



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Máster

Alteración de los parámetros analíticos en
pacientes infectados por SARS-COV-2 (COVID-19)

Laboratory test abnormalities in patients infected by SARS-
COV-2 (COVID-19)

Autora:

Marta Moreno Carbonell

Director/es:

José Manuel Calvo Villas

Nuria Fernández Mosteirín

Máster de Iniciación a la investigación en medicina

FACULTAD DE MEDICINA

2020

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. Introducción.
2. Material y Métodos:
 - a. Hipótesis
 - b. Objetivos
3. Resultados.
4. Discusión.
5. Conclusión.

Lista de abreviaturas

CID-Coagulación intravascular
diseminada.

Cr- Creatitina plasmática.

DD- Dímero D.

EDEV-Enfermedad
tromboembólica venosa.

FA- Fosfatasa alcalina.

Fd- Fibrinógeno derivado.

FG- Filtrado glomerular.

GGT- Gamma Glutamil
Transpeptidasa.

GOT- (AST) aspartato
aminotransferasa.

GPT- (ALT) alanina
aminotrasferasa.

Hb- Hemoglobina.

HBPM-Heparina de bajo peso
molecular.

HCE- Historia clínica
electrónica.

Hcto- Hematocrito.

HMS- Hospital Miguel Servet.

ISTH- Sociedad Internacional.
de trombosis y hemostasia.

IR- Infección respiratoria.

LDH- Lactato deshidrogenasa.

PCR- Proteína C reactiva.

PCT- Procalcitonina.

TP- Tiempo de protrombina.

TTPa- Tiempo de
tromboplastina parcial
activado.

TnI- Troponina I.

UCI- Unidad de Cuidados
Intensivos.

TEP-Tromboembolismo
pulmonar.

TVP- Trombosis venosa
profunda.

VHC- Virus de la hepatitis C.

VIH- Virus de la
inmunodeficiencia humana.

INTRODUCCIÓN.

En diciembre de 2019, en la ciudad de Wuhan, la agrupación de casos de pacientes con neumonía atípica y su expansión exponencial, alertó a la comunidad científica de la aparición de una infección causada por un virus desconocido hasta el momento. De la familia de los *Coronaviridae*, el denominado SARS-CoV-2, es el responsable de lo que, en el momento actual, denominamos enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) ^(1,2), cuyos síntomas más comunes son (fiebre o febrícula, tos, mialgias, cefalea, diarrea y disnea). ⁽³⁾

Desde entonces, las publicaciones sobre este tema no han dejado de aumentar, intentando dar respuesta a una crisis sanitaria sobre la que hemos ido aprendiendo a marchas forzadas. Conocer su historia natural y el abordaje diagnóstico-terapéutico necesario para su manejo ha sido una prioridad para intentar controlar una pandemia sin precedentes, que ha dejado (a fecha de 29 de mayo) 250.273 infectados en España, con un total de 20534 fallecidos en nuestro país (456.726 en todo el mundo). ⁽⁴⁾

Los trabajos acerca de la fisiopatología, las manifestaciones clínicas, las opciones terapéuticas en monoterapia o la terapia en combinación, han sido temas recurrentes en los últimos meses, sin embargo, las alteraciones de laboratorio asociadas, y el papel que éstas juegan en la evolución de la enfermedad, es un tema que se ha abordado con menos frecuencia.

El laboratorio, como en otras patologías, puede jugar un papel fundamental en la infección por COVID-19, asistiendo al proceso diagnóstico y al seguimiento de la enfermedad. Establecer patrones de evolución analítica puede ser de gran utilidad, de forma que nos permita disponer de una herramienta de estratificación del riesgo, para la toma de decisiones condicionadas al riesgo teórico, adecuando todos los recursos disponibles.

Las primeras revisiones sobre el tema alertaban del posible papel predictivo de la cifra de plaquetas y los niveles de procalcitonina, como marcadores de gravedad ^(5,6,7). Con el aumento de publicaciones al respecto, cada vez son más los marcadores descritos, tanto a nivel bioquímico como hematológico. ^(8,9,10).

Las principales alteraciones analíticas que tuvieron un impacto pronóstico desfavorable fueron:

- Aumento de leucocitos y neutrófilos.
- Descenso de linfocitos.
- Aumento de LDH.
- Aumento de transaminasas.
- Aumento de creatinina.
- Aumento de troponina cardiaca.
- Aumento de procalcitonina.
- Aumento de proteína C reactiva.
- Aumento de dímero D.
- Prolongación tiempo de protrombina.

En relación con la hemostasia, las alteraciones descritas, tanto en los tiempos de coagulación, como en el recuento plaquetario o el ascenso de los productos de degradación de fibrina, se han correlacionado con el desarrollo de coagulación intravascular diseminada (CID), en especial en los pacientes graves. Su incidencia real no está clara, pero en algunas series hasta un 71% de los pacientes fallecidos lo presentaron (frente a un 0.6% de los supervivientes) ^(11,12).

Fisiopatológicamente, la coagulopatía en estos pacientes, con el desarrollo o no de CID o coagulopatía asociada a sepsis, tiene su base en varios

mecanismos, como el daño del endotelio vascular, las trombosis microvasculares que ocasionan oclusión distal, mecanismos autoinmunes.

