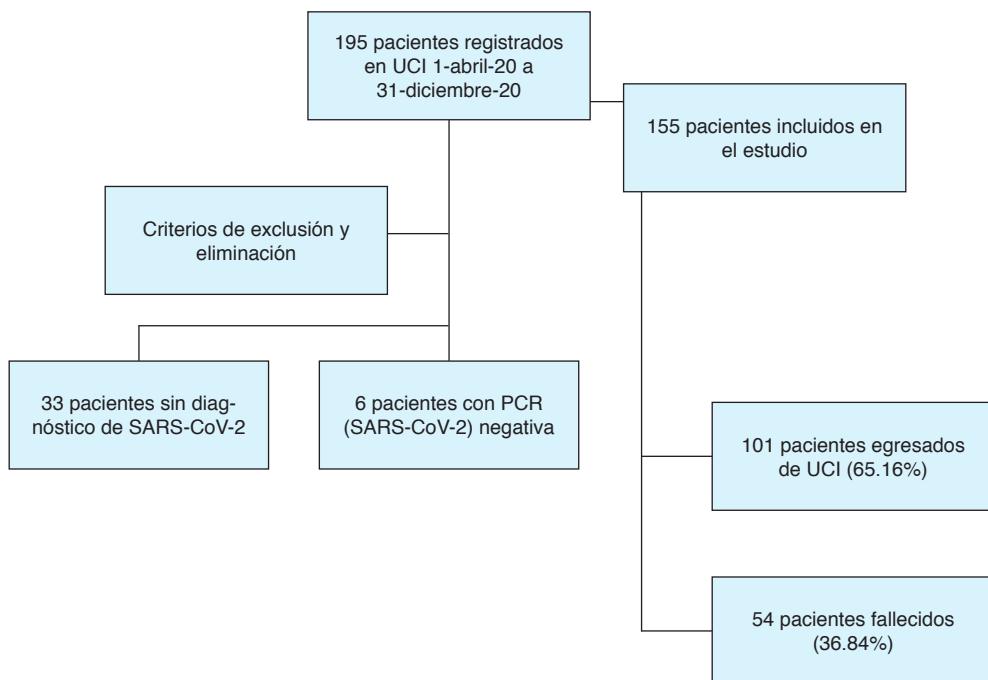


Figura 1: Gráfico de dispersión, correlación de los niveles séricos de deshidrogenasa láctica con el índice de severidad de la tomografía computada simple de tórax al ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos. DHL = deshidrogenasa láctica, UCI = Unidad de Cuidados Intensivos.

**Figura 2:**

Flujograma de pacientes incluidos para el estudio. UCI = Unidad de Cuidados Intensivos, PCR = Reacción en cadena de la polimerasa, UCI = Unidad de Cuidados Intensivos.

aporte de FiO_2 al paciente en el momento de recogida de la muestra. El estudio de imagen fue realizado mediante tomografía computada, interpretado por médico radiólogo de la institución. Se utilizó la clasificación de CORADS y valoración cuantitativa de extensión de lesiones por lóbulos pulmonares como sigue: leve: < 5%, de 1 a 5 puntos; moderado > 5-25% afección, 6 a 15 puntos; severo > 25-50% afección; > 15 puntos.

Análisis estadístico: los datos fueron expresados en medias y desviación estándar o medianas y rangos intercuartílicos de acuerdo a la distribución de datos. Para las pruebas de bondad de ajuste se utilizó la de Kolmogorov-Smirnov. En la primer etapa del estudio se realizó una curva de ROC (DHL 396 U/dL, sensibilidad 86.02%, especificidad 75%, VPP 95.2%, AUC 0.806, $p < 0.0001$). En la segunda fase, tomando el punto de corte encontrado para la DHL (396 U/dL), se aplicó el análisis de prueba diagnóstica (sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, razones de verosimilitud, así como el análisis Bayesiano) con un IC 95%. A su vez se realizó un modelo de regresión univariada entre los niveles séricos de DHL y el puntaje obtenido por TC simple de tórax, para después obtener el modelo de regresión múltiple teniendo como variable de desenlace el puntaje de la TC de tórax.

Se correlacionaron (Spearman) los niveles séricos de DHL y los días de ventilación mecánica invasiva, así como con los días de estancia en UCI. Para todos los análisis estadísticos se consideró como significativo valor de $p < 0.05$.

