

Pruebas de laboratorio y desenlace clínico en pacientes hospitalizados por la COVID-19

Laboratory tests and clinical outcome in hospitalized patients for COVID-19

Jaime Antonio Collins-Camones¹, Fiorella Vanesa Loyola-Salvatierra², Roxana Liliana Gamarra-Lazo³, Celia Joanna Páucar-Miranda⁴, Moisés Gonzalo Cárdenas-Ruiz³, Nikolai Grande-Castro⁵ Juan Carlos Palacios-Calcina⁶, Patricia Nelly Reyes-Payano³, Amanda Beatriz Blanco-Noriega⁷ Gerson Edwin Díaz-Gonzales⁸, Sergio Enrique Alvizuri-Pastor⁹

Collins-Camones JA, Loyola-Salvatierra FV, Gamarra-Lazo RL, Páucar-Miranda CJ, Cárdenas-Ruiz MG, Grande-Castro N, Palacios-Calcina JC, Reyes-Payano PN, Blanco-Noriega AB, Díaz-Gonzales GE, Alvizuri-Pastor SE. Pruebas de laboratorio y desenlace clínico en pacientes hospitalizados por la COVID-19. 2021;34(2): 53-60. <https://doi.org/10.36393/spmi.v34i2.596>

RESUMEN

Objetivo: Identificar los resultados de laboratorio asociados con el riesgo de muerte en pacientes hospitalizados por la COVID-19. Material y métodos: estudio de cohorte retrospectivo de pacientes admitidos por la COVID-19 en el Hospital Nacional EsSalud Guillermo Almenara Irigoyen de Lima, entre el 21 de marzo y el 12 de mayo 2020. Las pruebas de laboratorio incluidas en el estudio fueron las del ingreso al hospital. Se hizo un análisis de Cox para determinar factores asociados con muerte. Resultados: un total de 433 pacientes fueron incluidos: 253 casos (58%) con RT-PCR positivo y 180 casos (42%) con prueba rápida de anticuerpos reactiva. El 55% (240/433) y el 59% (256/433) tuvo leucocitosis y linfopenia relativa ($\leq 10\%$), respectivamente. El 56% (49/87) tuvo dímero-D mayor a dos mg/L. Cifras mayores al normal se presentaron en 39% (152/393) para urea y 19% (77/397) para creatinina, así como en 73% (228/313) para aspartato aminotransferasa y 62% (193/310) para alanina aminotransferasa. De otro lado, 54% (180/336) tuvo proteína C reactiva mayor a 150 mg/L, 42% (108/258) lactato deshidrogenasa mayor a 450 U/L y 57% (52/91) ferritina mayor a mil ng/mL. De forma subsiguiente, leucocitosis (HRa 2,72; IC95%; 1,12-6,60), menos de trescientas mil plaquetas por mm³ (HRa 2,36; IC95%; 1,23-4,52), e incrementos en los valores normales de creatinina (HRa 3,03; IC95%; 1,41-6,48) como de lactato deshidrogenasa por encima de 450 U/L (HRa 2,41; IC95%; 1,29-4,49) se asociaron de forma independiente con muerte. Conclusión: la muerte de los pacientes hospitalizados por la COVID-19 fue asociada de forma independiente con leucocitosis, menos de trescientas mil plaquetas por mm³, creatinina por encima del normal y lactato deshidrogenasa mayor a 450 U/L.

Palabras claves: COVID-19, hemograma, bioquímica sanguínea, mortalidad.

¹ Médico internista e infectólogo. Servicio de Infectología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Nacional EsSalud Guillermo Almenara Irigoyen, Lima, Perú.

² Médica residente de medicina interna. Servicio de Infectología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Nacional EsSalud Guillermo Almenara Irigoyen, Lima, Perú.

³ Médico patólogo clínica. Servicio de Bioquímica, Hospital Nacional EsSalud Guillermo Almenara Irigoyen, Lima, Perú.