(13,14)

Además, en este sentido, cada vez tiene más peso el valor que el dímero D aporta en esta clase de pacientes a nivel de estratificación de riesgo. Algunos estudios demuestran que, valores por encima de 1000 ng/dL se asocian a aumento en la tasa de mortalidad con un Hazard ratio ajustado de 18.4).^(15,16) Además, según las recomendaciones de la Sociedad Internacional de trombosis y hemostasia (ISTH), niveles muy elevados de DD deben determinar incluso el ingreso hospitalario del paciente (en caso de duda), y si éste ya se encuentra hospitalizado, condicionar que reciba tromboprofilaxis a expensas de HBPM (pasando a dosis terapéuticas en casos cuya indicación clínica lo requiera).⁽¹²⁾

A pesar de que no es el propósito principal de este trabajo hablar de alteraciones en los parámetros de hemostasia y su posible relación con el desarrollo de CID, hace imprescindible hablar de enfermedad tromboembólica venosa (ETE) en los pacientes COVID. En algunas de las series publicadas, hasta en un 31% de los pacientes presentaron trombosis durante el ingreso.⁽¹⁵⁾ No debemos olvidar que son pacientes inmovilizados, en periodo de infección aguda y que muchos de ellos asocian otros factores de riesgo tanto a nivel personal (edad, obesidad, antecedentes personales y/o familiares de trombosis, embarazo, cirugía o traumatismo reciente, sepsis...) como los relacionados con la modalidad de ingreso (como la sedación, la canalización de catéter central o el uso de vasopresores en contexto del ingreso en UCI)^(17,18,19)

Justificación.

Si bien la infección por SARS-COV-2 (COVID 19) es un tema de actualidad, con la aparición de nuevas evidencias casi a diario, aún son escasos los trabajos que analicen los efectos de esta enfermedad entre la población española.

Con una mayoría de publicaciones provenientes de China, Italia y Estados Unidos, no existen, a nuestro conocimiento, experiencias reportadas por grupos españoles que investiguen la repercusión en los valores de laboratorio de la infección por este virus en un número significativo de población. Teniendo en cuenta las diferencias tanto a nivel genético como ambiental, así como las diferencias asociadas a la práctica asistencial, en función de las características del Sistema Nacional de Salud, creemos de interés la realización de este proyecto en nuestro ámbito sanitario.

MATERIAL Y MÉTODOS

El trabajo se plantea como un estudio observacional, transversal y retrospectivo. Para la obtención de resultados se analizaron datos sociodemográficos, analíticos y clínicos recogidos en la Historia Clínica electrónica (HCE), de pacientes mayores de 18 años, ingresados en el Hospital Miguel Servet (a cargo de los servicios de Medicina Interna, Neumología y UCI) en el periodo comprendido entre el 13 de marzo y el 30 de abril de 2020.

Todos los pacientes de la muestra, en algún momento de ese periodo, presentaron síntomas y signos sugestivos de infección (fiebre o febrícula, disnea, tos, mialgias, diarrea, anosmia y/o ageusia..) y obtuvieron resultados en las pruebas complementarias compatibles con infección por COVID-19 (siendo finalmente confirmada microbiológicamente o no).

Los criterios de inclusión y exclusión establecidos, fueron los siguientes:

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años que consultaron en el Hospital Miguel Servet (HMS) de Zaragoza por sospecha de infección por coronavirus, con clínica, analítica y/o radiología compatible, y fueron ingresados en dicho centro durante el periodo de estudio.

Criterios de exclusión

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes con sospecha de infección por COVID-19 manejados de forma ambulatoria.
- Pacientes ingresados en el HMS sin datos clínicos, radiológicos y/o de laboratorio sugestivos de infección por coronavirus.
- Pacientes con sospecha de infección por COVID-19 hospitalizados en centros distintos de HMS.

Variables estudiadas.

Una vez determinada la muestra definitiva, recogimos las variables a estudio:

Datos demográficos, datos generales de salud, datos de evolución clínica, constantes vitales y parámetros analíticos (bioquímicos, hematológicos y microbiológicos de especial relevancia).

Tabla 1. Variables.

VARIABLES	TIPO
Datos demográficos:	
• Sexo	Nominal
• Edad	Continuo
Datos de salud:	
• Enfermedades previas	Nominal
Constantes vitales (triple recogida. A día +1, +7, +14 desde el ingreso)	
• Temperatura	Continuo
• Saturación de oxígeno	Continuo
Variables de laboratorio (triple recogida. A día +1, +7, +14 desde el ingreso)	
<i>Hematología:</i>	
Hematimetría:	
• Hematocrito	Continuo
• Hemoglobina	
• Recuento de leucocitos	
• Recuento de neutrófilos	
• Recuento de linfocitos	
• Recuento de plaquetas	

Hemostasia:	
• Dímero-D	Continuo
• Fibrinógeno	
• Tiempo de Protrombina (TP)	
• Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa)	
Bioquímica:	
• Creatinina	Continuo
• Filtrado glomerular	
• Ferritina	
• Enzimas hepáticas (GGT, GOT, GPT, FA)	
• IL-6	
• LDH	
• PCR	
• Procalcitonina	
• Troponina I ultrasensible	
Evolución:	
• Neumonía	Dicotómica
• Infección confirmada	Dicotómica
• Ingreso en UCI	Dicotómica
• Exitus	Dicotómica
Datos microbiológicos:	
• Hemocultivos, serologías, otros cultivos. (en caso de que sea necesario y determinante en el curso clínico)	Cualitativa

Hipótesis conceptual:

Existen alteraciones analíticas que pueden ser clave en el curso de la infección por coronavirus. Su determinación, patrón de evolución y seguimiento pueden ser factores pronóstico de gravedad y mortalidad de la infección.

Objetivos

Una vez definida la muestra y las variables a estudio, en base a la hipótesis definida, establecimos un objetivo principal y varios objetivos secundarios como eje conductor del proyecto:

Objetivo principal:

Identificar patrones de alteración analítica (bioquímica, hematológica e inmunológica) en pacientes con sospecha de infección por coronavirus (confirmada o no confirmada microbiológicamente) hospitalizados en un hospital terciario.