Este trabajo fue realizado con la aprobación de los comités de ética e investigación institucional con núme-

ro de registro: R-2020-1001-076. El presente estudio se considera sin riesgo de investigación de acuerdo con el reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud.

RESULTADOS

Del 01 de abril de 2020 al 31 de diciembre de 2020, se registraron en los censos de la jefatura de la Unidad de Cuidados Intensivos de la UMAE CMN Bajío de León Guanajuato 171 pacientes, al aplicar los criterios de inclusión, se obtiene una muestra de 155 pacientes (*Figura 2*).

De los 155 pacientes, se distribuyeron de acuerdo al sexo con 63.33% masculino ($n = 98$) y 36.77% femenino ($n = 57$); del total de la muestra incluida la edad quedó distribuida con una media de 51.9 años, una mínima de 18 años, máxima 76 años y desviación estándar 13.85 años. Al valorar la estancia en UCI se observó una media de 10 días, un máximo de 30 días y un mínimo de uno, con una desviación estándar de 5.24. De acuerdo a los días de ventilación mecánica invasiva, se registró un máximo de 23 días y mínimo de cero, con una media de 8.64 y una desviación estándar 5.60. Al analizar los factores de riesgo presentes se observa un mayor porcentaje de sobrepeso y obesidad con 78.06% ($n = 121$), 45.16% eran hipertensos, 35.48% padecían diabetes mellitus y 32.25% eran fumadores (*Tabla 1*).

En la fase inicial del estudio, se construyó una curva ROC entre los niveles séricos de DHL y el índice de severidad por TC simple de tórax, obteniéndose un mejor

Tabla 1: Características demográficas de la población, días de estancia, días de ventilación. N = 155.

Sexo	n (%)
Masculino	98 (63.23)
Femenino	57 (36.77)
Factores de riesgo	
Diabetes mellitus	55 (35.48)
HAS	70 (45.16)
Inmunocompromiso	11 (7.09)
Tabaquismo	50 (32.25)
Asma	7 (4.51)
EPOC	21 (13.54)
Sobrepeso/obesidad	121 (78.06)
Edad registrada	
Media	51.90
Mediana	55.00
Desviación estándar	13.85
Días de estancia UCI	
Media	10.26
Mediana	10.00
Desviación estándar	5.25
Días de ventilación	
Media	8.67
Mediana	8.00
Desviación estándar	5.60

Los valores que no están expresados en proporciones hacen referencia a medias y medianas.

HAS = hipertensión arterial sistémica, EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica, UCI = Unidad de Cuidados Intensivos.

punto de corte de 396 U/dL, otorgando una sensibilidad de 86.02%, especificidad 75%, VPP de 95.2%, VPN 89.5-97.9% y un AUC de 0.806, con una $p < 0.001$ (*Figura 3*).

Se realiza correlación de Spearman entre el resultado de la TC simple de tórax dicotomizada como severa y no severa, de acuerdo al puntaje de valoración por segmentos (> 15 puntos severa; < 15 puntos no severa) con los factores de riesgo de la población incluida, reportándose sólo el inmunocompromiso con una correlación leve, estadísticamente significativa ($r = -0.187$, $p = 0.015$) (*Tabla 2*).

Se realiza un modelo de regresión lineal múltiple, se consideró como variable de respuesta el índice de severidad de la TC simple de tórax obtenida al ingreso de la UCI y a los niveles séricos de DHL (U/dL), la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, puntajes de escala SOFA y APACHE y el índice de masa corporal, también del día 1 de estancia en la UCI como variables predictoras, con los siguientes resultados: índice de severidad de la TC simple de tórax al ingreso en la UCI = $17.657 + 0.002$ niveles séricos de DHL - 0.001 relación de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ + 0.082 SOFA score + 0.048 APACHE score - 0.004 IMC. Los niveles de DHL al ingreso de UCI y la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ fueron los predictores con un valor estadísticamente significativo ($p = 0.008$; $p < 0.001$).

Con el punto de corte de la DHL determinado previamente, se realizó una tabla de contingencia de dos por dos entre el punto de corte de la DHL clasificado como mayor de 396 U/dL y menor 396 U/dL con el resultado de la TC simple de tórax de acuerdo al índice de severidad catalogado como severo mayor 15 puntos y no severo menor de 15 puntos; se obtuvo que de los 155 pacientes, 117 tenían DHL > 396 U/dL con un índice de severidad por TC > 15 puntos, 17 con DHL > 396 U/dL tenían una puntuación de severidad tomográfica menor de 15 puntos; 9 casos tenían una DHL menor de 396 U/dL con índice de severidad mayor de 15 puntos y 12 pacientes con DHL menor de 396 U/dL tenían una valoración menor de 15 puntos de acuerdo al índice de severidad tomográfico.

