

ARTICULO ORIGINAL

Alteraciones en parámetros hematológicos e inflamatorios en pacientes con infección por COVID-19. Recuerdos para no olvidar.

- Changes in hematological and inflammatory parameters in patients with COVID-19 infection. Memories not to be forgotten.
- Alterações nos parâmetros hematológicos e inflamatórios em pacientes com infecção por COVID-19. Memórias para não serem esquecidas.

Byron Figueroa¹ **Resumen**

ORCID: 0009-0001-2793-7827

Noelia Barone²

ORCID: 0009-0001-6752-3768

Inés Queijo²

ORCID: 0009-0007-4218-7095

Marcelo Chiarella³

ORCID: 0000-0002-9715-4553

Gerardo Pérez³

ORCID: 0000-0001-8690-1309

Pablo Muxí¹

ORCID: 0000-0001-5985-1457

Eloísa Riva¹

ORCID: 0000-0002-4750-034X

Introducción: En el año 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró pandemia a la enfermedad por coronavirus (COVID-19). SARS-COV-2 genera compromiso predominantemente pulmonar, aunque también se ha observado una infección sistémica que afecta el sistema hematopoyético y la coagulación. A pesar de los notables avances en su comprensión, el virus continúa activo y resulta de gran interés práctico contar con parámetros biológicos que permitan alertarnos sobre una posible evolución desfavorable.

Metodología: Estudio descriptivo, prospectivo, no intervencionista, de las alteraciones hematológicas e inflamatorias en pacientes ingresados por COVID-19 en Hospital Británico, Montevideo, Uruguay.

Resultados: Se incluyeron 209 pacientes, 126 (60%) hombres, con mediana de edad de 59 años (24-98). Cuarenta y dos pacientes (20.1%) requirieron atención en Unidad de Cuidada Intensivo de Adultos (UCIA), con una mediana de edad de 65 años (36-87). Valores de LDH > 250 U/L se relacionaron con mayor ingreso a UCIA (p= 0.001), así como ferritina > 1000 ng/ml y PCR > 60 mg/L, (p= 0.002 y p= 0.001 respectivamente). El 28.57% de los pacientes ingresados a UCIA falleció. EL 76.19% de los pacientes ingresados a UCIA presentaron linfopenia (< 1000), (p=0.005). Un Ratio Neutrófilo/Linfocito (RNL) alto se asoció con mayor probabilidad de muerte (OR=1.041, IC 1.008 – 1.075, p 0.015). La comorbilidad con mayor letalidad fue la HTA (OR= 3.637, IC 95% 1.358 – 9.739, p 0.010).

Conclusiones: La edad > 65 años, linfopenia < 1000, el aumento de parámetros inflamatorios se asoció con mayor ingreso a UCIA. HTA, DD > 1000 mcg/L, LDH > 250 U/L y PCR > 60 mg/L se asociaron con mayor mortalidad en general, en pacientes con COVID-19.

Palabras clave: COVID-19, UCIA, inflamación, mortalidad.

Abstract

Introduction: In 2020, the World Health Organization (WHO) declared the coronavirus disease (COVID-19) a pandemic. The SARS-CoV-2 virus predominantly affects the lungs but has also been observed to cause systemic infection involving the hematopoietic system and coagulation. Despite significant advances in understanding the virus, it persists actively, making it practically important to identify biological parameters that can alert us to a potential unfavorable progression.

Methods: Descriptive, prospective, non-interventional study of hematological and inflammatory alterations in patients admitted for COVID-19 at Hospital Británico, Montevideo, Uruguay.

Results: Two hundred and nine patients were included, 126 (60%) of whom were men, with a median age of 59 years (24-98). Forty-two patients (20.1%) required care in the Adult Intensive Care Unit (AICU), with a median age of 65 years (36-87). LDH values > 250 U/L were associated

1- Hospital Británico, Departamento de Hematología.

2- Hospital Británico, Laboratorio Clínico.

3- Hospital Británico, Departamento de Medicina Interna.

with higher AICU admission ($p=0.001$), as well as ferritin > 1000 ng/ml and CRP > 60 mg/L ($p=0.002$ and $p=0.001$, respectively). Of the patients admitted to AICU, 28.57% died. Additionally, 76.19% of AICU patients presented with lymphopenia (< 1000), ($p=0.005$). A high Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) was linked to a higher probability of death (OR=1.041, CI 1.008–1.075, $p=0.015$). The comorbidity with the highest lethality was High blood pressure (HBP) (OR=3.637, CI 95% 1.358–9.739, $p=0.010$).

Conclusion: Age > 65 years, lymphopenia < 1000 , and elevated inflammatory markers were associated with higher AICU admission. HBP, D-dimer > 1000 mcg/L, LDH > 250 U/L, and CRP > 60 mg/L were associated with higher overall mortality in patients with COVID-19.

Key words: COVID-19, AICU, inflammation, mortality.

Resumo

Introdução: Em 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a doença do coronavírus (COVID-19) uma pandemia. O SARS-COV-2 causa predominantemente envolvimento pulmonar, embora também tenha sido observada infecção sistêmica que afeta o sistema hematopoiético e a coagulação. Apesar dos avanços significativos na compreensão do vírus, ele continua ativo e é de grande interesse prático ter parâmetros biológicos que possam nos alertar sobre uma possível evolução desfavorável.

Metodologia: Estudo descritivo, prospectivo e não intervencionista das alterações hematológicas e inflamatórias em pacientes internados por COVID-19 no Hospital Britânico, Montevideu, Uruguai.