Objetivos secundarios:

- Analizar la relación entre las alteraciones analíticas y la gravedad clínica de la infección por SARS-COV-2.
- Analizar el valor pronóstico de las alteraciones analíticas de la infección por SARS-COV-2 en la supervivencia del paciente.
- Analizar si los cambios evolutivos en los parámetros de laboratorio ocurren de forma diferencial en:
 - Pacientes según criterios de gravedad clínica (definida como ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos- UCI).
 - Pacientes según su letalidad (definida como estado vivo/exitus al final del seguimiento).

Todos los datos recogidos serán obtenidos a partir de procedimientos diagnósticos habituales (pues el estudio no supone una transgresión al protocolo de asistencia habitual).

Plan de Análisis

De cara al análisis estadístico, una vez confeccionada una base de datos estructurada, realizamos un análisis estadístico, ayudándonos de Excel para la elaboración de tablas de contingencia y de SPSS Statics.²⁶ para el análisis inferencial.

En primer lugar, obtuvimos los resultados propios de la descripción demográfica básica de la muestra.

Posteriormente, una vez aplicada la prueba de normalidad (K-Smirnov), procedimos al análisis de correlación de los parámetros aplicando un test no paramétrico (U de Mann- Whitney para muestras independientes).

RESULTADOS

Analizados 826 pacientes (seleccionados a partir de las peticiones analíticas con el perfil determinado para pacientes COVID en el laboratorio de rutina del H. Miguel Servet), aplicando los criterios de inclusión y exclusión, obtuvimos una muestra final de 668 pacientes.

Los criterios de exclusión más frecuentes fueron:

- Diagnósticos diferentes a COVID (105 pacientes). Tales como neumonía bacteriana, neumonías secundarias a broncoaspiración o tuberculosis.
- Fecha de ingreso posterior al periodo de estudio (3 pacientes)
- Pacientes no hospitalizados (15 pacientes) u hospitalizados en otros centros (31 pacientes)
- Pacientes menores de 18 años (4 pacientes).

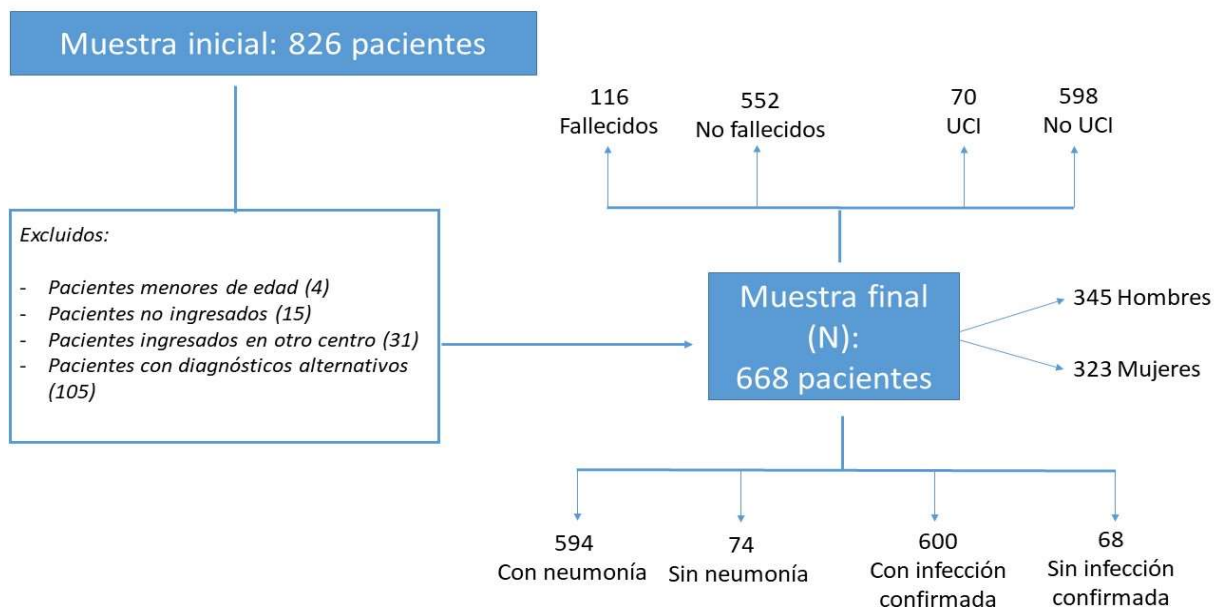


Imagen 1. Distribución muestral

Estadística descriptiva

Tabla 2. Descriptivo demográficos.

	Total	UCI	Fallecidos
Nº total	668	70 (10%)	116 (17%)
Edad	70 (22-99)	68,5 (38-79)	80 (54-96)
Sexo			
- Hombre	345 (52%)	46 (66%)	73 (67%)
- Mujer	323 (48%)	24 (34%)	43 (37%)
Comorbilidades			
- No	133 (16,92%)	10 (14,28%)	7 (6,03%)
- Sí	535 (80,08%)	60 (85,72%)	109 (93,96%)
FRCV¹	437 (65,32%)	50 (71,42%)	95 (81,9%)
- 1	228 (34,13%)	22 (31,43%)	44 37,93%)
- 2	158 (23,65%)	21 (30%)	39 33,62%)
- 3	47 (7,035%)	6 (8,57%)	12 10,34%)
- >3	4 (0,6%)	1 (1,43%)	0
Enfermedades pulmonares²	102 (15,26%)	10 (9,8%)	20 (19,6%)
- EPOC	37 (5,54%)	4 (5,71%)	12 (10,34%)
- ASMA	39 (5,84%)	4 (5,71%)	5 (4,31%)
- SAHS/SAOS	26 (3,89%)	2 (2,86%)	3 (2,59%)
Inmunosupresión	119 (17,79%)	14 (11,7%)	18 (15,12%)
- Inducida (fármacos)	22 (3,29%)	2 (2,86%)	2 (1,72%)
- Cáncer sólido	60 (8,98%)	7 (10%)	2 (1,72%)
- Enfermedad hematólogica	22 (3,29%)	1 (1,43%)	9 (7,76%)
- VIH ³	2 (0,3%)	0	0
- Trasplante de órgano sólido ⁴	13 (1,95%)	4 (5,71%)	5 (4,31%)
Enfermedad renal crónica	59 (8,81%)	1 (1,69%)	20 (33,9%)
Enfermedad hepática	9 (1,34%)	0	2 (1,72 %)
- VHC ⁵	4 (0,6%)	0	1 (0,86%)
- Cirrosis	5 (0,75%)	0	1 (0,86%)

