

ARTICULO ORIGINAL

Enzima lactato deshidrogenasa para predecir compromiso pulmonar tomográfico: Cohorte retrospectiva de COVID-19.

Lactic dehydrogenase enzyme to predict the degree of lung involvement in lung computed tomographies: retrospective COVID-19 cohort

Enzima lactato desidrogenase para prever o envolvimento pulmonar tomográfico: coorte retrospectiva da COVID-19.

Maximiliano Castro¹

ORCID: 0000-0003-0112-8455

Elisa Butarelli²

ORCID: 0000-0003-3459-0208

Macarena Vicino³

ORCID: 0000-0001-7742-0191

Resumen:

Introducción: La enfermedad causada por el SARS-CoV-2 (COVID-19), a junio de 2022, se ha vinculado a más de 6 millones de muertes. Si bien el recuento total de tomografías solicitadas fue menor durante la pandemia, debido a la demora en el estudio de otras patologías, el 71% de las instituciones realizaron tomografías de tórax a los pacientes con COVID-19 al ingreso hospitalario y el 55% al finalizar el aislamiento. Si bien la tomografía de tórax tiene ventajas por sobre la radiografía, debido a su sensibilidad, no sólo expone a los pacientes a mayor radiación sino que aumenta los costos en salud. La enzima lactato deshidrogenasa (LDH), si bien inespecífica, se encuentra en gran cantidad en el pulmón y aumenta como marcador de daño tisular. Sin embargo, no se ha estudiado si puede predecir la extensión del compromiso pulmonar, en comparación con scores tomográficos validados.

Objetivo: Determinar si la medición de LDH puede predecir la magnitud del compromiso pulmonar cuantificado a través del Pulmonary Inflammatory Index (PII) en pacientes hospitalizados por COVID-19.

Metodología: Se analizó de manera retrospectiva una cohorte de pacientes hospitalizados por COVID-19 en un hospital de Santa Fe, Argentina entre agosto de 2020 y junio de 2021.

Se realizó un muestreo aleatorio estratificado por score 4C de los mismos. Se cuantificó el puntaje PII de la primera tomografía de los pacientes. Se promediaron las mediciones entre dos observadores cuando la variabilidad entre ellas era menor al 10%, caso contrario se resolvió con un tercer observador. Se definió mala evolución clínica (MEC) como requerimiento de asistencia respiratoria mecánica o muerte.

Resultados: Se incluyeron 187 pacientes, 56,1% de sexo masculino, edad de 56,4 años (DS 14,6). Entre las variables evaluadas, la LDH fue la que se correlacionó más fuertemente con el puntaje de PII ($r = 0,41$, $p < 0,001$). En el análisis ROC, un valor de LDH de 541 UI/L predijo un compromiso pulmonar mayor al 50% (sensibilidad 68,4%, especificidad 66,7%, área bajo la curva 0,706 IC95% 0,627-0,786). Si bien el puntaje PII fue mayor en los pacientes con MEC, la superposición es muy amplia, al igual que cuando se compara con el score 4C categorizado. En el análisis multivariado para predecir MEC, la inclusión de la LDH excluyó al PII del modelo.

Conclusión: La LDH no sólo fue capaz de predecir un compromiso pulmonar tomográfico medido por PII mayor al 50% con moderada sensibilidad y especificidad, sino que fue un mejor predictor de MEC que este último en esta cohorte de pacientes con COVID-19.

Palabras clave: COVID-19; tomografía computada; lactógeno deshidrogenasa.

Abstract:

Introduction: The disease caused by SARS-CoV-2 (COVID-19), as of June 2022, has been related to more than 6 million deaths. Even though the total recount of requested Computed Tomography (TC) scans decreased during the pandemic, due to delays in the study of other pathologies, 71% of medical institutions performed thorax CT scans to COVID-19 patients on admission, and 55% did so at the end of confinement. While CT scans show some advantages over chest X-ray, due to its sensitivity, not only does it expose patients to a higher radiation but it also increases health costs. Lactate dehydrogenase (LDH) enzyme, albeit specific, is found in lungs in large quantities, and it augments as a marker for tissular damage. However, whether this can predict the extension of pulmonary compromise, if compared to validated CT scan scores, is yet to be studied.

Objective: To determine if the LDH score can predict the severity of pulmonary compromise, quantified by the Pulmonary Inflammatory Index (PII) in patients admitted to hospital for COVID-19.