⁴ Médica patóloga clínica. Servicio de Microbiología, Hospital Nacional EsSalud Guillermo Almenara Irigoyen, Lima, Perú.

⁵ Médico patólogo clínico. Unidad de Inmuno-diagnóstico Hospital Nacional EsSalud Guillermo Almenara Irigoyen, Lima, Perú.

⁶ Médico patólogo clínico. Laboratorio de Emergencia, Hospital Nacional EsSalud Guillermo Almenara Irigoyen, Lima, Perú.

⁷ Licenciada en Tecnología Médica Servicio de Bioquímica, Hospital Nacional EsSalud Guillermo Almenara Irigoyen, Lima, Perú.

⁸ Médico emergenciólogo. Departamento de Emergencia, Hospital Nacional EsSalud Guillermo Almenara Irigoyen, Lima, Perú.

⁹ Médico patólogo clínico. Departamento de Patología Clínica, Hospital Nacional EsSalud Guillermo Almenara Irigoyen, Lima, Perú.



ABSTRACT

Objective: To identify laboratory results associated with the risk of death in patients hospitalized for COVID-19.

Material and methods: retrospective cohort study of patients admitted for COVID-19 at the Hospital Nacional EsSalud Guillermo Almenara Irigoyen in Lima, between March 21 and May 12, 2020. The laboratory tests included in the study were those of hospital admission. A Cox analysis was done to determine factors associated with death.

Results: a total of 433 patients were included: 253 cases (58%) with positive RT-PCR and 180 cases (42%) with reactive rapid antibody test. And, 55% (240/433) and 59% (256/433) had leukocytosis and relative lymphopenia ($\leq 10\%$), respectively. 56% (49/87) had D-dimer greater than two mg/L. However, higher than normal values were presented in 39% (152/393) for urea and 19% (77/397) for creatinine, as well as 73% (228/313) for aspartate aminotransferase and 62% (193/310) for alanine aminotransferase. On the other hand, 54% (180/336) had C-reactive protein greater than 150 mg/L, 42% (108/258) lactate dehydrogenase greater than 450 U/L and 57% (52/91) ferritin greater than one thousand ng/mL. Subsequently, leukocytosis (HRa 2.72; CI95%; 1.12-6.60), less than three hundred thousand platelets per mm³ (HRa 2.36; CI95%; 1.23-4.52), and increases in normal creatinine values (HRa 3.03; CI95%; 1.41-6.48) as lactate dehydrogenase above 450 U/L (HRa 2.41; CI95%; 1.29-4.49) were independently associated with death.

Conclusion: the death of hospitalized patients by COVID-19 was independently associated with leukocytosis, less than three hundred thousand platelets per mm³, creatinine above normal and lactate dehydrogenase greater than 450 U/L.

Keywords: COVID-19, blood count, blood biochemistry, mortality.

INTRODUCCIÓN

La pandemia de la COVID-19, con varios epicentros, sigue vigente en el mundo. Esta ha acarreado cerca de ciento treinta millones de casos confirmados y alrededor de tres millones de muertos.¹ Las pruebas de laboratorio son una herramienta importante en la evaluación inicial y el seguimiento de pacientes hospitalizados por la COVID-19. Como tal, tempranamente en el curso de la pandemia, las alteraciones en las pruebas de laboratorio fueron caracterizadas.² Adicionalmente, diversos estudios han asociado los resultados de pruebas de laboratorio con la gravedad de la enfermedad. También con el pronóstico o desenlace de los pacientes, aunque en menor número para este caso.³⁻⁶

En el medio actual, hasta donde se conoce, no se ha reportado la asociación de resultados de pruebas de laboratorio con el desenlace de los pacientes. En tal sentido, la presente investigación se propuso determinar cuál fue el perfil de los resultados de las pruebas de laboratorio al ingreso de pacientes hospitalizados por la COVID-19, y la asociación de dichos resultados con el riesgo de muerte de los pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, longitudinal y retrospectivo en todos los pacientes con evidencia etiológica de la COVID-19 admitidos en la emergencia del Hospital Nacional EsSalud Guillermo Almenara Irigoyen, entre el 21 de marzo y el 12 de mayo de 2020.