1. Factores de riesgo cardiovascular (entiéndase como tal: hipertensión arterial, dislipemia, diabetes y obesidad). 2. Enfermedades pulmonares. 3. Virus de la inmunodeficiencia humana. 4. Trasplante de órgano sólido. 5. Virus de la hepatitis C.

De los 668 pacientes que constituyeron el total de la muestra, 598 permanecieron ingresados en hospitalización convencional, mientras que 70 (10%) precisaron ingreso en UCI. La mediana de edad fue de 70 años (22-99). La distribución por sexo fue homogénea, con un 52% de hombres y un 48% de mujeres, y hasta en un 80% de los casos, presentaban patología concomitante basal (presentando, un 65% de pacientes, algún factor de riesgo cardiovascular, y casi un 20%, enfermedad pulmonar previa).

Analizando la población ingresada en UCI, su mediana de edad fue 1.5 años inferior a la mediana de la muestra a estudio. La distribución por género fue algo menos homogénea que el total de la muestra, pues un 66% de los pacientes en UCI fueron varones (frente al 52% de varones total).

En cuanto a la patología de base, más de un 85% de los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos tenía comorbilidades, con más de 70% de pacientes con factores de riesgo cardiovascular y un 11.7% inmunodeprimidos.

En el caso de los pacientes fallecidos, la mediana de edad se sitúa en los 80 años (con un mínimo de edad de 54 años y un máximo de 96), es decir, 10 años por encima de la mediana global de la muestra. En cuanto a las comorbilidades asociadas, tan solo 7 de los pacientes fallecidos carecían de patología de base (6%), cerca de un 82% presentaba al menos un factor de riesgo cardiovascular, y más de un 30% de estos pacientes, presentaba enfermedad renal crónica (frente al 8% de pacientes con ERC en el total de la muestra).

Los datos arrojados en cuanto a patología asociada en pacientes fallecidos, debemos interpretarlos en el contexto adecuado, al tratarse de población 10 años superior a la mediana de la población total.

Tabla 3. Descriptivo evolución.

	Total	UCI	No UCI	Fallecidos	Superviventes
SatO2 (al ingreso)¹	668	70 (10,48%)	598 (89,52%)	116 (17,36%)	552 (82,63%)
IR que requiere reservorio	71 (10,63%)	24 (34,18%)	47 (7,86%)	24 (20,69%)	47 (8,51%)
IR que requiere GN	253 (37,87%)	15 (21,43%)	238 (39,8%)	49 (42,24%)	204 (36,95%)
No insuficiencia respiratoria ²	344 (51,5%)	31 (44,28%)	313 (52,34%)	43 (37,07%)	301 (54,52%)
Temperatura (al ingreso)					
<37 °C	374 (55,99%)	34 (48,57%)	340 (56,86%)	63 (45,31%)	311 (56,34%)
37-37.9 °C	204 (30,54%)	23 (32,86%)	181 (30,27%)	36 (31,03%)	168 (30,43%)
>38 °C	90 (13,47%)	13 (18,57%)	77 (12,88%)	17 (14,65%)	73 (13,22%)
Neumonía					
Sí	594 (89%)	70 (100%)	524 (87,62%)	104 (89,65%)	490 (88,77%)
No	74 (11%)	0	74 (12,37%)	12 (10,34%)	62 (11,23%)
Infección confirmada (PCR)					
Sí	600 (89,8%)	69 (98,57%)	531 (88,79%)	108 (93,1%)	492 (89,13%)
No ³	68 (10,18%)	1 (1,43%)	67 (11,2%)	8 (6,9%)	60 (10,86%)
Complicaciones trombóticas					
TEP ⁴	17 (2,54%)	6 (8,57%)	11 (1,84%)	2 (1,72%)	15 (2,31%)
TVP ⁵	4 (0,6%)	4 (5,71%)	0	1 (0,86%)	3 (0,54%)
Complicaciones hemorrágicas⁶	11 (1,65%)	6 (8,57%)	5 (0,84%)	8 (6,9%)	3 (0,54%)

1. Saturación de oxígeno medida por pulsioximetría. 2. Saturación basal >93%. 3. Excluidos pacientes con PCR negativa y test rápido de anticuerpos positivos (no estándar diagnóstico²⁰). 4. Tromboembolismo pulmonar. 5. Trombosis venosa profunda. 6. Complicaciones mayores, con sangrado abundante y/o inestabilización hemodinámica.

Valorando las constantes al ingreso, la mitad de los pacientes no presentaba insuficiencia respiratoria ni necesidad de oxigenoterapia de soporte, pero hasta un 34,18% de los pacientes que terminó ingresando en UCI, precisó a su llegada al hospital, oxigenoterapia a expensas de reservorio.

En cuanto a la temperatura, en todos los subgrupos analizados, la mitad de los pacientes (a pesar de contar con el antecedente de fiebre en domicilio), llegaron afebriles ($<37^{\circ}\text{C}$) a la urgencia.