Methodology: A cohort of patients admitted for COVID-19 to a hospital in Santa Fe, Argentina, from August 2020 to June 2021 was analyzed retrospectively. It consisted of a randomly selected sample, stratified by 4C scores. The PII score from the first CT scan that patients underwent was quantified. The measurements taken by two observers were averaged, when the variability between them was less than 10%. Otherwise, a third observer was called to intervene. Poor Outcome (PO) was defined as the requirement for mechanical ventilation or death.

Results: 187 patients were included, 56,1% were male, age 56,4 (SD 14,6). Among the studied variables, the LDH was the one that correlated more strongly to PII scores ($r=0,41$, $p<0,001$). In the ROC analysis, a LDH score of 541 UI/L predicted a pulmonary compromise higher than 50% (sensitivity 68,4%, specificity 66,7%, area under the curve 0,706 IC95% 0,627-0,786). Even though the PII score was higher in PO patients, the overlapping is wide; and the same happens when it is compared to categorized 4C score. In the multivariate analysis to predict PO, the inclusion of LDH excluded the PII model.

Conclusion: Not only was LDH capable of predicting a CT scanned pulmonary compromise, measured by a PII higher than 50% with moderate sensitivity and specificity; but it was also a better predictor of PO if compared to this cohort of patients with COVID-19.

Key words: COVID-19; computed tomography; lactic dehydrogenase.

Resumo:

Introdução: A doença causada pelo SARS-CoV-2 (COVID-19), em junho de 2022, foi associada a mais de 6 milhões de mortes. Embora a contagem total de tomografias solicitadas tenha sido menor durante a pandemia, devido ao atraso no estudo de outras patologias, 71% das instituições realizaram tomografias de tórax em pacientes com COVID-19 na admissão hospitalar e 55% no final do isolamento. Embora a tomografia de tórax tenha vantagens sobre a radiografia, devido à sua sensibilidade, ela não somente expõe os pacientes a mais radiação, mas também aumenta os custos com a saúde. A enzima desidrogenase láctica (DHL), embora inespecífica, é encontrada em grande quantidade no pulmão e aumenta como marcador de dano tecidual. Mesmo assim, não foi estudado se pode predizer a extensão do acometimento pulmonar, em comparação com pontuações tomográficas validadas.

Objetivo: Determinar se a medida da DHL pode predizer a magnitude do comprometimento pulmonar quantificado através do Índice Inflamatório Pulmonar (PII) em pacientes hospitalizados devido ao COVID-19.

Metodologia: Foi analisada retrospectivamente uma coorte de pacientes hospitalizados devido ao COVID-19 em um hospital de Santa Fé, Argentina, entre agosto de 2020 e junho de 2021. Foi realizada uma amostragem aleatória estratificada pelo pontuação 4C. Foi quantificado a pontuação PII da primeira tomografia dos pacientes. A média das medidas entre dois observadores foi calculada quando a variabilidade entre eles foi inferior a 10%, caso contrário foi resolvida com um terceiro observador. Mau resultados clínicos (MRC) foi definido como necessidade de ventilação mecânica ou morte.

Resultados: foram incluídos 187 pacientes, 56,1% do sexo masculino, idade 56,4 anos (DP 14,6). Dentre as variáveis avaliadas, DHL foi a que se correlacionou mais fortemente com a pontuação do PII ($r=0,41$, $p<0,001$). Na análise ROC, um valor de DHL de 541 UI/L previu envolvimento pulmonar maior que 50% (sensibilidade 68,4%, especificidade 66,7%, área sob a curva 0,706, IC 95% 0,627-0,786). Embora a pontuação PII tenha sido maior em pacientes com MRC, a sobreposição é muito grande, mesmo assim em comparação com a pontuação

categorizada 4C. Na análise multivariada para predição de MRC, a inclusão de DHL excluiu PII do modelo.

Conclusão: A DHL não só foi capaz de prever um comprometimento pulmonar tomográfico medido por PII maior que 50% com sensibilidade e especificidade moderadas, mas também foi um melhor preditor de MRC do que este último nesta coorte de pacientes com COVID-19.

Palavras-chave: COVID-19; tomografia computadorizada; enzima desidrogenase láctica.