En el resultado del análisis para determinar el rendimiento diagnóstico de los niveles séricos de DHL al ingreso en UCI en pacientes con SARS-CoV-2 se obtuvo una sensibilidad de 0.92, especificidad 0.41; con VPP 0.854, VPN 0.57 y una exactitud de 0.83.

Para comprobar la exactitud de la DHL como marcador de severidad, se realizó el cálculo del Likelihood Ratio o índice de verosimilitud, se obtuvo un LR+ 1.6 y LR- 0.63.

Una vez obtenida la razón de verosimilitud se calcula la probabilidad post- y preprueba, así como la razón de momios, obteniéndose un momio pre 4.0, momio post+ 6.32 momio post- 0.697, probabilidad post + 0.863 y probabilidad post- 0.410.

En el análisis del rendimiento diagnóstico, dado el valor del índice de verosimilitud (LR+ 1.6), un paciente con infección por SARS-CoV-2 con DHL mayor de 396 U/dL tiene casi el doble de probabilidad de desa-

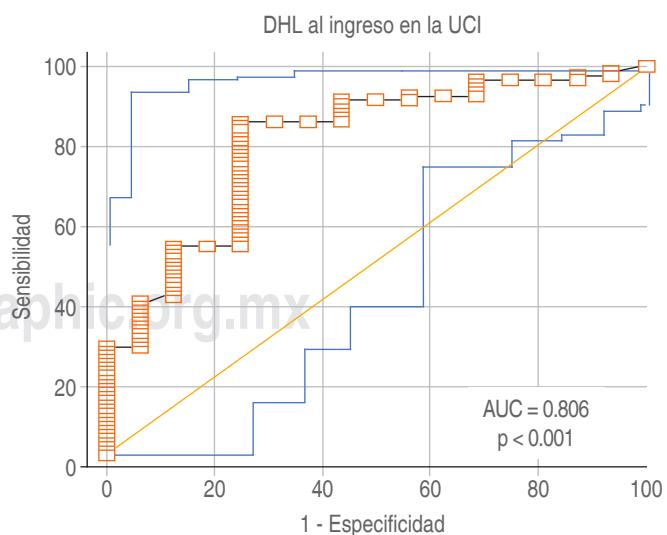


Figura 3: Curva ROC entre los niveles séricos de deshidrogenasa láctica y la valoración por tomografía computada simple de tórax de acuerdo al índice de severidad.

Tabla 2: Correlación del índice de severidad de la tomografía axial computada simple de tórax con los factores de riesgo presentes. N = 155.

	Índice de severidad por tomografía axial computada simple de tórax	
	Coeficiente de correlación	Sig. (unilateral)
Sexo	0.045	0.290
Índice de masa corporal	0.043	0.296
Hipertensión arterial sistémica	0.067	0.202
Inmunocompromiso	-0.175	0.015*
Tabaquismo	0.097	0.114
Asma	-0.023	0.390
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	0.066	0.206
Diabetes mellitus	-0.046	0.287

* Significancia estadística de acuerdo al valor de p.

rrollar un cuadro severo, por el contrario, si tiene niveles menores de 396 U/dL tiene una probabilidad reducida de 0.63 veces de desarrollar una infección grave por SARS-CoV-2. En los resultados de probabilidad post-prueba, se concluye que los pacientes con DHL > 396 U/dL tienen 86.3% de desarrollar cuadro severo por COVID-19.

En el análisis del pronóstico del paciente valorado por los días de ventilación mecánica, días de estancia y mortalidad, existe correlación leve entre los niveles séricos de DHL al ingreso en la UCI, siendo mayor la correlación con los días de ventilación mecánica invasiva, presentando mayor significancia estadística con los días de ventilación mecánica y días de estancia ($r = 0.260$ p = 0.001; $r = 0.171$, p = 0.033, respectivamente). Con la mortalidad a pesar de tener correlación leve, no resultó tener significancia estadística (*Tabla 3 y Figura 4*).