Resultados: Foram incluídos 209 pacientes, 126 (60%) homens, com mediana de idade de 59 anos (24-98). Quarenta e dois pacientes (20,1%) necessitaram de cuidados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) Adulto, com mediana de idade de 65 anos (36-87). Valores de LDH > 250 U/L foram associados a maior admissão em UTI ($p=0,001$), assim como ferritina > 1000 ng/ml e PCR > 60 mg/L, ($p=0,002$ e $p=0,001$ respectivamente). 28,57% dos pacientes internados na UTI morreram. 76,19% dos pacientes internados na UTI apresentaram linfopenia (<1000), ($p=0,005$). Uma alta relação neutrófilos/linfócitos (NLR) foi associada a uma maior probabilidade de morte (OR=1,041, IC 1,008 – 1,075, $p=0,015$). A comorbidade com maior taxa de mortalidade foi a hipertensão arterial (OR= 3,637, IC 95% 1,358 – 9,739, $p=0,010$).

Conclusões: Idade > 65 anos, linfopenia < 1000 e parâmetros inflamatórios aumentados foram associados a maior admissão na UTI. HTA, DD > 1000 mcg/L, LDH > 250 U/L e PCR > 60 mg/L foram associados a maior mortalidade geral em pacientes com COVID-19.

Palavras-chave: COVID-19, UTI, inflamação, mortalidade.

Introducción

La epidemia del síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) fue reportada en diciembre de 2019 en la provincia de Hubei, Wuhan, China. El 12 de marzo de 2020, la Organización mundial de la salud (OMS) declaró pandemia a la enfermedad por coronavirus (COVID-19). Los síntomas más comunes son fiebre, tos seca, dolor de garganta, sensación de falta de aire, dolor de cabeza, y diarreas ⁽¹⁾. SARS-COV-2 además de generar compromiso pulmonar, también provoca una inflamación sistémica afectando el sistema hematopoyético y de la coagulación ^(1,2) coronavirus disease 2019 (COVID-19).

La expresión de receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en la superficie de los linfocitos explicaría que el virus directamente los infecte y lise. Guan et al reportaron alteraciones hematológicas siendo linfopenia, la más frecuente, seguido de leucopenia y trombocitopenia, en pacientes con COVID-19 ⁽³⁾. La linfopenia se ha asociado a mayor ingreso a CTI ^(1,4). Wu et al constataron asociación entre neutrofilia y muerte por COVID-19 ⁽⁵⁾ China, and has subsequently spread worldwide. Risk factors for the clinical outcomes of COVID-19 pneumonia have not yet been well delineated. Objective: To describe the clinical characteristics and outcomes in patients with COVID-19 pneumonia who developed acute respiratory distress syndrome (ARDS). Otro parámetro que ha surgido es la relación plaqueta/linfocito como un factor independiente de hospitalización prolongada ⁽⁶⁾. Además, la elevación de marcadores como proteína C reactiva (PCR), Lactato Deshidrogenasa (LDH), procalcitonina y ferritina se ha asociado a mayor Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA), injuria miocárdica y muerte. Los trastornos de la coagulación son relativamente frecuentes, en particular en pacientes con enfermedad severa ⁽⁷⁾ China, was caused by a novel betacoronavirus, the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV).

En Uruguay la pandemia se declaró el 13 de marzo de 2020, según el Sistema Nacional de Emergencia, al 5 de marzo de 2023 se habían reportado 895,775 casos y 7,197 fallecidos. La vacunación inició el 1° de marzo de 2021. Al 1° de marzo de 2023 el 83.18% de la población estaba inmunizada (≥ 3 dosis). No hay publicaciones locales respecto al perfil de compromiso inflamatorio y hematológico en estos pacientes. Los objetivos del presente trabajo fue mostrar las características clínicas presentadas de pacientes ingresados durante el inicio de la pandemia y la relación entre algunos parámetros inflamatorios, hematológicos, la gravedad y mortalidad a causa de COVID-19. Si bien el conocimiento sobre la infección SARS-COV-2 ha avanzado sustancialmente y los tratamientos han logrado disminuir notoriamente la severidad de la infección, el virus continúa activo y resulta de interés práctico contar con parámetros biológicos que nos alerten de una evolución desfavorable, para instituir rápidamente medidas que puedan minimizar su severidad.

Metodología

a) Tipo de estudio. Población

Estudio descriptivo, prospectivo, no intervencionista, de las alteraciones hematológicas en pacientes ingresados en Hospital Británico de Montevideo, Uruguay, con SARS COV2, del 12 de marzo 2020 al 30 de junio 2021. Se confeccionó una planilla ad hoc, completada prospectivamente. Se incluyeron a todos los pacientes ingresados por infección por COVID-19 confirmada por reacción en cadena a la polimerasa en tiempo real (RT-PCR). Excluyendo a los menores de 18 años.

b) Procedimiento

Se recogieron muestras de sangre en tubo con anticoagulante ácido etilen diamino tetraacético (EDTA) para el análisis de parámetros hematológicos, en tubo con anticoagulante citrato de sodio para estudios de hemostasis, y en tubo seco para estudios bioquímicos e inmunológicos. Inmediatamente después de la extracción se realizó el análisis con el contador hematológico ADVIA 2120, Coagulómetro BCS, analizador de inmunoensayo y química clínica Atellica (SIEMENS) con reactivos correspondientes, previa realización de controles de calidad internos.

Se obtuvieron muestras al ingreso, 72 horas, 5, 7, 14, 21 y 28 días según evolución de cada paciente. Adicionalmente, según criterio clínico, se realizaron más estudios.

Todos los pacientes fueron hisopados y se realizó un testeo por RT-PCR cualitativo para la detección del virus SARS-COV2. Las pruebas fueron trasladadas a laboratorios extrahospitalarios, en su mayoría (78%) a laboratorio ATGEN. Los demás laboratorios fueron Biofast, Genia, LAC y DLSP.

c) Análisis estadístico

Se confeccionó una planilla ad hoc para la recopilación prospectiva de los datos. La edición, clasificación, codificación y tabulación de datos se realizó utilizando Microsoft Excel. Los datos de laboratorio se obtuvieron utilizando Modulab Gold versión 2.3.08. Para todos los análisis estadísticos utilizamos el software IBM SPSS (versión 21.0).