Introducción

La enfermedad por coronavirus (COVID-19) causada por el virus SARS-CoV-2 -declarada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de marzo de 2020 como pandemia⁽¹⁾ se ha vinculado a más de 6 millones de muertes según reportes internacionales, y a casi 130 mil muertes en nuestro país⁽²⁾.

Durante la pandemia, si bien el recuento total de tomografías solicitadas fue menor debido a la demora en el estudio de otras patologías⁽³⁾, el 71% de las instituciones realizaron tomografías de tórax a los pacientes con COVID-19 al ingreso hospitalario y el 55% al finalizar el aislamiento⁽⁴⁾.

Las ventajas de la tomografía computada (TC) de tórax de alta resolución con respecto a la radiografía de tórax se basan en la alta sensibilidad de la misma para reconocer las afecciones pulmonares causadas por el virus, según un metaanálisis que evaluó 16 estudios y 3186 pacientes. El mismo encontró que TC presentó una sensibilidad cercana al 92%⁽⁵⁾.

Los hallazgos más característicos en las TC de tórax fueron el patrón en vidrio esmerilado y las imágenes de tipo consolidativas, con predominio de infiltrados en las regiones pulmonares periféricas, con bilateralidad y con multiplicidad de lóbulos involucrados^(6,7). La preponderancia del vidrio esmerilado se halló también en un metaanálisis por Bao et al⁽⁸⁾ en el cual se lo informó en el 83,3% de los casos. Mientras tanto, en la neumonía por COVID-19 las consolidaciones tienden a ser parcheadas o segmentarias, irregulares o nodulares, y principalmente de ubicación subpleural y periférica, con aparición a los 10-12 días del inicio de los síntomas⁽⁹⁾.

Sin embargo, la TC implica un mayor costo para el sistema de salud, menor disponibilidad y exposición a una mayor cantidad de radiación.

El Pulmonary Inflammatory Index (PII), es un sistema de puntuación basado en la distribución y extensión de las lesiones pulmonares en la TC de tórax, que evalúa cuantitativamente el compromiso pulmonar de la neumonía por COVID-19⁽⁶⁾. De manera similar a otros scores tomográficos^(10,11), el PII se ha vinculado a severidad de la enfermedad⁽⁶⁾.

La lactato deshidrogenasa (LDH) es una enzima citoplasmática importante de la vía metabólica anaeróbica que pertenece a la familia de las oxidoreductasas, y está presente en casi todos los órganos vitales y sus niveles plasmáticos dependen en gran medida del recambio/destrucción tisular. Su elevación se ha descrito en múltiples enfermedades⁽¹²⁾, sin embargo previo al COVID-19 su utilidad para la evaluación del compromiso pulmonar no había sido evaluado extensamente⁽¹³⁾. A partir de la pandemia causada por SARS-COV-2, se la estudió en múltiples trabajos como factor de mal pronóstico^(14,15,16,17), y un trabajo encontró asociación de la misma no sólo con severidad de la enfermedad sino con scores tomográficos semicuantitativos⁽¹⁸⁾.

Se definió como objetivo primario del estudio determinar si la medición de LDH puede predecir la magnitud del compromiso pulmonar cuantificado a través del Pulmonary Inflammatory Index (PII) en pacientes hospitalizados por COVID-19. Como objetivo secundario se planteó: 1) evaluar la relación entre el PII y el recuento leucocitario -como parámetro de activación inmunitaria- así como con el dímero D -como parámetro para evaluar las alteraciones secundarias de la cascada de la coagulación; 2) determinar la relación entre el compromiso pulmonar cuantificado por el PII y el riesgo de mala evolución clínica definido como requerimiento de asistencia respiratoria mecánica o muerte.

Metodología

Se analizó de manera retrospectiva una cohorte de pacientes hospitalizados por COVID-19 en un hospital de Santa Fe, Argentina entre agosto de 2020 y junio de 2021. El estudio contó con el aval del Comité de Docencia y Ética institucional como parte de un estudio de cohorte de pacientes con COVID-19 en la institución, con fecha de aval 10 de Septiembre de 2020.

Para la selección de los pacientes, se realizó un muestreo aleatorio estratificado entre 814 pacientes consecutivos internados en nuestra institución por neumonía por COVID-19 con el objetivo de incluir entre 150-200 pacientes. Se excluyeron pacientes con ingreso directo a Unidad de Cuidados Intensivos, sin LDH medida al ingreso y aquellos sin tomografía de tórax dentro de las 48 hs del ingreso hospitalario y, según corresponda, con al menos 24 hs previa a requerir asistencia respiratoria mecánica.