Para el estudio, se rastrearon los resultados de las siguientes pruebas de diagnóstico: reacción en cadena de polimerasa con transcripción reversa en tiempo real (RT-PCR) y prueba rápida de anticuerpos para el SARS-CoV-2. La primera fue procesada en el Instituto Nacional de Salud. Del mismo modo, se rastrearon los resultados de las siguientes pruebas de laboratorio como parte de la evaluación de los pacientes al ingreso: leucocitos, linfocitos, hemoglobina y plaquetas; tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina, fibrinógeno y dímero-D; glucemia, urea y creatinina; alanina aminotransferasa (ALAT o TGP), aspartato aminotransferasa (ASAT o TGO), fosfatasa alcalina (FA), gamma glutamil transferasa (GGT) y albúmina; lactato deshidrogenasa (LDH), proteína C reactiva, ferritina sérica y troponina I.

De este modo, fueron incluidos los pacientes con pruebas de laboratorio realizadas dentro de las 48 horas del ingreso al hospital, así como aquellos que contaron, por lo menos, con un hemograma. El rastreo de las pruebas de laboratorio fue realizado en una base de datos electrónica donde se reportan las pruebas de laboratorio en el hospital. La base de datos se denomina Sistema de Gestión Hospitalaria. Los detalles del procedimiento seguido por el laboratorio se presentan como apéndice del artículo.

Por otra parte, como desenlace clínico de los pacientes, se consideraron las siguientes categorías: fallecidos versus referidos a otros centros para continuar tratamiento o quienes fueron dados de alta al domicilio. Los datos generales de los pacientes y su desenlace clínico fueron rastreados de la historia clínica electrónica del hospital.

Se empleó estadística descriptiva, ji-cuadrado o prueba exacta de Fisher para proporciones y la prueba de t de Student para medias. Para identificar los factores relacionados con el desenlace de muerte, se hizo un análisis bivariado y multivariado con el modelo de riesgos proporcionales de Cox. El análisis multivariado fue ajustado con las variables clínicas que se asociaron de forma independiente con el desenlace de los pacientes en un estudio clínico previo con la misma población de estudio. Estas variables fueron las siguientes: edad mayor de 60 años, obesidad, hipotiroidismo, enfermedad renal crónica en general y enfermedad renal crónica estadio 5 en hemodiálisis. Para el análisis, se hizo uso del programa estadístico SPSS para Windows en su versión 25.

El estudio fue autorizado por las jefaturas del Departamento de Emergencia (de entonces) y del Departamento de Patología Clínica. Aparte, se revisaron fuentes secundarias para los datos clínicos y la fuente primaria para los datos de laboratorio. En ambos casos, la confidencialidad de los datos de los pacientes fue preservada.

RESULTADOS

De la población de estudio

Entre el período de estudio ingresaron al hospital 533 pacientes con evidencia etiológica de la COVID-19. De estos, 100 fueron excluidos del estudio por no contar con pruebas de laboratorio al ingreso, por lo menos hemograma en las primeras 48 horas. De esta forma, la población de estudio fue conformada por 433 casos. La media de edad de los pacientes fue 61 años, con una desviación estándar de 15 años. Por su parte, las mujeres fueron 123 (28%).

Del diagnóstico

La evidencia etiológica del SARS-CoV-2 en los 433 pacientes del estudio se obtuvo mediante RT-PCR en 253 casos (58%) o prueba rápida de anticuerpos en los 180 casos restantes (42%). Un 10% (26/253) de quienes tuvieron RT-PCR positivo presentó prueba rápida de anticuerpos no reactivas. Los patrones de anticuerpos de las pruebas rápidas en quienes el diagnóstico de la COVID-19 se hizo solo mediante este recurso diagnóstico fueron los siguientes: IgM e IgG en 107 (59,4%); IgM en 24 (13,3%); IgG en 16 (9%); y no se precisó el tipo de anticuerpo en 33 (18,3%).