Los parámetros inflamatorios y hematológicos se presentaron utilizando frecuencias, medidas de tendencia central (medianas y rangos). Para correlación de variables utilizamos pruebas paramétricas, y no paramétricas.

Para evaluar diferencias entre grupos se emplearon pruebas de Mann-Whitney y t de Student (pacientes en sala general frente a los ingresados a UCIA), La asociación entre variables como presencia de comorbilidades e ingreso a UCIA se determinó mediante prueba de Chi cuadrado, considerando el valor de p, estadísticamente significativo si es menor o igual a 0.05.

Para analizar la Sobrevida Global (SG) y Sobrevida libre de progresión (SLP), se utilizaron gráficas de Kaplan Meier y test long-rank. Además, se llevaron a cabo análisis de regresión logística binaria para determinar la probabilidad de ingreso a UCIA y mortalidad, presentados como Odds Ratios (OR) con intervalos de confianza del 95% y valor de p para medir significancia estadística.

Se consideraron como parámetros laboratoriales la LDH, PCR, ferritina y DD, las variables se consideraron como variables continuas, considerando el punto de corte según el resultado de análisis de correlación.

Se calcularon las medianas de las ratios Neutrófilo/linfocito (NLR), plaqueta/linfocito (PLR) y se compararon entre los pacientes que se encontraban en piso y los que ingresaron a UCIA. Se utilizó prueba de t de muestras independientes para comparar los parámetros entre los pacientes en piso y los ingresados a UCIA. Utilizamos la prueba de correlación de Pearson para identificar las diferencias en los parámetros inflamatorios, correlacionarlos según severidad.

d) Comité de Ética

El estudio fue avalado por Comité de Ética del Hospital Británico previo a su inicio. Se conservó el anonimato de todos los datos.

Resultados

a) Características generales de los pacientes hospitalizados con COVID-19.

Se analizaron los datos de 209 pacientes, 126 (60%) hombres, y 83 (40%) mujeres, la mediana de edad fue 59 años (rango 24-98). La mediana de sintomatología previa a su consulta fue de 8 días, siendo los síntomas más frecuentes fiebre (37.2%), tos y disnea (25%). Un total de 79 pacientes (37.8%) fueron asintomáticos y diagnosticados al ingreso por motivos no asociados a COVID-19. (Tabla1)

N= 209		
Sexo	Frecuencia	%
Masculino	126	60.3
Femenino	83	39.7
Edad (años)	mediana 59 (24-98)	
Días estancia hospitalaria (Mediana 6)		
1-4	67	32.06
5-8	67	32.06
8-12	24	11.48
Mayor a 12	51	24.40
Ingreso a UCI		
Si	42	20.10
No	167	79.90

Tabla 1: Características demográficas y de referencia de los pacientes con COVID-19. Abreviaturas- EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

Inmunizados		
Si	60	28.70
No	159	71.30
Comorbilidades		
Hipertensión arterial	81	38.76
Diabetes mellitus	41	19.62
Obesidad	29	13.88
EPOC	16	7.66
Otros	99	47.37
Síntomas		
Fiebre	78	37.32
Disnea	53	25.30
Tos	53	25.30
Gastrointestinales	14	6.70
Tratamientos Recibidos		
Oxígeno	171	81.80
Clexane	161	77.00
Corticoides	120	57.41
Tocilizumab	8	3.80

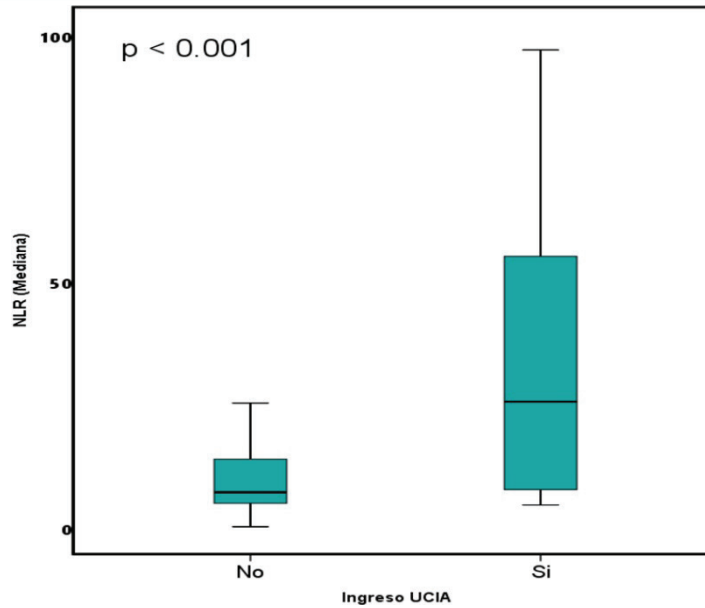
La mediana de estancia hospitalaria fue 6 días (rango 0-82). De los 143 pacientes ingresados luego de marzo de 2021, 60 (41.9%) se encontraban vacunados con al menos una dosis contra COVID-19. De los 42 pacientes ingresados a UCIA, 29 (69%) no estaban inmunizados y de estos el 20.6% falleció. Las comorbilidades más prevalentes fueron Hipertensión Arterial (HTA), Diabetes Mellitus (DM), Obesidad y Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC); 11 pacientes recibían anticoagulantes previamente, y 18 presentaban alguna cardiopatía.

Hubo 5 pacientes embarazadas a término, una de ellas presentó preeclampsia, sin otras complicaciones, todas fueron sometidas a cesárea.