La estratificación se realizó en base a las categorías de score 4C de mortalidad intrahospitalaria, de acuerdo a la publicación original: bajo (<4 puntos), moderado (4 a 8 puntos), alto (9 a 14 puntos) y muy alto (>15 puntos)⁽¹⁹⁾.

El puntaje PII se cuantificó de acuerdo al protocolo original. Se seleccionaron 10 cortes equidistantes en ambos pulmones, dividiendo el número total de cortes disponibles por 10. La visualización se realizó de caudal a cefálico, iniciando con el primer corte en el cual los diafragmas ocupaban menos del 50% del hemitórax homolateral, por lo que la altura de los cortes evaluados podían no coincidir entre los pulmones. La misma estuvo a cargo de dos médicos clínicos entrenados por el servicio de Diagnóstico por Imágenes de la institución. La cuantificación del compromiso pulmonar se realizó otorgando 1 punto por cada corte en el cual se visualizara compromiso del espacio aéreo por infiltrados tipo vidrio esmerilado, crazy-paving, consolidaciones y/o nodular; y 1 punto extra si el compromiso en dicho corte era mayor al 50%. La sumatoria de los puntos obtenidos se multiplicó por 100 y se dividió por 40 para obtener el porcentaje de compromiso pulmonar.

Se toleró una variabilidad inter-observador menor al 10%, en cuyo caso ambas mediciones se promediaron. En los casos con una variabilidad mayor, la discrepancia se resolvió con la intervención de un especialista en diagnóstico por imagen. Los observadores se mantuvieron ciegos a la puntuación del otro observador, así como a las características clínicas de los pacientes incluidos.

Para el análisis estadístico, se expresaron las variables cualitativas como porcentajes y las variables cuantitativas como media +/- desvío estándar (DS), según correspondiera. Se evaluó la normalidad de las variables cuantitativas con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. El principal análisis pre-planeado fue la correlación entre LDH y puntaje PII. Para las correlaciones se utilizó el test de Pearson o Spearman, según correspondiera. Para la comparación de variables cualitativas se utilizó el test de Chi-cuadrado o test exacto de Fisher y para la comparación de variables cuantitativas según categorías se utilizó el test t de Student, U de Mann-Whitney o Kruskal-Wallis, según correspondiera. Se construyó una curva ROC para el análisis principal (capacidad predictiva de LDH de la magnitud del compromiso pulmonar).

Se realizó un análisis multivariado a través de una regresión logística binaria incluyendo de manera pre-planeada el puntaje PII, el recuento leucocitario y el dímero D como predictores de MEC, en caso de que la relación univariada tuviera una $p < 0,1$. El modo de selección de variables fue hacia atrás (razón de verosimilitud). Se decidió no incluir en un primer momento la LDH debido a que no se la consideró independiente del puntaje PII, sin embargo, se decidió evaluar un segundo modelo que incluyera la LDH para evaluar cuál de las dos variables tenía una mayor capacidad predictiva, siempre y cuando se cumpliera la premisa de la no multicolinealidad.

Para todos los análisis estadísticos se utilizó el programa SPSS Statistics versión 27.0 (IBM, Argentina).

Resultados

Se incluyeron 187 pacientes. El 56,1% fue de sexo masculino, con una media de edad de 56,4 años (DS 14,6). El 50,8% tuvo un score 4C menor a 9 (bajo a intermedio). La mediana de LDH fue de 565 UI/L (RIQ 240) y la del puntaje PII fue de 60 (RIQ 27,5). El 24,6% presentó mala evolución clínica, el 21,4% requirió asistencia respiratoria mecánica y el 17,1% falleció.

En la gráfica 1 se presentan las correlaciones entre las variables evaluadas (LDH, dímero D, recuento leucocitario, score 4C). La LDH fue la que se correlacionó más fuertemente con el puntaje de PII ($p < 0,001$, $r = 0,41$). El recuento leucocitario ($p = 0,002$, $r = 0,228$), el dímero D al ingreso ($p = 0,002$, $r = 0,286$) y el score 4C ($p = 0,003$, $r = 0,217$) también se correlacionaron con el puntaje de PII.