DISCUSIÓN

Las pruebas diagnósticas certeras en la valoración de severidad por SARS-CoV-2 son pocas, hasta el momento la tomografía pulmonar sigue siendo el estándar de oro para evaluar de manera más precisa el daño pulmonar y definir severidad, y a pesar de que muchos estudios mencionan otros biomarcadores prometedores para ese fin, desafortunadamente no se encuentran disponibles en la totalidad de los centros hospitalarios.

Al realizar la búsqueda bibliográfica por PubMED, MedScape y Scielo, utilizando las palabras «severidad en COVID-19» se obtuvieron 46,500 fuentes, al delimitar con las palabras clave «*Lactic dehydrogenase as a severity marker in COVID-19*» se obtuvieron 12 resultados, de los cuales no se encontró ningún estudio en México.

La detección oportuna de un exceso de mortalidad por todas las causas puede ser particularmente útil para estimar y vigilar la evolución de la epidemia en México, independientemente de lo que se registre en el sistema de vigilancia epidemiológica, que depende de la interacción entre las personas y el sistema de salud, así como de la sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas aplicadas, 54.0% del exceso de las defunciones por todas las causas se encuentra concentrado en cinco entidades federativas: Estado de México, Ciudad de México, Veracruz, Puebla y Guanajuato, constituyendo la infección por SARS-CoV-2, la primera causa de mortalidad.¹⁹ La mortalidad observada durante el periodo de estudio fue de 36%, coincidiendo con algunos de los autores citados.^{1,19}

Variables sociodemográficas y factores de riesgo

La mayoría de los estudios puntualiza algunos factores de riesgo predisponentes a un cuadro severo en infec-

Tabla 3: Correlación de los niveles séricos de deshidrogenasa láctica al ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos con los días de estancia en Unidad de Cuidados Intensivos, días de ventilación mecánica invasiva y mortalidad. N = 155.

	DHL1UCI	
	Coeficiente de correlación	Sig. (bilateral)
DE UCI	0.171*	0.033*
D VMI	0.260*	0.001*
Fallecidos	0.103	0.201

DHL1UCI = DHL al ingreso en la UCI, DE UCI = días de estancia en la UCI, D VMI = días de ventilación mecánica invasiva.

* Significancia estadística de acuerdo al valor de p.

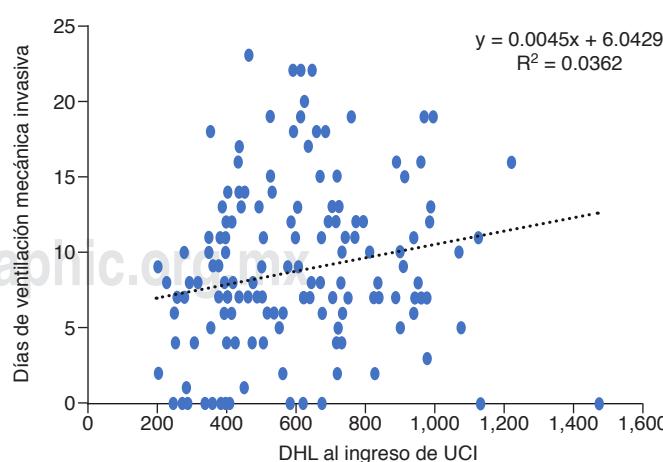


Figura 4: Gráfico de dispersión, correlación de los niveles séricos de deshidrogenasa láctica al ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos con los días de ventilación mecánica.

DHL = deshidrogenasa láctica, UCI = Unidad de Cuidados Intensivos.

ción por SARS-CoV-2, en contraste con otros autores como Vaduganathan y colaboradores, donde destaca la hipertensión arterial sistémica como factor de riesgo principal para severidad de la enfermedad.²⁰ Gandhi y su grupo en su revisión señalan una edad avanzada (> 65 años), enfermedades cardiovasculares, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión arterial sistémica, diabetes y obesidad, como las comorbilidades comúnmente asociadas a desenlaces más desfavorables.²¹ Verity y su equipo abordan la letalidad del virus, comentan un corte de edad mayor de 60 años, la hipertensión arterial sistémica, diabetes, enfermedad cardiovascular, enfermedad respiratoria crónica y cáncer, asociados a desenlaces desfavorables.²²

Los resultados de este estudio difirieron con la mayoría de la bibliografía consultada, en cuanto a grupo etario y factores de riesgo en la población estudiada para el desarrollo de cuadros severos por SARS-CoV-2, de las variables incluidas como factor de riesgo fueron estadísticamente significativas el inmunocompromiso y el sobrepeso/obesidad.