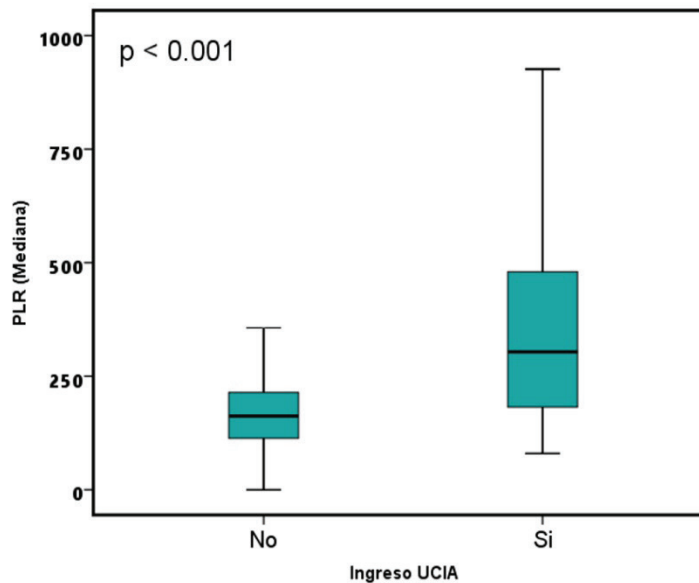
b) Parámetros hematológicos e inflamatorios, en relación al ingreso a Unidad Cuidados Intensivos (UCI).

Se realizó medición hematimétrica, evaluamos la presencia de linfopenia ($< 1000/\text{mm}^3$) evidenciada en el 40.71% de los pacientes que no requirieron ingreso a UCI, y en el 76.19% de los pacientes que ingresaron a UCI ($p = 0.005$). Se obtuvieron los ratios Neutrófilo/linfocito (NLR) y Plaqueta/linfocito (PLR). Los pacientes sin ingreso a UCI obtuvieron una mediana de 3.5 para NLR y 162.3 para PLR, en comparación con los pacientes que ingresaron a UCI, los que mostraron medianas de 12.7 y 303.6 respectivamente, ($p = 0.0001$). (Gráfico 1 y Gráfico 2)

Gráfica 1: Comparación del índice Neutrófilo/Linfocito (NLR) entre pacientes que no requirieron ingreso a la Unidad Cuidados Intensivos (UCI) y aquellos que sí lo hicieron.



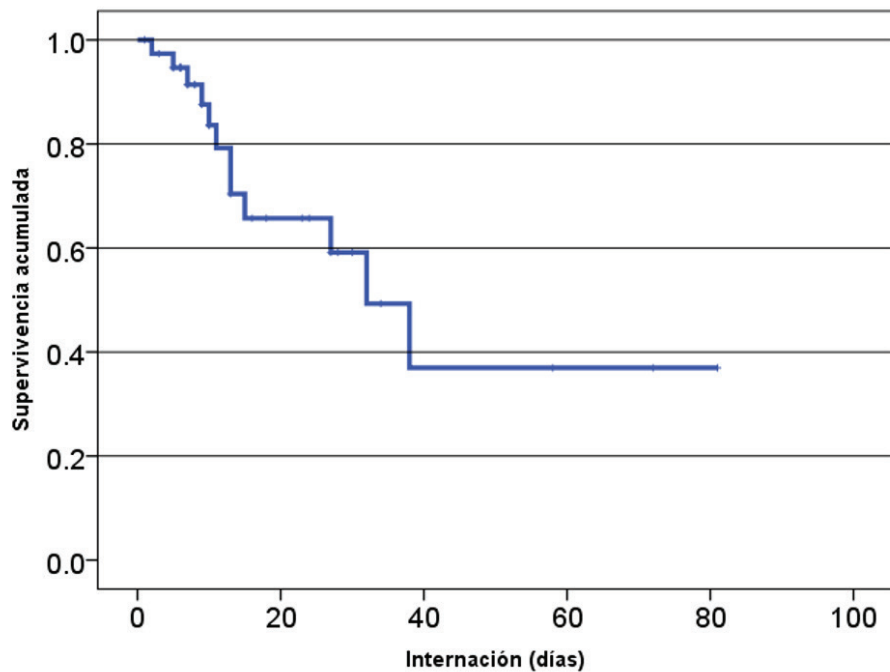
Gráfica 2: Comparación del índice Plaqueta/Linfocito (PLR) entre pacientes que no requirieron ingreso a la Unidad Cuidados Intensivos (UCI) y aquellos que sí lo hicieron.



Valores de LDH > 250 U/L al ingreso se relacionaron con mayor riesgo de ingreso a UCI ($p = 0.001$), así como ferritina > 1000 ng/ml y PCR > 60 mg/L, ($p = 0.002$ y $p = 0.001$, respectivamente). No se encontró significancia estadística para el Dímero D con relación al ingreso de UCI.

c) Pacientes ingresados a UCI.