La presencia de neumonía (infiltrado intersticial y/u opacidades múltiples sugestivas de infección viral) se objetivó en casi un 90% de los pacientes (llegando al 100% en los pacientes en UCI). Al igual que la documentación microbiológica pudo lograrse en un 89,8% (frente a un 10% con PCR negativa, pero alta sospecha de infección, o incluso, test rápido de anticuerpos positivo).

Dentro de las complicaciones observadas durante el ingreso en estos pacientes, hemos prestado especial atención a los eventos hemorrágicos y trombóticos (por la posible asociación teórica de la infección y la coagulopatía y la CID).

Cuando hablamos de complicaciones hemorrágicas (no analizadas porcentualmente por subgrupos por la escasa repercusión numérica a nivel muestral), destacan varios episodios de hemorragia digestiva y 2 de hemoptisis. Como podemos ver en el total, en casi un 50% de los casos, el paciente estaba ingresado en UCI, por lo que dichas complicaciones debemos interpretarlas en su apropiado contexto.

Por el contrario, si analizamos las complicaciones trombóticas vemos como, la mayoría de los pacientes que presentaron TEP durante el ingreso, eran pacientes hospitalizados en planta convencional.

Tabla 3.1. Descriptivo evolución. Complicaciones infecciosas.

	Total	UCI	No UCI	Fallecidos	Superviventes
Complicaciones infecciosas					
IR ¹ secundaria a sobreinfección bacteriana	54 (8,08%)	33 (47,14%)	21 (3,51%)	17 (14,65%)	34 (6,16%)
- Con confirmación microbiológica ¹	37 (5,54%)	29 (41,43%)	8 (1,33%)	11 (9,48%)	26 (4,71%)
- Sin confirmación microbiológica ²	17 (2,54%)	4 (5,71%)	12 (2%)	6 (5,17%)	11 (1,99%)
	3 (0,45%)	0	3 (0,5%)	0	3 (0,54%)
Abscesos partes blandas	26 (3,89%)	20 (28,57%)	6 (1%)	7 (6,03%)	19 (3,44%)
Bacteriemia	19 (2,84%)	7 (10%)	12 (2%)	3 (2,58%)	16 (2,9%)
ITU	4 (0,6%)	3 (4,28%)	1 (0,17%)	4 (3,45%)	0

1. Infección respiratoria. 2. Confirmadas mediante cultivo de esputo, aspirado bronquial (en aquellos pacientes sometidos a intubación orotraqueal) o antigenuria de neumococo en orina positiva. 3. Sospecha clínica de sobreinfección (expectoración purulenta) y/o analítica con datos sugestivos (leucocitosis con recuento previo normal, neutrofilia, aumento de procalcitonina...), sin pruebas microbiológicas concluyentes.
4. Citomegalovirus.

Como podemos ver en la tabla, el mayor impacto de las complicaciones infecciosas estuvo en los pacientes ingresados en UCI, en los que en casi un 50% presentaron sobreinfección a nivel respiratorio y hasta un 28,57%, bacteriemia concomitante con la infección por coronavirus.

En el total de paciente, la complicación más frecuente fue la sobreinfección respiratoria, y en más de la mitad de estos casos (37 de 54), pudo hallarse el organismo responsable.

Llama la atención la presencia de infectados por Citomegalovirus. Aunque representan un pequeño porcentaje del volumen muestral, el acumulo de varios casos debe hacernos reflexionar si la inmunosupresión necesaria para la reactivación de este virus (y su posible origen en la situación de disregulación inmune en el contexto de la respuesta inflamatoria secundaria a la infección por COVID-19).

Análisis estadístico.

En primer lugar, aplicamos Kolmogorov-Smirnov a las principales variables a estudio para conocer la distribución de la muestra. Con un coeficiente de significación superior a 0,05 en todas las variables de interés, comprobamos que ninguna de ellas seguía una distribución normal.

Posteriormente aplicamos U de Mann-Whitney para analizar, si las diferencias numéricas halladas al comparar los eventos de interés (pacientes fallecidos frente a no fallecidos, y pacientes ingresados en cuidados intensivos frente a aquellos en régimen de hospitalización convencional) tenían significación estadística (definida como un valor de p inferior a 0,05 ($p < 0.05$)).

Con dicha prueba pudimos concluir muchas de las variables analizadas tanto en el subanálisis de UCI (Leucocitos, neutrófilos, linfocitos, Dímero D, GOT, GPT, LDH, ferritina, PCR y PCT), como en el realizado con las cifras de vivos y fallecidos de la muestra (*Leucocitos, neutrófilos, linfocitos, plaquetas, Dímero D, TTPa, Creatinina, filtrado glomerular, GOT, LDH, PCR, PCT y Tni*) presentaron significación estadística. Es decir, existe correlación entre las variaciones encontradas y el evento éxitos y el evento UCI respectivamente.

Análisis de impacto sobre la gravedad (definida como necesidad de ingreso en UCI)

Si analizamos pormenorizadamente los resultados del análisis comparativo entre los pacientes en UCI y los que no precisaron ese tipo de medidas, llama la atención que los ingresados en UCI:

Presentaron cifras ligeramente descendidas de hemoglobina (a pesar de que esta diferencia, no cuenta con significación estadística suficiente).

Sus cifras de leucocitos totales fueron superiores, con mayor recuento de neutrófilos y cifras más bajas de linfocitos, variación que coincide con lo arrojado en otras series de pacientes en la literatura.

En cuanto a los parámetros de la hemostasia, destaca un aumento considerable en las cifras de DD y un ligero descenso de fibrinógeno derivados (manteniendo cifras dentro del rango de normalidad).