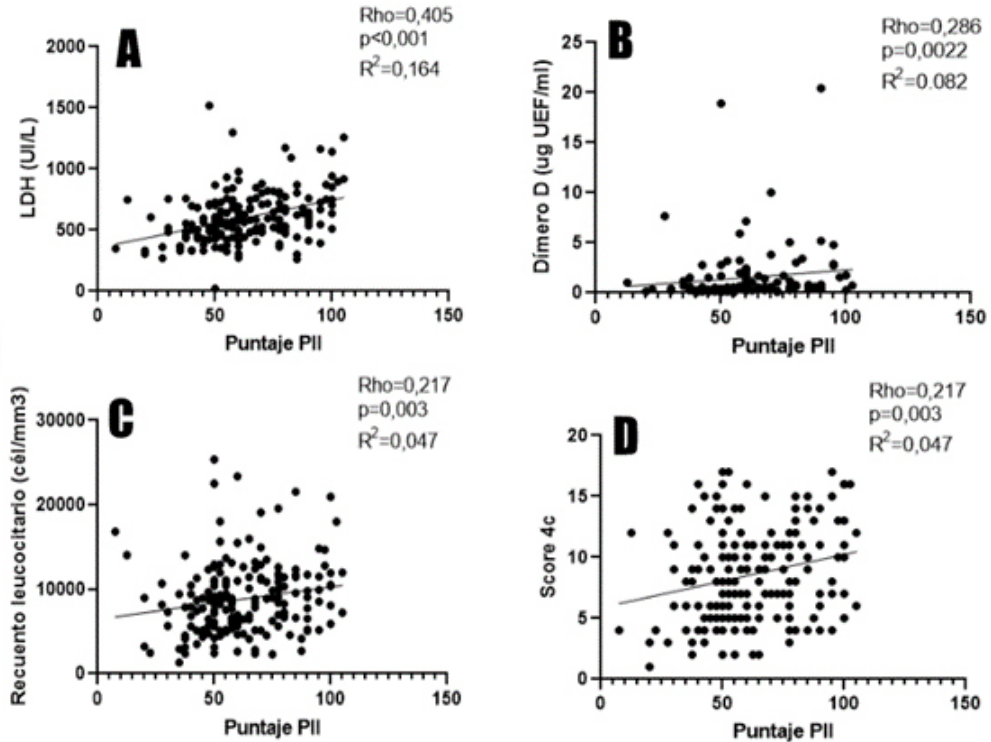


Gráfico 1: Diagramas de dispersión que muestran la correlación entre el puntaje PII y la LDH (A), el dímero D (B), el recuento leucocitario (C), y el score 4c (D). Abreviatura: LDH – lactato deshidrogenasa, PII - Pulmonary Inflammatory Index, score 4C- score de mortalidad intrahospitalaria

En el análisis ROC, un valor de LDH de 541 UI/L predijo un compromiso pulmonar mayor al 50% (sensibilidad 68,4%, especificidad 66,7%, área bajo la curva 0,706 IC95% 0,627-0,786).

El puntaje PII fue mayor en los pacientes con mala evolución clínica (73,8 RIQ 42,5 vs 57,5 RIQ 22,5, $p < 0,001$), al igual que cuando se lo comparó con el score 4C categorizado. (Gráfico 2)