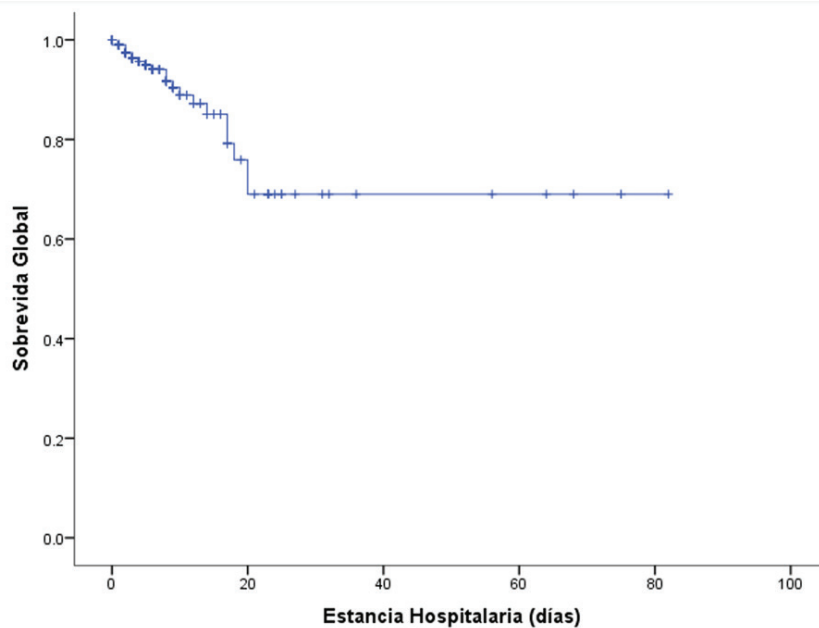
De la cohorte analizada, 42 pacientes (20.1%) requirieron UCI, con predominio masculino, 30 (71.4%) hombres y 12 (38.6%) mujeres. La mediana de edad fue 65 años (rango 36-87). La mediana de estancia en UCI fue 10 días (rango 1-81). La mediana de días ingresados previo a requerir ser trasladados a UCI fue de 3 días (rango 1-21). La mediana de sobrevivencia en UCI fue de 32 días. (Gráfico 3)

Gráfico 3: Sobrevida Global en Unidad Cuidados Intensivos (UCI).

Las comorbilidades mayormente asociadas a UCI fueron HTA ($p = 0.006$) y DM ($p = 0.039$), en contraste, la presencia de obesidad y EPOC no mostraron significancia estadística ($p = 0.14$ y $p = 0.07$, respectivamente). Sin embargo, la presencia de cualquiera de dos o más comorbilidades se asoció a mayores ingresos a UCI ($p = 0.008$). Entre los 22 pacientes con múltiples comorbilidades, el 50% falleció.

d) Mortalidad y Complicaciones.

Un total de 21 pacientes fallecieron por complicaciones debidas a COVID-19, dando una tasa de mortalidad general fue de 10.01%. Los fallecimientos ocurrieron principalmente en los primeros 20 días de estancia hospitalaria, y del total de los pacientes ingresados a UCI el 28.57% falleció. Gráfico 4.

Gráfico 4: Relación entre sobrevida global y estancia hospitalaria.

Los niveles de LDH > 250 U/L y PCR > 60 mg/L se asociaron a mayor mortalidad ($p = 0.030$ y 0.005 , respectivamente). Los D-Dímeros con valores > 1000 mcg/L también mostraron relación con mayor mortalidad ($p = 0.02$). (Gráfico 5, 6 y 7)

Gráfico 5: Relación entre sobrevida global y relación de LDH > 250 U/L.
Abreviatura: LDH - lactodeshidrogenasa

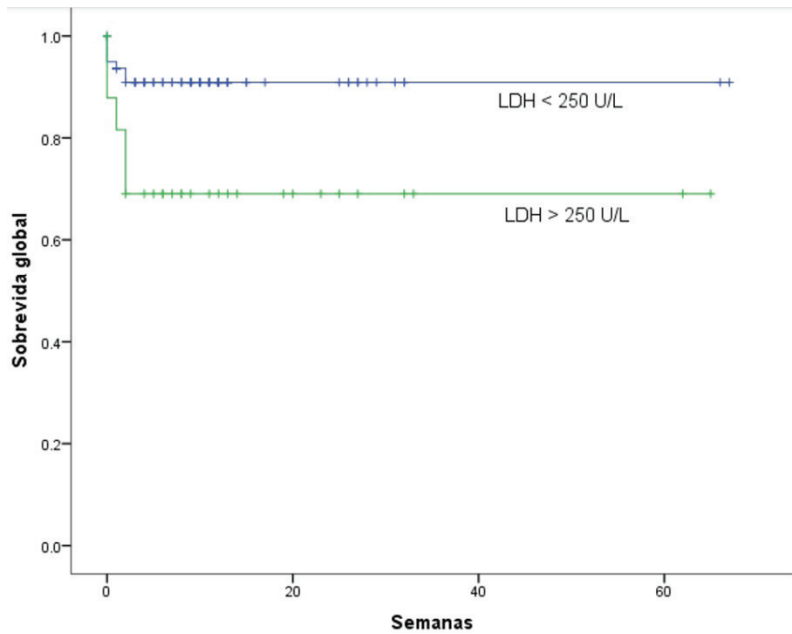


Gráfico 6: Relación entre sobrevida global y relación PCR > 60 mg/L.
Abreviatura: PCR - proteína C reactiva