La tomografía simple de tórax ha sido considerada el estándar más confiable en la valoración de severidad; en alguna serie de estudios se utiliza también para el diagnóstico de COVID-19, como un complemento importante de las pruebas de RT-PCR.²³

En este contexto Ai T y colaboradores plantean que la TC simple de tórax tuvo una mayor sensibilidad para el diagnóstico de COVID-19 en comparación con la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) inicial de muestras de hisopos en el área epidémica de China. Las tasas positivas de la prueba de RT-PCR y la TC de tórax fueron 59% (601/1,014) y 88% (888/1,014) para el diagnóstico de pacientes sospechosos de COVID-19, respectivamente. Con RT-PCR como referencia, la sensibilidad de las imágenes de TC de tórax para COVID-19 fue de 97% (580/601).²⁴

La valoración tomográfica por clasificación de CORADS constituye un poder discriminatorio para diagnosticar COVID-19 con una certeza alta, la valoración tomográfica de acuerdo a esta clasificación pudo distinguir entre pacientes con PCR positiva de aquéllos con PCR negativa con un AUC promedio de 0.91 (IC de 95%, 0.85-0.97).²⁵

Francone y su grupo determinaron que la puntuación de la TC pulmonar se correlaciona positivamente con la edad, los biomarcadores inflamatorios, la gravedad de las categorías clínicas y las fases de la enfermedad. Una puntuación de TC ≥ 18 ha demostrado ser muy predictiva de la mortalidad del paciente en el seguimiento a corto plazo y definen caso severo con una puntuación ≥ 15 puntos. En su análisis demostraron que la evaluación del parénquima pulmonar por TC puede reflejar con mayor precisión el resultado a corto plazo, proporcionando una visualización directa de la lesión

anatómica en comparación con los biomarcadores inflamatorios no específicos.²³

Los cambios de las diversas manifestaciones de la TC simple de tórax siguieron un patrón específico, lo que indica la progresión de la enfermedad, tomando el índice de severidad tomográfico como una herramienta objetiva de valoración de afección y severidad por SARS-CoV-2, la cual plantea una clasificación como leve, moderado y severo, teniendo en cuenta el puntaje final y porcentaje de afección pulmonar.^{23,24}

Marcadores de laboratorio asociados a severidad

El diagnóstico definitivo de COVID-19 por lo general se realiza mediante un ensayo de RT-PCR, que funciona con precisión en un entorno de laboratorio. Sin embargo, las sensibilidades notificadas en la práctica clínica oscilan entre 42 y 83%, según la duración de los síntomas, la carga viral y la calidad de la muestra de prueba.²

Aunque los marcadores se consideran inespecíficos, los reactivos de fase aguda, incluyendo la proteína C reactiva (PCR), la ferritina, el amiloide A sérico (SAA) y la procalcitonina (PCT), se notificaron como marcadores sensibles de la enfermedad aguda por COVID-19; el recuento de glóbulos blancos elevado, linfopenia marcada, disminución de los recuentos de linfocitos T CD3, CD4 o CD8, alto recuento de neutrófilos, trombocitopenia y los biomarcadores inflamatorios marcadamente elevados se asociaron con una enfermedad grave y el riesgo de desarrollar sepsis con una progresión rápida.²⁶

Otras pruebas de laboratorio han sido consideradas como biomarcadores en la evaluación de la severidad en SARS-CoV-2; Ma C y colaboradores plantean en su metaanálisis que nivel elevado de PCR, DHL y dímero D (DD), además de un nivel reducido del recuento de linfocitos y trombocitopenia fueron las características destacadas de los casos graves (todos para $p < 0.001$).¹⁷

Tan y su equipo en su estudio basado en la información obtenida de 142 pacientes con COVID-19, analizaron el poder predictivo de indicadores relacionados con casos severos y predecir mortalidad, por medio de regresión logística concluyeron que la medición de los niveles de PCR, PCT, interleucina 6 (IL-6), linfocitos y la carga viral eran útiles en la clasificación de los pacientes con infección por SARS-CoV-2 en diferentes estadios y definir el pronóstico de los mismos.⁴