A nivel bioquímico, los pacientes en UCI presentaron empeoramiento de la función renal, un marcado aumento de las cifras de LDH y ferritina, valores de IL6, tres veces superiores a los presentados por pacientes en hospitalización convencional (diferencia no significativa estadísticamente), valores medios de PCR, dos veces superiores a la muestra control, y un ligero aumento de los niveles de TnI.

Datos representados en la siguiente tabla:

Tabla 4. Análisis UCI vs Hospitalización convencional.

	V.N ¹	U ²	Total	UCI	No UCI	p valor
Hemograma						
Hb ³	(12-16,5)	g/L	13,1 (1,77)	12,55 (2,27)	13,1 (1,78)	0,211
Hcto ⁴	(36-46)	%	38,4 (5,8)	37,35 (6,53)	38,6 (5,9)	0,426
Leucocitos	(3,6-10,5)	10 ³ /μl	6,6 (6,97)	8,3 (4,72)	6,5 (7,2)	0
Neutrófilos	(1,5-7,7)	10 ³ /μl	4,7 (5,04)	7,25 (4,4)	4,5 (5,06)	0
Linfocitos	(1,1-4,5)	10 ³ /μl	1 (2,34)	0,7 (0,4)	1,1 (2,46)	0
Plaquetas	(140-370)	10 ³ /μl	217 (140,9)	229 (129,9)	214 (143,1)	0,507
Hemostasia						
DD ⁵	(0-500)	μg/L	821 (7015,58)	1236 (4781,19)	786 (7201,16)	0
FD ⁶	(2-4)	g/L	6,9 (1,15)	5,4 (2,81)	6,8 (1,16)	0,816
TP ⁷	(9,5-14,3)	seg	12,9 (8,05)	13,1 (2,84)	12,9 (8,47)	0,121
TTPa ⁸	(25-37,9)	seg	30 (5,7)	30,35 (6,5)	30 (5,73)	0,197
Bioquímica						
Cr ⁹	(0,51-1,17)	mg/dl	0,85 (0,85)	1,02 (1,01)	0,83 (0,82)	0,053
FG ¹⁰	(>=90)	ml/min*1,73m ²	83,18 (28,5)	71,68 (28,07)	83,88 (28,62)	0,029
GGT ¹¹	(0-55)	U/L	43 (88,49)	53 (77,27)	41 (89,66)	0,001
GOT ¹²	(0-50)	U/L	32 (38,4)	48 (48,8)	31 (36,5)	0
GPT ¹³	(0-50)	U/L	27 (48,72)	38 (116,08)	26 (32,42)	0
FA ¹⁴	(30-120)	U/L	74 (51,42)	69,5 (46,86)	74 (52,02)	0,336
LDH ¹⁵	(0-248)	U/L	279 (143,03)	480,5 (181,02)	270 (127,11)	0
Ferritina	(15-300)	ng/ml	617 (6109,7)	1579,8 (2071)	600 (6372,04)	0
IL-6 ¹⁶	(0-7)	pg/ml	29,1 (950,92)	78,15 (465,34)	26,77 (990,9)	0,05
PCR ¹⁷	(0-0,5)	mg/dl	7,8 (9,42)	15,24 (12,29)	7,2 (8,66)	0
PCT ¹⁸	(0-0,5)	ng/ml	0,11 (12,25)	0,325 (15,54)	0,1 (11,79)	0
TnI ¹⁹	(0-19,8)	ng/L	8,3 (404,43)	14,1 (51,4)	8,1 (420)	0,002

1. Valores normales de referencia en el laboratorio de nuestro centro. (Unificados para ambos sexos en aquellas variables con distintos valores de normalidad.) 2. Unidades de medida. Todos los datos analíticos expresados como mediana (desviación estándar). 3. Hemoglobina. 4. hematocrito. 5. Dímero D. 6. Fibrinógeno derivado. 7. Tiempo de protombina. 8. Tiempo de tromboplastina parcial activada. 9. Creatinina. 10. Filtrado glomerular. 11. Gamma glutamil transpeptidasa. 12. Aspartato aminotrasferasa. 13. Alanina aminotrasferasa. 14. Fosfatasa alcalina. 15. Láctico deshidrogenasa. 16. Interleuquina 6. 17. Proteína C reactiva. 18. Procalcitonina. 19. Troponina I.

Análisis de impacto sobre la mortalidad (definida como vivo vs exitus)

Del mismo modo, si observamos los datos comparativos entre los pacientes que fallecieron frente a los que no, podemos comprobar, al igual que en el análisis anterior, unos niveles de hemoglobina descendidos (de nuevo, no significativos estadísticamente).

El patrón de elevación de leucocitos y neutrófilos, y descenso de linfocitos se repite, y además, en este caso, asocia una disminución en el recuento total de plaquetas (en los pacientes fallecidos del estudio).

Las alteraciones en la hemostasia muestran igualmente, niveles aumentados de dímero D, en este caso, sin descenso de fibrinógeno.

La función renal se encontró aún más deteriorada en estos pacientes (con cifras de filtrado al 50% de los valores normales).

Frente a la muestra control, los pacientes fallecidos tuvieron niveles de LDH y PCR aumentados, en este caso, con niveles de ferritina sérica muy similares.

Por último, destaca el marcado aumento de Tni, cuarto veces superior al total de la muestra.

Datos representados en la tabla a continuación:

Tabla 5. Análisis Exitus vs vivos.