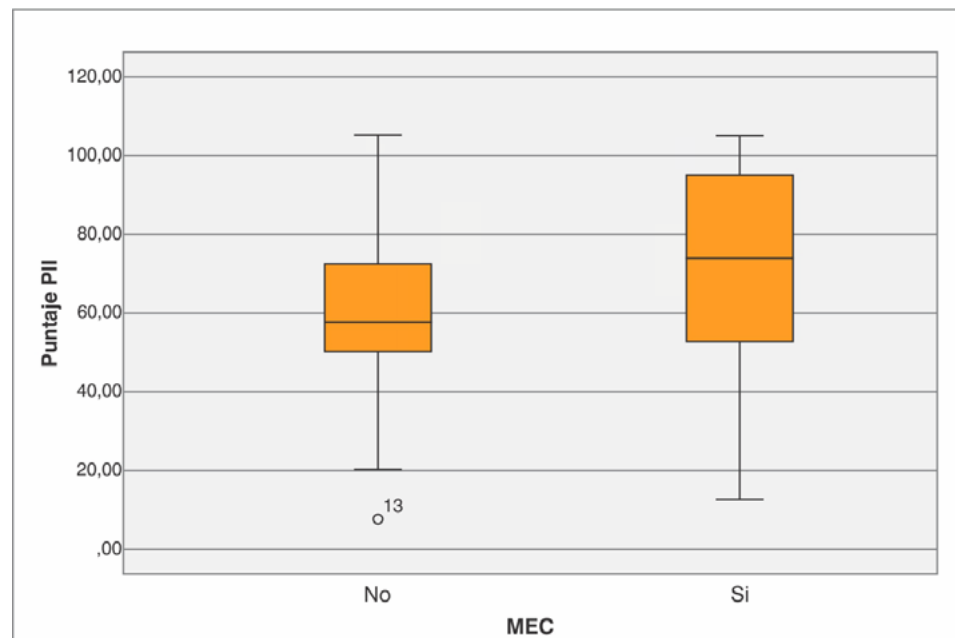


Gráfico 2: Diagrama de cajas comparando pacientes con y sin mala evolución clínica con el puntaje PII. Abreviatura: PII - Pulmonary Inflammatory Index, MEC – mala evolución clínica

En el análisis univariado, solamente la LDH, el puntaje PII y el score 4C se asociaron de manera estadísticamente significativa a MEC.

En el primer modelo de la regresión logística, que incluyó al puntaje PII y score 4C para la predicción de MEC, el puntaje PII funcionó como predictor de MEC ($p = 0,01$; OR 1,037 IC 95% 1,009-1,066). Descartada la colinealidad estadística, se incluyó la LDH en el modelo final (Tabla 1) junto a las otras variables. La LDH y el score 4C fueron las únicas variables que predijeron de manera independiente el riesgo de MEC. Cada 10 puntos de elevación de la LDH aumentó un

3% el riesgo de MEC (IC95% 1,00-6,00%), mientras que cada punto de elevación del score 4C elevó un 20% dicho riesgo (IC 95% 4,00-39,00%).

Variable	Análisis univariado	Análisis multivariado	
	p-valor	p-valor	OR (IC 95%)
Puntaje PII	<0,001	0,052	-
LDH	<0,001	0,013	1,003 (1,001-1,006)
Puntaje 4C	<0,001	0,013	1,20 (1,04-1,39)

Tabla 1: Relación univariada y multivariada entre las variables incluidas en la regresión logística. R cuadrado de Nagelkerke 0,307.

Discusión

En nuestro trabajo, la LDH se correlacionó de forma estadísticamente significativa con el PII, permitiendo predecir un mayor compromiso pulmonar en pacientes con infección por COVID-19. Al revisar la literatura, no se encontraron trabajos cuyo objetivo primario fuera comparar estas variables, en COVID-19 ni en otras infecciones virales.

En un estudio retrospectivo realizado en el Cairo en 2020 que incluyó a 72 pacientes, se encontró una relación estadísticamente significativa entre el PII y el ingreso a Unidad de Cuidados intensivos, y entre el PII y reactantes de fase aguda como el dímero D y la ferritina ⁽²⁰⁾. De manera similar, un trabajo realizado en Turquía que buscó predecir el compromiso pulmonar de pacientes con COVID-19 mediante parámetros de laboratorio, arrojó que tanto el Dímero D como la ferritina y la LDH, se encontraron más elevados en el subgrupo de pacientes con compromiso pulmonar moderado-severo. La ferritina se relacionó de forma significativa con el PII, sin embargo, en contraposición a nuestros resultados, el recuento leucocitario no se asoció al mismo ⁽²¹⁾.

En otro estudio realizado en China en 2020 ⁽²²⁾, cuyo objetivo fue evaluar la relación del PII con el curso clínico y el tratamiento de la neumonía por COVID-19, el PII y la LDH se asociaron positivamente, en concordancia con nuestro análisis. Sin embargo, cabe destacar que éste no fue el objetivo primario del mismo.

En cuanto a la LDH como factor pronóstico de gravedad, la misma fue estudiada en múltiples estudios mencionados con anterioridad, cuyos resultados fueron similares a los obtenidos en nuestro análisis.

La principal fortaleza de este estudio consiste en ser el primer estudio diseñado con el objetivo de evaluar la enzima lactato deshidrogenasa para evaluar el compromiso pulmonar tomográfico. De tal manera, la metodología para la cuantificación del compromiso pulmonar se realizó de manera puntillosa por observadores previamente entrenados en la misma por especialistas en Diagnóstico por Imágenes. Por otro lado, todos los pacientes contaban con LDH medida y eran parte de un muestreo estratificado de una cohorte que incluyó a todos los casos con COVID-19 en un hospital público de tercer nivel de la provincia de Santa Fe, Argentina.