Ferrando y colaboradores incluyeron a un total de 663 casos, dentro de sus resultados, plantearon que los marcadores inflamatorios importantes eran significativamente más altos en los no supervivientes al ingreso en la UCI: dímero D $p < 0.002$, y DHL 487 (RIC: 393-643) $p < 0.001$; sin embargo, concluyen que sólo el máximo ni-

vel de PCT y el recuento plaquetario fueron predictivos de la mortalidad en el análisis multivariante, con una mortalidad global en UCI de 31%.²⁷

De las investigaciones iniciales en SARS-CoV-2, uno de los estudios más grandes observó niveles séricos de dímero D anormalmente elevados, en 46.4% de los casos incluidos, con una prevalencia de 60% en críticamente enfermos que ingresaron a UCI, en comparación con un 43% de casos no graves; determinando que los niveles de DD > 2.0 mg/L podrían predecir la mortalidad con una sensibilidad de 92.3% y una especificidad de 83.3%.²⁸

El poder predictivo de cada uno de los indicadores anteriormente citados en la clasificación y el pronóstico de enfermedades sigue siendo poco claro, pese a ello, los factores más sensibles y fiables para distinguir entre los casos severos y no severos, así como mortalidad, sólo los niveles de linfocitos fueron significativamente diferentes entre los tipos severos y moderados, siendo uno de los indicadores más sensibles y confiables para discriminar entre casos críticamente enfermos con los no graves.⁴

Deshidrogenasa láctica como «marcador» de severidad

El estudio de la DHL ha presentado interés desde el siglo pasado. En el año de 1960, Kelly y colaboradores demostraron una gran correlación entre las concentraciones de DHL y el nivel de daño tisular que implica la ruptura de membranas celulares, asociado a múltiples causas, incluidas infecciones por virus.⁹ La determinación sérica de DHL se ha utilizado para valorar daño tisular en varias enfermedades, con mayor estudio en pruebas de funcionamiento hepático, casos de pancreatitis y estudio de síndrome coronario agudo.^{7,11,12,29}

Li Wei Wu y su equipo indican que los niveles séricos elevados de DHL están asociados con un aumento de la mortalidad cardiovascular, para la mortalidad por todas las causas en los pacientes con síndrome metabólico, los resultados apoyan una asociación positiva entre un nivel más alto de DHL en suero y la mortalidad por todas las causas en individuos con dicha patología [DHL 149-176 U/L en comparación con 65-149 U/L y 1273 U/L (95% IC 1.049 a 1.547; p = 0.015)].¹³

Fernández y colaboradores en su estudio plantearon como objetivo determinar las concentraciones de DHL sérica en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, en su análisis determina un valor de corte de DHL de 230 UI/L, con AUC 0.93, sensibilidad de 80.3%, especificidad de 81.2%, VPP de 82.0% y VPN de 79.5%, concluyendo que los casos con neumonía adquirida en la comunidad presentan concentraciones elevadas de deshidrogenasa láctica.³⁰

En la pandemia de influenza, la medición de los niveles de DHL despertó interés en algunos investigadores, Caprotta y su equipo en Argentina incluyeron en su estudio pacientes pediátricos con el diagnóstico de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) por neumonía influenza A H1N1, todos con lesiones pulmonares graves e hipoxemia severa, utilizaron los niveles de DHL para su valoración sin encontrar asociación con la severidad.¹⁰

Garrido y su grupo, en una serie de casos de niños con neumonía por influenza A H1N1, observaron niveles elevados de DHL asociados a los casos que desarrollaron síndrome de Distrés respiratorio, de los estudios de laboratorio de los pacientes, se encontró en orden de frecuencia: alteraciones de la biometría hemática con leucopenia, leucocitosis, neutropenia, linfopenia, monocitosis; elevación de los niveles de DHL en 91% de los casos (media 510 UI/L).³¹

García y colaboradores abordan las concentraciones de DHL como biomarcador pronóstico en pacientes con neumonía por influenza A H1N1, concluyendo que las concentraciones de DHL > 350 UI/L pueden considerarse un biomarcador de gravedad y repercusión negativa en la supervivencia de casos con neumonía.¹⁴

Lu y su grupo en su estudio mencionan que los niveles de DHL sérica fueron un factor de riesgo independiente de muerte de pacientes con sepsis (IC 95% 1.002-1.007, p < 0.001), existiendo correlaciones significativas entre DHL, interleucina-1b ($r = 0.514$, p < 0.0001), por lo que concluyen que los niveles séricos elevados de DHL se asocian con mayor mortalidad a los 28 días en pacientes con sepsis.¹⁶