Análisis de proporciones

Los resultados del análisis de proporciones se presentan en la Tabla 1. Según estos resultados, los pacientes que fallecieron tuvieron al ingreso proporciones significativamente mayores de incrementos en leucocitos, urea, creatinina, fosfatasa alcalina, proteína C reactiva, lactato deshidrogenasa y troponina I en comparación con los pacientes referidos o de alta. De modo similar, los pacientes del primer grupo tuvieron al ingreso proporciones significativamente mayores de linfopenia relativa y de hipoalbuminemia en contraste con los pacientes referidos o de alta. Adicionalmente, aunque fue muy poco frecuente, los pacientes que fallecieron tuvieron al ingreso proporciones significativamente mayores de incremento en los tiempos de protrombina y de tromboplastina activado en relación con los pacientes referidos o de alta.

En los casos de linfocitos, dímero-D, glucemia, proteína C reactiva, lactato deshidrogenasa y ferritina, se consideró un valor aproximado a la media como punto de corte para las categorías de la variable.

Análisis de medias

Los resultados del análisis de medias se presentan en la Tabla 2. Según estos resultados, los pacientes que fallecieron

Tabla 1. Resultados de las pruebas de laboratorio en proporciones según desenlace

Variable	n/total [%]	n/fallecidos (%)	n/referidos o altas (%)	P valor
Leucocitos > 10 000 por mm ³	240 /433 [55]	119/172 (69)	121/261 (46)	0,000
Linfocitos < 20%	368/ 433 [85]	158 / 172 (92)	210/261 (80)	0,001*
Linfocitos < 10%	256 / 433 [59]	126 / 172 (73)	130/261 (50)	0,000
Hemoglobina > 14 g/dL	181/ 432 [42]	65/172 (38)	116 / 260 (45)	0,170
Plaquetas				0,122*
< 150 000 por mm ³	15/ 433 (3,5)	9 / 172 (5,2)	6 / 261 (2,3)	
> 450 000 por mm ³	41 / 433 (9,5)	12 / 172 (6,9)	29 / 261 (11)	
TP > 14 seg	13/ 282 (4,6)	10 / 120 (8,3)	3 / 162 (1,9)	0,018*
TTP > 45 seg	17 /282 (6)	13 / 120 (11)	4 / 162 (2,5)	0,005*
Fibrinógeno > 400 mg/dL	247/281 (88)	108/ 119 (91)	139 / 162 (86)	0,267*
Dímero-D > 2 mg/L	49/ 87 (56)	23/39 (59)	26/48 (54)	0,653
Glucemia > 150 mg/dL	125 / 394 (32)	54 / 159 (34)	71 / 235 (30)	0,433
Urea > 45 mg/dL	152 /393 (39)	80 / 157 (51)	72 /236 (30)	0,000
Creatinina > 1,1 mg/dL	77 / 397 (19)	46 / 160 (29)	31 / 237 (13)	0,000
ASAT o TGO > 40 U/L	228 / 313 (73)	101 / 131 (77)	127 / 182 (70)	0,151
ALAT o TGP > 40 U/L	193 /310 (62)	79 / 128 (62)	114 / 182 (63)	0,870
Fosfatasa alcalina > 129 U/L	165 / 309 (53)	77 / 128 (60)	88 / 181 (49)	0,045
GGT > 73 U/L	214 / 311 (69)	90 / 129 (70)	124 / 182 (68)	0,759
Albúmina < 3,2 g/dL	109 /309 (35)	62 / 127 (49)	47 / 182 (26)	0,000
Proteína C reactiva > 150 mg/L	180 / 336 (54)	88 / 141 (62)	92 / 195 (47)	0,006
LDH o DHL > 450 U/L	108 / 258 (42)	66 / 102 (65)	44 / 156 (28)	0,000
Ferritina > 1000 ng/mL	52 / 91 (57)	26 / 41 (63)	26 / 50 (52)	0,295*
Troponina I > 0,06 ng/mL	13/48 (27)	11 / 20 (55)	2 / 28 (7)	0,000*