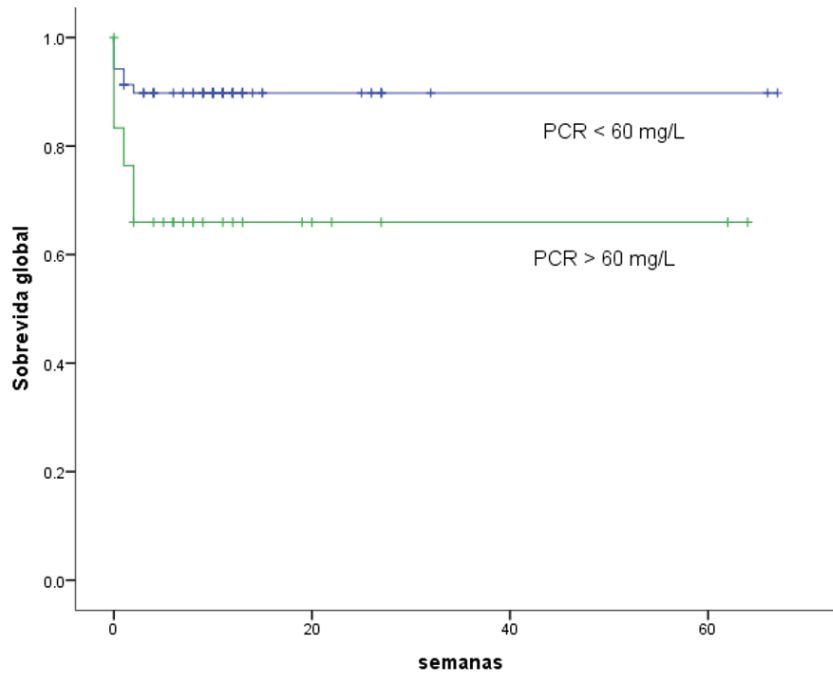
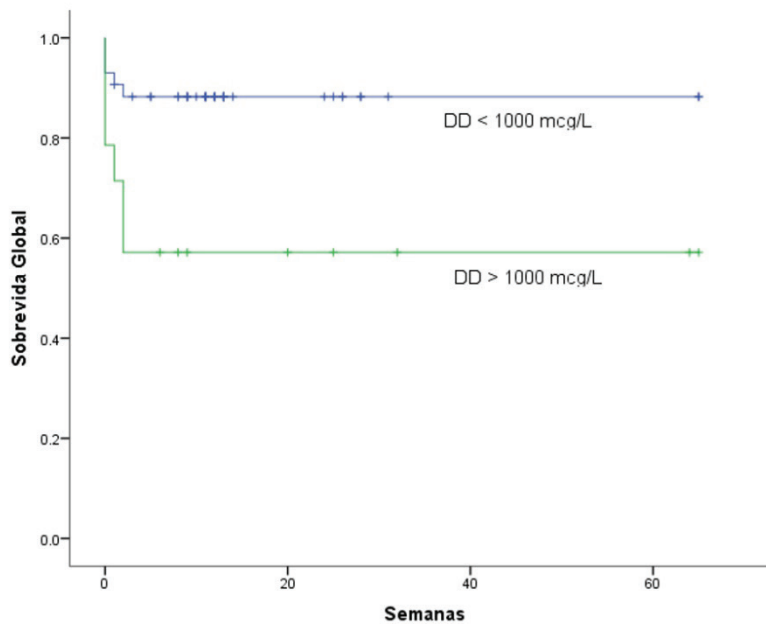


Gráfico 7: Relación entre sobrevida global y relación con D-Dímeros >1000. Abreviatura: DD – dímeros D



Dos pacientes (1%) de la población presentaron complicaciones trombóticas, ambos eran hombres, y al ingreso ambos tenían COVID-19 leve, sin anticoagulación y no estaban inmunizados. Ambos evolucionaron favorablemente al recibir tratamiento con Enoxaparina.

e) Análisis de regresión logística binaria.

Se realizó una regresión logística binaria para estimar el riesgo de ingreso a UCI.

Encontramos 128 pacientes (61.2%) menores de 65 años, los que presentaron una probabilidad menor de ingreso a UCI, (OR= 5.40, IC 95% 3.35-8.70, $p = 0.0006$). No se encontró diferencias estadísticas por sexo en relación con el ingreso a UCI ($p = 0.15$). Los pacientes que a su ingreso presentaron un recuento de linfocitos < 1000/uL mostraron una mayor probabilidad de ingreso a UCIA (OR= 2.38, IC 95% 1.19 – 4.79 $p=0.014$).

En términos de letalidad, un NLR elevado aumentó la probabilidad de muerte (OR=1.04, IC 1.01 – 1.08 $p = 0.015$). La comorbilidad con mayor letalidad fue la HTA (OR= 3.63, IC 95% 1.36 – 9.74, $p = 0.010$).

Discusión

Realizamos un estudio observacional, prospectivo para evaluar las alteraciones hematológicas e inflamatorias de los pacientes ingresados con COVID-19 y buscar su relación con gravedad y mortalidad.

Los pacientes mayores a 65 años presentaron mayor riesgo de ingreso a UCI ($p = 0.0006$). Múltiples estudios han mostrado que la edad en sí misma es el factor de riesgo más importante para la enfermedad grave de COVID-19. (2,5,8,9)China in December 2019, moved across the globe at an unprecedented speed, and is having a profound and yet still unfolding health and socioeconomic impacts. SARS-CoV-2, a -coronavirus, is a highly contagious respiratory pathogen that causes a disease that has been termed the 2019 coronavirus disease (COVID-19. Además, Las comorbilidades aumentan riesgo de gravedad de COVID-19. Safiya Richardson et al. encontraron que las comorbilidades más frecuentes en pacientes con COVID-19 fueron HTA, Obesidad y DM (9)Setting, and Participants: Case series of patients with COVID-19 admitted to 12 hospitals in New York City, Long Island, and Westchester County, New York, within the Northwell Health system. The study included all sequentially hospitalized patients between March 1, 2020, and April 4, 2020, inclusive of these dates. Exposures: Confirmed severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2. Esto se corresponde con nuestra cohorte, evidenciando también que la presencia de una o más comorbilidades aumentaron el riesgo de ingreso a UCI ($p = 0.008$).

Rahman Ashrafur et al. demostraron que las anomalías hematológicas presentan una fuerte asociación con la gravedad durante COVID-19, que pueden orientar a la necesidad de apoyo en UCI. (10)

En relación con parámetros hematológicos se ha demostrado que la neutrofilia y linfopenia en pacientes con COVID-19 se relaciona con mayor gravedad ^(2,8,11). Cuando ocurre una masiva liberación de mediadores inflamatorios y citoquinas la linfopenia es más profunda y frecuente, y su presencia se ha descrito como un potencial marcador pronóstico ^(2,11). Encontramos que los niveles de linfocitos < 1000/mm³ se relacionaron con mayor ingreso a UCI.