Como limitación destaca el hecho de, debido a que la cohorte original no contaba con LDH medida en todos los casos, existió un porcentaje de casos inelegibles para la inclusión, lo que podría haber introducido un sesgo al estudio. Sin embargo, la aleatorización estratificada tuvo por objetivo permitir disminuir la posibilidad de sesgos.

Otra limitación concerniente a la validez externa del estudio radica en que los pacientes fueron analizados para su inclusión al momento del ingreso a sala de internación general, por lo que no es aplicable a pacientes con requerimiento inmediato de ingreso a Cuidados Intensivos ni como herramienta para decidir la externación de los pacientes. Aún así, es de destacar, que durante la pandemia, el principal criterio de internación fue clínico.

Por otro lado, es necesario repetir el estudio en más centros para garantizar la reproducibilidad.

Luego de la vacunación masiva, la tasa de hospitalización por COVID-19 se ha reducido notablemente. Sin embargo, trabajos como éste, que investiguen acerca de marcadores bioquímicos que permitan una predicción del riesgo de mortalidad y del compromiso pulmonar podrían no sólo ayudar en el manejo de aquellos pocos pacientes con COVID-19 grave (evitando en ocasiones la necesidad de traslado al tomógrafo, reduciendo la exposición a radiación y disminuyendo los costos en salud), sino que podrían preparar el terreno para la respuesta a futuras olas. Así también, debido a que el mecanismo de elevación de LDH podría ser compartido con otras infecciones virales, se podría estar desarrollando estrategias para patógenos virales existentes y por venir.

Conclusiones

La LDH no sólo fue capaz de predecir un compromiso pulmonar tomográfico medido por PII mayor al 50% con moderada sensibilidad y especificidad, sino que fue un mejor predictor de MEC que este último en esta cohorte de pacientes con COVID-19.

Agradecimientos

Agradecemos al personal del Servicio de Clínica Médica y Terapia Intensiva del Hospital donde se realizó el estudio, por la atención de los pacientes con COVID-19 durante la pandemia, así como de manera especial a los primeros, por todo el apoyo brindado para la recolección de datos que permitió construir una cohorte retrospectiva.

Bibliografía

- 1- WHO. Alocución de apertura del Director General de la OMS en la rueda de prensa sobre la COVID-19 celebrada el 11 de marzo de 2020 [Internet]. OMS: 2020 [citado: 16 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
- 2- Johns Hopkins University and medicine. Argentina - COVID-19 Overview [Internet]. JHU: 2022. [citado 14 de julio de 2022]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/region/argentina>
- 3- Davenport MS, Fruscello T, Chatfield M, Weinstein S, Sensakovic WF, Larson DB. CT Volumes from 2,398 Radiology Practices in the United States: A Real-Time Indicator of the Effect of COVID-19 on Routine Care, January to September 2020. *J Am Coll Radiol*. 2021 Mar;18(3 Pt A):380-387. doi: 10.1016/j.jacr.2020.10.010.
- 4- Blažić I, Brkljačić B, Frija G. The use of imaging in COVID-19-results of a global survey by the International Society of Radiology. *Eur Radiol*. 2021 Mar;31(3):1185-1193. doi: 10.1007/s00330-020-07252-3.
- 5- Sun Z, Zhang N, Li Y, Xu X. A systematic review of chest imaging findings in COVID-19. *Quant Imaging Med Surg*. 2020 May;10(5):1058-1079. doi: 10.21037/qims-20-564.
- 6- Peng S, Chen J, Zhang W, Zhang B, Liu Z, Liu L, Wu Z, Fu R, Li X, Lv F. The role of chest CT quantitative pulmonary inflammatory index in the evaluation of the course and treatment outcome of COVID-19 pneumonia. *Sci Rep*. 2021 Apr 8;11(1):7752. doi: 10.1038/s41598-021-87430-5.
- 7- Wan S, Li M, Ye Z, Yang C, Cai Q, Duan S, Song B. CT Manifestations and Clinical Characteristics of 1115 Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review and Meta-analysis. *Acad Radiol*. 2020 Jul;27(7):910-921. doi: 10.1016/j.acra.2020.04.033.
- 8- Bao C, Liu X, Zhang H, Li Y, Liu J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Coll Radiol*. 2020 Jun;17(6):701-709. doi: 10.1016/j.jacr.2020.03.006.
- 9- Hefeda MM. CT chest findings in patients infected with COVID-19: review of literature. *Egypt J Radiol Nucl Med*. 2020;51(1):239. doi: 10.1186/s43055-020-00355-3.
- 10- Yang R, Li X, Liu H, Zhen Y, Zhang X, Xiong Q, Luo Y, Gao C, Zeng W. Chest CT Severity Score: An Imaging Tool for Assessing Severe COVID-19. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020 Mar 30;2(2):e200047. doi: 10.1148/ryct.2020200047.
- 11- Al-Mosawe AM, Abdulwahid HM, Fayadh NAH. Spectrum of CT appearance and CT severity index of COVID-19 pulmonary infection in correlation with age, sex, and PCR test: an Iraqi experience. *Egypt J Radiol Nucl Med*. 2021;52(1):40. doi: 10.1186/s43055-021-00422-3.
- 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 Sep;52(3):320-8. doi: 10.1093/ajcp/52.3.320.
- 13- Drent M, Cobben NA, Henderson RF, Wouters EF, van Diejen-Visser M. Usefulness of lactate dehydrogenase and its isoenzymes as indicators of lung damage or inflammation. *Eur Respir J*. 1996 Aug;9(8):1736-42. doi: 10.1183/09031936.96.09081736.
- 14- Kermali M, Khalsa RK, Pillai K, Ismail Z, Harky A. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 - A systematic review. *Life Sci*. 2020 Aug 1;254:117788. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117788.
- 15- Chen XY, Huang MY, Xiao ZW, Yang S, Chen XQ. Lactate dehydrogenase elevations is associated with severity of COVID-19: a meta-analysis. *Crit Care*. 2020 Jul 24;24(1):459. doi: 10.1186/s13054-020-03161-5.