*Prueba exacta de Fisher

**Tabla 2.** Resultados de las pruebas de laboratorio en medias según desenlace.

Variable (desviación estándar; n)	total (DE; n)	Fallecidos (DE; n)	Referidos o altas (DE; n)	P valor
Leucocitos x 10 ³ por mm ³	11,7 [5,3; 433]	13,5 (5,6; 172)	10,4 (4,7; 261)	0,000
Linfocitos en proporción	11,4 (7,6; 433)	9,1 (6; 172)	13 (8; 261)	0,000
Hemoglobina, g/dL	13,6 (1,8; 432)	13,4 (1,8; 172)	13,8 (1,8; 260)	0,056
Plaquetas x 10 ³ por mm ³	314 (107; 433)	292 (104; 172)	328 (107; 261)	0,001
Tiempo de protrombina, seg	11,8 (6,8; 282)	12,8 (10,2; 120)	11,1 (1,3; 162)	0,046
Tiempo de tromboplastina, seg	34,2 (12,3; 282)	36,4 (17,6; 120)	32,4 (5,4; 162)	0,006
Fibrinógeno, mg/dL	4,6 (0,4; 281)	4,7 (0,3; 119)	4,6 (0,4; 162)	0,216
Dímero-D, mg/L	2,6 (1,6; 87)	2,8 (1,5; 39)	2,5 (1,7; 48)	0,477
Glucemia, mg/dL	152 (79; 394)	161 (93; 159)	146 (67; 235)	0,053
Urea, mg/dL	53 (47; 393)	64 (59; 157)	45 (35; 236)	0,000
Creatinina, mg/dL	1,4 (2,5; 397)	1,6 (2,6; 160)	1,3 (2,4; 237)	0,175
ASAT o TGO, U/L	69 (52; 313)	78 (64; 131)	62 (41; 182)	0,007
ALAT o TGP, U/L	68 (63; 310)	66 (59; 128)	70 (66; 182)	0,625
Fosfatasa alcalina, U/L	158 (87; 309)	169 (85; 128)	150 (87; 181)	0,063
GGT, U/L	170 (1750; 311)	170 (185; 129)	170 (168; 182)	0,978
Albúmina, g/dL	3,4 (0,4; 309)	3,2 (0,4; 127)	3,5 (0,4; 182)	0,000
Proteína C reactiva, mg/L	173 (106; 336)	192 (106; 141)	159 (104; 195)	0,005
LDH o DHL, U/L	477 (243; 258)	596 (269; 102)	399 (187; 156)	0,000
Ferritina, ng/mL	1149 (598; 91)	1307 (625; 41)	1019 (548; 50)	0,021
Troponina I, ng/mL	0,25 (0,93; 48)	0,54 (1,4; 20)	0,05 (0,1; 28)	0,067