	V.N ¹	U ²	Total	Fallecidos	Supervivientes	P valor
Hemograma						
Hb ³	(12-16,5)	g/L	13,1 (1,77)	12,4 (2,22)	13,1 (1,73)	0,014
Hcto ⁴	(36-46)	%	38,4 (5,8)	37,2 (6,69)	38,6 (5,8)	0,088
Leucocitos	(3,6-10,5)	10 ³ /μl	6,6 (6,97)	8,35 (7,29)	6,5 (6,86)	0
Neutrófilos	(1,5-7,7)	10 ³ /μl	4,7 (5,04)	7,2 (4,55)	4,45 (5,05)	0
Linfocitos	(1,1-4,5)	10 ³ /μl	1 (2,34)	0,7 (5,45)	1,1 (0,67)	0
Plaquetas	(140-370)	10 ³ /μl	217 (140,9)	182 (97,25)	223 (147,31)	0
Hemostasia						
DD ⁵	(0-500)	μg/L	821 (7015,58)	1379 (4426,68)	734 (7420,4)	0
FD ⁶	(2-4)	g/L	6,9 (1,15)	7 (1,19)	6,9 (1,17)	0,572
TP ⁷	(9,5-14,3)	seg	12,9 (8,05)	13,4 (15,72)	12,9 (4,85)	0,013
TTPa ⁸	(25-37,9)	seg	30 (5,7)	31,25 (8,75)	29,7 (4,84)	0
Bioquímica						
Cr ⁹	(0,51-1,17)	mg/dl	0,85 (0,85)	1,2 (1,27)	0,81 (0,68)	0
FG ¹⁰	(>=90)	ml/min*1,73m ²	83,18 (28,5)	51,05 (28,13)	85,78 (26,35)	0
GGT ¹¹	(0-55)	U/L	43 (88,49)	39,5 (89,7)	43 (88,27)	0,366
GOT ¹²	(0-50)	U/L	32 (38,4)	41 (64,28)	31 (29,41)	0
GPT ¹³	(0-50)	U/L	27 (48,72)	24 (38,65)	28 (50,59)	0,248
FA ¹⁴	(30-120)	U/L	74 (51,42)	80 (69,48)	72 (46,54)	0,006
LDH ¹⁵	(0-248)	U/L	279 (143,03)	392 (195,04)	270 (119,4)	0
Ferritina	(15-300)	ng/ml	617 (6109,7)	766,9 (1444,17)	599,6 (6657,9)	0,006
IL-6 ¹⁶	(0-7)	pg/ml	29,1 (950,92)	65,23 (2243,64)	24,43 (173,07)	0,09
PCR ¹⁷	(0-0,5)	mg/dl	7,8 (9,42)	13,67 (11,32)	6,75 (8,45)	0
PCT ¹⁸	(0-0,5)	ng/ml	0,11 (12,25)	0,3 (28,58)	0,09 (2,13)	0
TnI ¹⁹	(0-19,8)	ng/L	8,3 (404,43)	34,75 (732,46)	7,1 (306,1)	0

1. Valores normales de referencia en el laboratorio de nuestro centro. (Unificados para ambos sexos en aquellas variables con distintos valores de normalidad.) 2. Unidades de medida. Todos los datos analíticos expresados como mediana (desviación estándar). 3. Hemoglobina. 4. hematocrito. 5. Dímero D. 6. Fibrinógeno derivado. 7. Tiempo de protombina. 8. Tiempo de tromboplastina parcial activada. 9. Creatinina. 10. Filtrado glomerular. 11. Gamma glutamil transpeptidasa. 12. Aspartato aminotransferasa. 13. Alanina aminotransferasa. 14. Fosfatasa alcalina. 15. Láctico deshidrogenasa. 16. Interleuquina 6. 17. Proteína C reactiva. 18. Procalcitonina. 19. Troponina I.

DISCUSIÓN

Cada vez contamos con más evidencia acerca del manejo, tanto diagnóstico como terapéutico, de la infección por COVID-19. Conocer el patrón analítico habitual en estos pacientes, y la significación de los cambios en parámetros clave es fundamental para una valoración integral y adecuada.

Para poder dar valor a las alteraciones encontradas debemos comenzar conociendo las particularidades de algunas de ellas (para así, poder interpretar dentro de su contexto, fisiopatológicamente, los resultados encontrados en los análisis realizados).

PCR:

Es una proteína plasmática de síntesis hepática originada en ambiente proinflamatorio. Habitualmente es uno de los reactantes de fase aguda utilizados como marcador de infección en el proceso agudo.

LDH:

Es la enzima responsable de convertir piruvato en lactato en la vía anaerobia del catabolismo de la glucosa. Su secreción aumenta en situaciones de necrosis y daño tisular.

Troponina I:

Es el componente inhibitorio del complejo troponina (fundamental para la contracción cardíaca). El aumento de sus niveles es un marcador muy sensible de daño miocárdico (isquémico o no).

DD:

Producto de degradación de fibrina, se origina a partir de la activación de la coagulación (del proceso de fibrinólisis) y es un marcador de la generación de trombina y plasmina. Sustancia sensible, pero muy poco específica, pues aumenta tanto en situaciones patológicas diversas como en algunas situaciones fisiológicas (embarazo y edad avanzada entre otras).

Plaquetas

Elemento celular implicado en la hemostasia primaria. Cada vez conocemos más acerca de su papel como modular de la respuesta inmune. Su elevación, como reactante de fase aguda, es habitual en procesos infecciosos.

Las diferencias encontradas en los distintos parámetros analizados (ya desglosadas en resultados), y la correlación entre los subgrupos analizados nos induce a pensar que podemos utilizarlos como marcadores predictivos de gravedad, con la repercusión que esto puede tener en la estrategia terapéutica y la posibilidad de mejora de la supervivencia del paciente.

En especial, el recuento de plaquetas y los niveles de troponina I, con diferencias significativas (para el descenso de plaquetas y el ascenso de los valores de TnI) solo en el análisis diferencial de los pacientes fallecidos frente al control, nos debe hacer valorar estas alteraciones como importante indicador de mortalidad para anticiparnos en el abordaje del paciente crítico.