Ma y colaboradores plantean que, en términos de resultados de laboratorio, el aumento de DHL, PCR, DD, trombocitopenia y linfopenia, se asociaron a casos graves de COVID-19 (p < 0.001). En su análisis menciona un punto de corte de los niveles de DHL de 378.47 como predictor de severidad.¹⁷

Han y su equipo dentro de todos los factores asociados a casos graves por COVID-19, la cuantificación de los niveles de DHL se relacionó positivamente con las puntuaciones de APACHE II y SOFA, así como con la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ y la clasificación por TC simple de tórax; con AUC = 0.878, especificidad de 96.9%, sensibilidad 68.8%, con un valor de corte de 344.5 U/dL; este estudio demostró que la DHL podría considerarse como un poderoso factor predictivo para el reconocimiento temprano de lesiones pulmonares y casos graves de COVID-19.¹⁸

Ji D y su grupo incluyeron 208 pacientes que se dividieron en dos grupos de acuerdo a severidad, en el análisis multivariado demostraron que la DHL elevada fue un factor de riesgo independiente para gravedad en COVID-19, con un punto de corte de DHL de 250

U/dL; conformando el *score CALL*, con una AUC 0.91 (IC de 95%, 0.86-0.94). Utilizando un punto de corte de seis puntos, los valores predictivos positivos y negativos fueron 50.7% (38.9-62.4%) y 98.5% (94.7-99.8%), respectivamente;³² no validada en población mexicana.

Del resultado del análisis de este estudio, se obtiene un punto de corte que contrasta con la bibliografía comentada, además de contar con la particularidad de haberse realizado en población mexicana, con alta sensibilidad y poder predictivo; y como punto a favor, a diferencia de los estudios anteriormente comentados (los cuales no realizaron el análisis para rendimiento diagnóstico de una prueba), los resultados obtenidos son prometedores, por lo que incluir los niveles de DHL en la valoración de pacientes con infección por SARS-CoV-2 es útil como escrutinio en la clasificación de casos severos por COVID-19, concluyéndose que la cuantificación de DHL es un marcador accesible, sencillo y rápido que ayuda a identificar los casos graves en este tipo de pacientes.

CONCLUSIÓN

Los niveles séricos DHL (> 396 U/dL) tienen una alta sensibilidad para diagnosticar severidad por COVID-19; y en ausencia de TC simple de tórax, puede predecir daño pulmonar grave. Constituye además una prueba con alto poder de escrutinio en los casos severos por COVID-19; con una probabilidad de casi el doble de predecir un cuadro severo.

La DHL puede predecir de forma sencilla, económica y rápida los casos severos por infección por SARS-CoV-2, por lo que debe ser incluida en la valoración de rutina de este tipo de pacientes.