Tabla 3. Análisis bivariado y multivariado según desenlace

Variables	Análisis bivariado HRc [IC95%]	Análisis multivariado ^a HRa [IC95%]
Leucocitos > 10 x 10 ³ por mm ³	1,89 [1,36 - 2,61]***	2,72 [1,12 - 6,60]**
Linfocitos < 10%	1,66 [1,19 - 2,34]**	1,86 [0,88 - 3,91]
Plaquetas < 300 x 10 ³ por mm ³	1,49 [1,10 - 2,03]**	2,36 [1,23 - 4,52]*
Glucemia > 150 mg/dL	1,08 [0,78 - 1,51]	0,55 [0,31 - 0,97]*
Urea > 45 mg/dL	1,61 [1,18 - 2,20]**	1,42 [0,76 - 2,66]
Creatinina > 1,1 mg/dL	1,78 [1,26 - 2,52]**	3,03 [1,41 - 6,48]**
ASAT o TGO > 40 U/L	1,31 [0,87 - 1,98]	0,93 [0,44 - 1,99]
ALAT o TGP > 40 U/L	1,00 [0,69 - 1,43]	1,44 [0,68 - 3,08]
Fosfatasa alcalina > 129 U/L	1,56 [1,09 - 2,23]*	1,59 [0,86 - 2,96]
GGT > 73 U/L	0,99 [0,68 - 1,45]	0,97 [0,47 - 1,96]
Albúmina < 3,2 g/dL	1,57 [1,11 - 2,22]*	0,84 [0,47 - 1,52]
Proteína C reactiva > 150 mg/L	1,55 [1,10 - 2,19]*	1,08 [0,59 - 1,98]
LDH o DHL > 450 U/L	2,74 [1,82 - 4,14]***	2,41 [1,29 - 4,49]**

^aRealizado en 163 casos con datos completos disponibles, eventos: 67, Modelo ajustado por edad mayor a 60 años, obesidad, enfermedad renal crónica en general y enfermedad renal crónica estadio 5 en hemodiálisis, No hubo casos de hipotiroidismo para el ajuste por esta variable.

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001

tuvieron al ingreso un nivel medio significativamente mayor en leucocitos, tiempos de protrombina y de tromboplastina activado, urea, aspartato aminotransferasa, proteína C reactiva, lactato deshidrogenasa y ferritina en comparación con los pacientes referidos o de alta. De modo similar, los pacientes del primer grupo tuvieron al ingreso niveles medios significativamente más bajos de linfopenia relativa y de albúmina en sangre en contraste con los pacientes referidos o de alta.

Análisis de Cox

Los resultados del análisis de Cox se presentan en la Tabla 3. Por su número reducido de casos, ferritina y troponina I no fueron incluidos en el análisis. Tampoco hemoglobina por el resultado del análisis bivariado y por su poca relevancia clínica en relación al riesgo de muerte hasta donde se conoce. El Hazard ratio crudo (HRc) para hemoglobina mayor versus menor a 13 gr/dL fue 1,19 (IC95%; 0,87-1,63; $p=0,268$). Entretanto, los tiempos de protrombina y de tromboplastina activado no formaron parte del modelo final, aun cuando los resultados del análisis bivariado fueron significativos, ya que los casos evaluables para el análisis multivariado se reducirían de 163 a 128 casos. Adicionalmente, porque la inclusión de estas pruebas no produjo mejoras en el modelo. El HRc para tiempo de protrombina mayor versus menor a 14 segundos fue 12,13 (IC95%; 1,11-4,09; $p=0,022$), mientras que el HRc para tiempo de tromboplastina activado mayor versus menor a 45 segundos fue 1,96 (IC95%; 1,09-3,51; $p=0,023$). Según el análisis multivariado presentado, ajustado por edad mayor a 60 años, obesidad, enfermedad renal crónica en general y enfermedad renal crónica estadio 5 en hemodiálisis regular, tanto leucocitosis como un conteo de plaquetas menor a trescientos mil por mm^3 , así como un incremento por encima del normal de creatinina y de lactato deshidrogenasa por encima de 450 U/L, se asociaron de forma independiente con el riesgo de muerte de los pacientes. No hubo casos de hipotiroidismo cuando participaron del análisis multivariado. Por otra parte, en el análisis multivariado, la glucemia mayor a 150 mg/dL se comportó como factor protector.

DISCUSIÓN

El estudio propuesto es el primero a nivel nacional que asocia resultados de pruebas de laboratorio con el riesgo de muerte de pacientes hospitalizados por la COVID-19 en un establecimiento de salud de nivel III-2⁷. En este sentido, la muerte de los pacientes fue asociada de forma independiente con leucocitosis, conteo menor de plaquetas, e incrementos en los valores tanto de creatinina como de lactato deshidrogenasa en sangre.