Además de lo referente a las alteraciones analíticas (objetivo principal del estudio), debemos puntualizar algunas de las conclusiones extraídas del análisis descriptivo de la muestra.

El porcentaje de pacientes con complicaciones infecciosas asociadas ingresados en UCI debemos interpretarlo en un contexto adecuado. Son pacientes sobre los que se ejerce una mayor manipulación en la práctica clínica habitual y en los que, independientemente del proceso agudo, la aparición de infecciones nosocomiales y asociadas a dispositivos es siempre un problema añadido.

Del mismo modo ocurre con las complicaciones hemorrágicas. La coagulopatía asociada a sepsis o la coagulación intravascular diseminada, que podría aparecer en estos pacientes, es un hecho. Pero, por ejemplo, en los casos de hemorragia digestiva en pacientes críticos, hay que contemplar que,

de fondo, es probable que haya un origen multifactorial (con la participación, entre otras cosas, de gastropatía secundaria a otras causas y/o presencia de úlceras de estrés).

Asimismo, el hecho de que, en nuestra muestra, el porcentaje de pacientes con tromboembolismo pulmonar en UCI es muy inferior al hallado en pacientes hospitalizados en planta convencional, debemos interpretarlo atendiendo a ciertas particularidades:

- El deterioro respiratorio como síntoma guía en la sospecha de un TEP intrahospitalario (en un paciente inestable y posiblemente intubado) es difícil de interpretar.
- La realización de las pruebas de imagen necesarias para su confirmación diagnóstica es complicada en estos pacientes (por la presencia de insuficiencia renal que impide la utilización de contraste, por la dificultad de su movilización en el contexto de la inestabilidad).

Por todo ello, podemos pensar, o que el TEP en estos pacientes está infradiagnosticado, o que el uso extendido en estas unidades de heparina de bajo peso molecular (HBPM) como mínimo a dosis profilácticas, está disminuyendo realmente la incidencia de estos eventos. Serían necesarios más estudios al respecto para poder plantear esta cuestión en profundidad.

CONCLUSIONES

Cada vez conocemos más alteraciones de laboratorio asociadas a la infección por COVID-19, algunas cuyo valor está ampliamente avalado, y otras, cuyo papel aún está por determinar.

En nuestro estudio corroboramos que el perfil de alteraciones analíticas defendido en la literatura, conocida hasta el momento, es el mismo al encontrado en nuestra población a estudio.

Para finalizar, con el presente trabajo podemos concluir que, en nuestra muestra, existe una correlación estadísticamente significativa entre la mayoría de las variables estudiadas y la gravedad de la infección (descrita como fallecimiento o ingreso en unidades de cuidados intensivos).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kermali M, Khalsa R, Pillai K, Ismail Z, Harky A. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 – A systematic review. *Life Sciences*. 2020; 254:117788.
2. A.E. Gorbalenya, S.C. Baker, R.S. Baric, R.J. de Groot, C. Drosten, A.A. Gulyaeva, et al., Severe Acute Respiratory Syndrome-related Coronavirus: The Species and Its Viruses – A Statement of the Coronavirus Study Group. *bioRxiv*, (2020 Feb 11). 2020.02.07.937862.
3. C. Huang, Y. Wang, X. Li, L. Ren, J. Zhao, Y. Hu, et al., Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China, *Lancet* 395 (10223) (2020). 497–506 Feb 15.
4. *Informe nº 33. Análisis de los casos de COVID-19 notificados a la RENAVE hasta el 10 de mayo en España a 29 de mayo de 2020. Equipo COVID-19. RENAVE. CNE. CNM (ISCIII).*
5. Henry B, de Oliveira M, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2020;0(0). doi: 10.1515/cclm-2020-0369
6. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2020. doi:10.1016/j.cca.2020.03.022.3.
7. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2020. doi:10.1016/j.cca.2020.03.004.

- 8.** 1. Lippi G, Plebani M. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2020;58(7):1063-1069. doi: 10.1515/cclm-2020-0240.
- 9.** Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2020; 1-11. doi: 10.1080/10408363.2020.1770685.
- 10.** Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis T, Politou M et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *American Journal of Hematology*. 2020; doi: 10.1002/ajh.25829
- 11.** Bakhtiari, K., Meijers, J.C.M., de Jonge, E. & Levi, M. (2004) Prospective validation of the International Society of Thrombosis and Haemostasis scoring system for disseminated intravascular coagulation*. *Critical Care Medicine*, 32, 2416–2421.
- 12.** *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2, 1924–1933. Levi, M., Toh, C.H., Thachil, J. & Watson, H.G. (2009) Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *British Journal of Haematology*, 145, 24–33.
- 13.** Xiong M, Liang X, Wei Y. Changes in Blood Coagulation in Patients with Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a Meta-Analysis. *British Journal of Haematology*. 2020; doi: 10.1111/bjh.16725
- 14.** Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(4):844-847. doi: 10.1111/jth.14768
- 15.** Kollias A, Kyriakoulis K, Dimakakos E, Poulakou G, Stergiou G, Syrigos K. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19

- patients: Emerging evidence and call for action. *British Journal of Haematology*. 2020; doi: 10.1111/bjh.16727
- 16.** Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395:1054–62.
 - 17.** Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020. 10.1111/jth.14830.
 - 18.** Minet C, Potton L, Bonadona A, Hamidfar-Roy R, Somohano CA, Lugosi M, et al. Venous thromboembolism in the ICU: main characteristics, diagnosis and thromboprophylaxis. *Crit Care*. 2015;19:287
 - 19.** Bikdeli B, Madhavan M, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020; doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031
 - 20.** World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected: interim guidance. Published January 28, 2020. Accessed January 31, 2020. [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)