Se ha investigado el rol de los índices NLR y PLR con la gravedad de los pacientes con COVID-19 ^(2,12,13). Similar a reportes internacionales, las medianas de NLR y PLR fueron mayores para los pacientes que ingresaron a UCI comparado con los que no ingresaron a UCI (3.5 y 162.3 para NLR y PLR vs 12.7 y 303.6, respectivamente, $p = 0.0001$). Este hallazgo es de importancia para generar una alerta precoz en pacientes que son diagnosticados con COVID-19.

La gravedad de COVID-19 se relaciona con la presencia de una tormenta de citocinas que provoca el aumento de marcadores inflamatorios séricos, esto incrementa el riesgo de complicaciones y mortalidad ⁽¹⁰⁾. Terpes et al, demostró que el aumento de LDH se relacionó con mayor presencia de distrés respiratorio agudo y mayor mortalidad ⁽¹¹⁾. En nuestra cohorte los niveles de LDH se relacionaron con mayor ingreso a UCI y mortalidad ($p = 0.001$ y $p = 0.03$). La ferritina sérica elevada se ha postulado como un parámetro útil en el monitoreo de la gravedad de COVID-19. Se ha demostrado que los pacientes que fallecieron en COVID-19 tenían niveles más altos de ferritina y hospitalización más prolongada ⁽⁸⁾. Encontramos que los valores aumentados de ferritina se correlacionan con el ingreso a UCI ($p = 0.001$). La PCR, es una proteína inflamatoria de fase aguda, su principal mecanismo de acción es activar el complemento y promover la fagocitosis ⁽¹⁴⁾. En diferentes estudios, la PCR se correlaciona con el nivel de inflamación, y su aumento se asocia con la gravedad de COVID-19 ^(5,14); inflammatory and coagulation biomarkers studies are limited. For this reason, we performed a retrospective cohort study with COVID-19 patients in Hermosillo, Mexico, to assess inflammation, coagulopathy profile, and severity outcomes in young adults. We analyzed blood samples to determine the neutrophil/lymphocyte ratio (NLR). En nuestro estudio, los niveles de PCR > 60 mg/L, se relacionaron con mayor ingreso a UCI y con mortalidad ($p = 0.001$, $p = 0.005$), lo cual sugiere que es un biomarcador sérico relacionado con el agravamiento de la enfermedad ⁽¹⁵⁾.

Los D-Dímeros, son productos de la degradación de la fibrina generados por la acción de la plasmina sobre el monómero de fibrinógeno reticulado. Según Hau C. Kwaan, el biomarcador más notable en COVID-19 es un alto nivel de DD en plasma ⁽¹⁶⁾. Diversos estudios han propuesto que los niveles elevados de DD son responsables de la coagulación alterada en pacientes con COVID-19 y un mal pronóstico vital ^(7,16,17) resulting in development of extensive micro- and macrovascular thrombosis and organ failure. Unlike conventional sepsis, anticoagulation plays a key role in the treatment of COVID-19, however without practice guidelines tailored to these patients. We propose a scoring system for COVID-19-coagulopathy (CIC Scoring).

Se ha observado que el 71% de los pacientes fallecidos presentaban coagulación intravascular diseminada (CID), comparado con 0,6% en los no fallecidos ^(7,18,19) China, was caused by a novel betacoronavirus, the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). En nuestra cohorte, los niveles de DD fueron significativamente más altos en aquellos pacientes con ingreso a UCI. Además, un valor de DD > 1000 microgramos/L se asoció con mayor mortalidad ($p = 0.02$). Se ha reportado que elevados niveles de DD, fibrinógeno y bajo nivel de antitrombina determinan una incidencia de tromboembolismo venoso de aproximadamente 50%. ^(18,19,20) 2019, in Wuhan, China. Information about critically ill patients with SARS-CoV-2 infection is scarce. We aimed to describe the clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia. Methods: In this single-centered, retrospective, observational study, we enrolled 52 critically ill adult patients with SARS-CoV-2 pneumonia who were admitted to the intensive care unit (ICU). En nuestra cohorte tuvimos confirmados dos eventos trombóticos (1%). Destacamos que 77% de los pacientes recibieron tromboprofilaxis a su ingreso, lo cual puede incidir en esta baja tasa de eventos trombóticos.

Limitaciones: La cantidad relativamente baja de pacientes incluidos. Algunos de los factores de riesgo de más relevancia son patologías de alta prevalencia (HTA), que a su vez se asocian con mayor edad de los pacientes, lo cual puede sesgar las conclusiones. No se realizó una búsqueda sistemática de eventos tromboembólicos en sujetos asintomáticos, los datos provienen de los pacientes con complicación trombótica clínicamente evidente. Los tratamientos implementados fueron heterogéneos, en gran parte por la incorporación de datos y recomendaciones durante la evolución de la pandemia, por lo cual no fue posible realizar un análisis detallado. Sin embargo, en el período de inclusión de los casos, la mortalidad no se relacionó con modificaciones en la pauta de tratamiento. No hubo documentación del seguimiento a largo plazo de las complicaciones.

Conclusiones

La edad > 65 años, linfopenia < 1000/mm³, aumento de parámetros inflamatorios PCR, ferritina y LDH, así como los ratios Neutrófilo/linfocito y Plaqueta/linfocito elevados se asociaron con mayor ingreso a UCI en pacientes con COVID- 19.

La mayoría de los ingresados a UCI no se encontraba inmunizado.

La HTA, DD > 1000 mcg/L, LDH > 250 U/L y PCR > 60 mg/L se asociaron con mayor mortalidad. Estos parámetros sencillos, de fácil y económica realización, permiten prever complicaciones vinculadas a la infección y podrían ser de utilidad para adaptar el tratamiento de forma precoz y mejorar la sobrevida.