Las pruebas de laboratorio son una herramienta importante en la evaluación inicial y el seguimiento de pacientes hospitalizados por la COVID-19. La afección sistémica por parte del SARS-CoV-2 produce daño tisular y funcional de diversos órganos. Estos cambios pueden medirse mediante pruebas de laboratorio comunes. Del mismo modo, la

intensidad de la respuesta inflamatoria del organismo puede ser medida a través de este tipo de pruebas, como la proteína C reactiva y la ferritina, aunque también con pruebas menos comunes, por ejemplo, la interleucina-6.

Desde otro punto de vista, la evaluación de las tendencias en las alteraciones de las pruebas de laboratorio es un complemento adecuado para determinar, junto con el cuadro clínico, el pronóstico o desenlace de los pacientes. La frecuencia con la que se deberían realizar las pruebas de laboratorio dependerá de la gravedad de la enfermedad. En general, durante la primera semana de hospitalización de un paciente no crítico se debería contar, por lo menos, con tres perfiles de laboratorio, incluido el del ingreso. En este sentido, cada establecimiento de salud debería definir los perfiles de laboratorio con los que se evaluarán de forma rutinaria a los pacientes hospitalizados, así como también debería establecer un mecanismo de supervisión u organización para que se cumpla de forma homogénea.

Comparar los resultados de las pruebas de laboratorio con el de otras cohortes hospitalarias grandes y similares a la presentada es complicado, puesto que los reportes no son homogéneos. Varían los puntos de corte de normalidad y sobre todo los rangos de las categorías de las variables. No obstante, la alteración más resaltante y constante fue la respuesta de leucocitos. Mientras que la mayoría de los pacientes evaluados tuvo leucocitosis al ingreso, menos de la quinta parte de los pacientes de otras regiones tuvo tal alteración: 6%⁸, 10%⁹ y 12%¹⁰ en China; 13% en Nueva York, EE. UU.¹¹; y 17% en Londres, Reino Unido¹². Una diferencia similar fue observada en los porcentajes de leucopenia. Solo 1,4% (6/433) de los pacientes en la presente cohorte tuvo leucopenia, mientras que en China fue 19%⁹ y 34%⁸; en Nueva York, 16%¹¹; y en Londres, 9%¹². Estas variaciones pueden ser expresión de diferencias regionales, considerando que un estudio local¹³ tuvo hallazgos consistentes con la presente investigación, aunque con una proporción de leucocitosis mayor (55% vs. 62%) y una mediana de linfopenia relativa más profunda (11% vs. 8%). Una hipótesis para explicar estas diferencias regionales puede plantear que la leucocitosis en la admisión de los pacientes es una manifestación tardía de la enfermedad en el medio actual. Sin embargo, no habría sustento para ello, ya que la mediana del tiempo de enfermedad en el estudio local indicado fue de siete días. Esta alteración podría estar relacionada, más bien, con la gravedad de los pacientes cuando fueron admitidos.

En cuanto a resultados de otras pruebas de laboratorio, la presente cohorte fue más afectada en comparación a otras similares. Por ejemplo, se tuvo más casos con lo siguiente: dímero-D mayor a 2,0 mg/L que en Londres¹² (56% vs. 30%); aspartato aminotransferasa mayor a 40 U/L que en China (73% vs. 22%⁸, 28%⁹ y 30%¹⁰, respectivamente) y Nueva York¹¹ (73% vs. 47%); creatinina sérica mayor a 1,1 mg/dl que en Nueva York¹¹ y Londres¹² (33% vs. 15% [$>1,5$ mg/dl] y 26% [$>1,25$ mg/dl], respectivamente); proteína C reactiva mayor a 150 mg/L que en China¹⁰ y