- 16- Ghahramani S, Tabrizi R, Lankarani KB, Kashani SMA, Rezaei S, Zeidi N, et al. Laboratory features of severe vs. non-severe COVID-19 patients in Asian populations: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res*. 2020 Aug 3;25(1):30. doi: 10.1186/s40001-020-00432-3.
- 17- Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, Marzio MAL, Agnoletti C, Bengolea A, et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PLoS One*. 2020 Nov 17;15(11):e0241955. doi: 10.1371/journal.pone.0241955.
- 18- Han Y, Zhang H, Mu S, Wei W, Jin C, Tong C, et al. Lactate dehydrogenase, an independent risk factor of severe COVID-19 patients: a retrospective and observational study. *Aging (Albany NY)*. 2020 Jun 24;12(12):11245-11258. doi: 10.18632/aging.103372.
- 19- Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020 May 22;369:m1985. doi: 10.1136/bmj.m1985.
- 20- Galal I, Hussein AAM, Mohammed MM, Abd ElAal HK, Aly K, ElNakeeb I, et al. Is there a correlation between pulmonary inflammation index with covid-19 disease severity and outcome? *SVU-Inter J Med Sc*. 2022;5(2): 35–50. doi:10.21608/svuijm.2022.119822.1271
- 21- Ability of Laboratory Findings Upon Admission to Predict Lung Involvement and Its Severity in COVID-19 Patients Requiring Hospitalization. *Ircmj*. 2021;23(10):e1183. doi:10.32592/ircmj.2021.23.10.1183
- 22- Peng S, Chen J, Zhang W, Zhang B, Liu Z, Liu L, et al. The role of chest CT quantitative pulmonary inflammatory index in the evaluation of the course and treatment outcome of COVID-19 pneumonia. *Sci Rep*. 2021 Apr 8;11(1):7752. doi: 10.1038/s41598-021-87430-5.

Aportes de cada autor al artículo

Maximiliano Castro: concepción y diseño del trabajo, análisis e interpretación de los resultados, análisis estadísticos de los datos, redacción y revisión crítica del artículo.

Elisa Butarelli: concepción y diseño del trabajo, recolección de datos, análisis e interpretación de los resultados, redacción del artículo.

Macarena Vicino: concepción y diseño del trabajo, recolección de datos, análisis e interpretación de los resultados, redacción del artículo.

Notas

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Este artículo fue aprobado por la editora **Dra. Mercedes Perendones**