REFERENCIAS

1. *COVID-19 cases and deaths reported by countries and territories in the Americas Last*. [Updated: 1 Aug 2020]. Please visit the PAHO COVID-19 Geo-HUB for recent information. Available in: <https://paho-covid19-response-who.hub.arcgis.com/>
2. Li Y, Yao L, Li J, et al. Stability issues of RT-PCR testing of SARS-CoV-2 for hospitalized patients clinically diagnosed with COVID-19. *J Med Virol*. 2020;92(7):903-908.
3. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-513.
4. Tan L, Kang X, Ji X, et al. Validation of predictors of disease severity and outcomes in COVID-19 patients: a descriptive and retrospective study. *Med (NY)*. 2020;1(1):128-138.e3.
5. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-733.
6. Elizalde GJ, Fortuna CJ, Luviano GJ, et al. Guía COVID-19 para la atención del paciente crítico con infección por SARS-CoV-2 Colegio Mexicano de Medicina Crítica. *Med Crit*. 2020;34(1):7-42.
7. Aranda E. Interpretación de la deshidrogenasa láctica. *Rev Bol Ped*. 2010;49(2):132-144.
8. Sánchez NM, Olive AC, Peña CM, et al. Isoenzimas de lactato deshidrogenasa en el suero y aspirado bronquial de recién nacidos con dificultad respiratoria de etiología diversa. *An Esp Pediatr*. 1996;45:62-66.
9. Kelly R, Greiff D. The level of lactic dehydrogenase activity as an indicator of the growth of influenza virus in the embryonate egg. *J Exp Med*. 1961;113(1):125-129.
10. Caprotta G, González P, Primucci Y, et al. Infección respiratoria por influenza A H1N1 en cuidados intensivos de la República Argentina. *An Pediatr (Barc)*. 2010;72(1):62-66.
11. Adeva M, López M, Funcasta R, et al. Comprehensive review on lactate metabolism in human health. *Mitochondrion*. 2014;17:76-100.
12. Glick JH Jr. Serum lactate dehydrogenase isoenzyme and total lactate dehydrogenase values in health and disease, and clinical evaluation of these tests by means of discriminant analysis. *Am J Clin Pathol*. 1969;52(3):320-328.
13. Wu LW, Kao TW, Lin CM, et al. Examining the association between serum lactic dehydrogenase and all-cause mortality in patients with metabolic syndrome: a retrospective observational study. *BMJ Open*. 2016;6(5):e011186.
14. García A, Rosas M, Santoyo A, et al. Deshidrogenasa láctica como factor pronóstico en neumonías. *Med Int Mex*. 2017;33(5):563-571.
15. Neri S, Barranco G, León M, et al. Factores predictores de defunción en pacientes con neumonía por influenza A H1N1. *Med Int Mex*. 2011;27(5):421-428.
16. Lu J, Wei Z, Jiang H, et al. Lactate dehydrogenase is associated with 28 day mortality in patients with sepsis: a retrospective observational study. *J Surg Res*. 2018;228:314-321.
17. Ma C, Gu J, Hou P, et al. Incidence, clinical characteristics and prognostic factor of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv*. 2020.
18. Han Y, Zhang H, Mu S, et al. Lactate dehydrogenase, an independent risk factor of severe COVID-19 patients: a retrospective and observational study. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(12):11245-11258.
19. Gobierno de México. *Boletín estadístico sobre exceso de mortalidad por todas las causas durante la emergencia por COVID-19 2020*.
20. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1653-1659.
21. Gandhi R, Lynch J, Del Rio C. Mild or moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(18):1757-1766.
22. Verity R, Okell L, Dorigatti I, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:669-677.
23. Francone M, Iafrate F, Masci GM, et al. Chest CT score in COVID-19 patients: correlation with disease severity and short-term prognosis. *Eur Radiol*. 2020;30(12):6808-6817.
24. Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1,014 cases. *Radiology*. 2020;296(2):E32-E40.
25. Prokop M, Van Everdingen W, Van Rees Vellinga T, et al. CO-RADS: a categorical CT assessment scheme for patients suspected of having COVID-19-definition and evaluation. *Radiology*. 2020;296(2):E97-104.
26. Tjendra Y, Al Mana AF, Espejo AP, et al. Predicting disease severity and outcome in COVID-19 patients: a review of multiple biomarkers. *Arch Pathol Lab Med*. 2020;144(12):1465-1474.
27. Ferrando C, Mellado R, Gea A, et al. Características, evolución clínica y factores asociados a la mortalidad en UCI de los pacientes críticos infectados por SARS-CoV-2 en España: estudio prospectivo, de cohorte y multicéntrico. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2020;67(8):425-437.
28. Iba T, Levy J, Levi M, et al. Coagulopathy of coronavirus disease 2019. *Crit Care Med*. 2020;48(9):1358-1364.
29. Fink M. Cytopathic hypoxia. Mitochondrial dysfunction as mechanism contributing to organ dysfunction in sepsis. *Crit Care Clin*. 2001;17(1):219-237.

30. Fernández J, Hinestrosa L, Villasmil E, et al. Deshidrogenasa láctica sérica en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad. *Pulmón* 6. 2015.
31. Garrido C, Cano C, Salcedo M, et al. Influenza A H1N1 (swine flu) en niños estudiados en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. *Acta Pediatr Mex*. 2010;31(4):162-167.
32. Ji D, Zhang D, Xu J, et al. Prediction for Progression Risk in Patients With COVID-19 Pneumonia: The CALL Score. *Clin Infect Dis*. 2020;71(6):1393-1399.

Patrocinio: Los autores declaran no haber recibido apoyo de ningún patrocinador ni recursos fuera de los otorgados por la institución médica.

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Correspondencia:

Hugo Eduardo Guerrero Topete

E-mail: drhegt@gmail.com