Bibliografía

- 1- She J, Jiang J, Ye L, Hu L, Bai C, Song Y. 2019 novel coronavirus of pneumonia in Wuhan, China: emerging attack and management strategies. *Clin Transl Med* [Internet]. 2020;9(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s40169-020-00271-z>
- 2- Sun S, Cai X, Wang H, He G, Lin Y, Lu B, et al. Abnormalities of peripheral blood system in patients with COVID-19 in Wenzhou, China. *Clin Chim Acta*. 2020;507(April):174-80. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.04.024>
- 3- Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
- 4- Bingwen EF, Lian Chong VC, Stephrene Seok Wei Chan, Gek Hsiang Lim, Kian Guan Eric Lim, Guat Bee Tan, Sharavan Sadasiv Muchel, Ponnudurai Kuperan KHO. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. 2020. p 4.
- 5- Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020 Jul 1;180(7):1031. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.1429.
- 6- Qu R, Ling Y, Zhang Y hui zhi, Wei L ya, Chen X, Li X mian, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *J Med Virol*. 2020 Sep;92(9):1533-1541. doi: 10.1002/jmv.25767.
- 7- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- 8- Chen Y, Klein SL, Garibaldi BT, Li H, Wu C, Osevala NM, et al. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2021;65(October 2020):101205. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101205>
- 9- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020 May 26;323(20):2098. doi: 10.1001/jama.2020.7681.
- 10- Rahman MA, Shanjana Y, Tushar MI, Mahmud T, Rahman GMS, Milan ZH, et al. Hematological abnormalities and comorbidities are associated with COVID-19 severity among hospitalized patients: Experience from Bangladesh. *PLoS One*. 2021 Jul 27;16(7):e0255379. doi: 10.1371/journal.pone.0255379.
- 11- Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol*. 2020 Jul;95(7):834-847. doi: 10.1002/ajh.25829.
- 12- Azab B, Camacho-Rivera M, Taioli E. Average values and racial differences of neutrophil lymphocyte ratio among a nationally representative sample of United States subjects. *PLoS One*. 2014 Nov 6;9(11):e112361. doi: 10.1371/journal.pone.0112361
- 13- Pezoulas VC, Kourou KD, Mylona E, Papaloukas C, Lontos A, Biros D, et al ICU admission and mortality classifiers for COVID-19 patients based on subgroups of dynamically associated profiles across multiple timepoints. *Comput Biol Med*. 2022 Feb;141:105176. doi: 10.1016/j.combiomed.2021.105176.

- 14-Maldonado-Cabrera A, Angulo-Molina A, Haque U, Velazquez C, Álvarez-Villaseñor AS, Santacruz-Gómez KJ, et al. Acute inflammatory mediators in young adult patients with covid-19 in Mexico. *Pathogens*. 2021 Aug 20;10(8):1056. doi: 10.3390/pathogens10081056.
- 15-Wang G, Wu C, Zhang Q, Wu F, Yu B, Lv J, et al. C-Reactive Protein Level May Predict the Risk of COVID-19 Aggravation. *Open Forum Infect Dis*. 2020 Apr 29;7(5):ofaa153. doi: 10.1093/ofid/ofaa153.
- 16-Kwaan HC, Mazar AP. More on the Source of D-Dimer in COVID-19. *Thromb Haemost*. 2022 Jan;122(1):158-159. doi: 10.1055/a-1488-3858.
- 17-Hadid T, Kafri Z, Al-Katib A. Coagulation and anticoagulation in COVID-19. *Blood Rev*. 2021 May;47:100761. doi: 10.1016/j.blre.2020.100761.
- 18-Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020 May;8(5):475-481. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
- 19-Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Liu F, Wu KL, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Jun 25;58(7):1116-1120. doi: 10.1515/cclm-2020-0188.
- 20-Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *Eur Heart J*. 2020 May 14;41(19):1858. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa254.

Conflicto de interés

Todos los autores declaran no tener conflictos de interés.

Nota de contribución autoral

Byron Figueroa: conceptualización, curación de datos, análisis formal, investigación, metodología, validación, visualización, redacción-borrador original y edición del artículo científico.

Noelia Barone: conceptualización, análisis formal, metodología, administración del proyecto, supervisión, validación, redacción-revisión y edición del artículo científico.

Inés Queijo: conceptualización, curación de datos, investigación, administración del proyecto y validación del artículo científico.

Marcelo Chiarella: conceptualización, análisis formal, metodología, investigación, redacción-revisión y edición del artículo científico.

Gerardo Pérez: conceptualización, análisis formal, metodología, investigación, redacción-revisión y edición del artículo científico.

Pablo Muxí: conceptualización, análisis formal, metodología, investigación, redacción-revisión y edición del artículo científico.

Eloísa Riva: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, administración del proyecto, supervisión, validación, visualización, redacción-borrador original, redacción-revisión y edición del artículo científico.

Nota de referencia autoral

Byron Figueroa: Médico. Posgrado de Hematología.

Noelia Barone: Jefe Laboratorio Clínico de Hematología del Hospital Británico.

Inés Queijo: Licenciada en Laboratorio Clínico del Hospital Británico.

Marcelo Chiarella: Especialista en Medicina Interna.

Gerardo Pérez: Especialista en Medicina Interna.

Pablo Muxí: Especialista en Hematología. Jefe Unidad de Hematología del Hospital Británico.

Eloísa Riva: Especialista en Medicina Interna y Hematología.

Nota de disponibilidad de datos

Los datos están disponibles con el autor de referencia.

Nota del editor

El editor responsable por la publicación es la **Dra. Mercedes Perendones**.