Londres¹² (54% vs. 26% y 52% [>100 mg/L en ambos casos], respectivamente); lactato deshidrogenasa mayor a 450 U/L que en China¹⁰ (42% vs. 25%); ferritina mayor a mil ng/IL que en Londres¹² (57% vs. 41%). En contraste, la media de plaquetas de los pacientes del centro evaluado fue superior al de dos estudios en China (314 mil vs. 168 mil⁸ y 184 mil⁹, respectivamente). De modo similar, el porcentaje de hipoalbuminemia fue menor que en China¹⁰ y Londres¹² (35% vs. 59% y 75% [$<3,5$ gr/dl en ambos casos], respectivamente).

Por otra parte, al interior de la presente cohorte, queda claro, tanto por el análisis de proporciones como de medias, que hay diferencias significativas en los resultados de las pruebas de laboratorio al ingreso entre quienes mueren o sobreviven a la COVID-19, en concordancia con otros estudios.¹²⁻¹⁸ No obstante, la investigación presentada fue aún más lejos. Con base en el análisis de Cox, cuatro pruebas de laboratorio se asociaron de forma independiente con la muerte de los pacientes. En primer lugar, los pacientes con leucocitosis (es decir, un conteo de leucocitos mayor a diez mil por mm^3) presentaron cerca de tres veces más riesgo de morir que los pacientes con un conteo de leucocitos normal o bajo al ingreso, consistente con otros reportes.^{10, 12, 16} En segundo lugar, los pacientes con un conteo de plaquetas por debajo de trescientos mil por mm^3 presentaron dos veces más riesgo de morir que los pacientes con un conteo de plaquetas por encima de dicha cifra, lo que también fue concordante con otros reportes.^{12, 15, 19} En tercer lugar, los pacientes con una creatinina sérica superior al normal presentaron tres veces más riesgo de morir que los pacientes con una creatinina normal al ingreso, en línea con otros reportes.^{20, 21} Al respecto, es importante hacer notar que una quinta parte de los pacientes de la cohorte entera presentaron una creatinina sérica elevada, porción tres veces superior a la del siete por ciento de pacientes de la cohorte con historia de enfermedad renal crónica, incluido los pacientes que estaban en hemodiálisis regular. Esto quiere decir que el exceso puede ser atribuible en gran medida a la COVID-19 como injuria renal. En cuarto lugar, los pacientes con lactato deshidrogenasa mayor a 450 U/L presentaron dos veces más riesgo de morir que los pacientes con un lactato deshidrogenasa por debajo de dicha cifra, consistente también con otros estudios.^{9, 10, 15, 22}

Resulta interesante, aunque no extraño, que el lactato deshidrogenasa se comporte como factor de riesgo independiente de muerte. Su alteración expresa daño tisular difuso o de varios órganos en el contexto de la COVID-19 como enfermedad sistémica. De modo similar, se puede interpretar el hecho de que quienes fallecieron presentaron un nivel medio de aspartato aminotransferasa más alto al ingreso en comparación con aquellos que fueron referidos o dados de alta. En esa misma línea, la injuria renal también adquiere relevancia en el pronóstico de los pacientes afectados.

Por otra parte, resulta interesante que la glucemia mayor a 150 mg/dl al ingreso se comporte como factor protector,

según el análisis multivariado. Al respecto, la prevalencia de diabetes mellitus en la cohorte original de 533 pacientes fue 22% (dato no mostrado), lo cual puede explicar en gran medida el nivel de glucemia al ingreso en la cohorte de la presente investigación.

Otras pruebas de laboratorio han sido reportadas como factores de riesgo independiente de muerte en otros estudios. Tales son los casos de creatina-fosfoquinasa^{9, 17}, hipo-albuminemia¹², proteína C reactiva^{17, 23}, dímero-D^{18, 24}, injuria hepática con colestasis y patrón mixto²⁵, o simplemente un incremento de aspartato aminotransferasa, aunque no sea específica del hígado^{14, 21, 26}, y troponina I.²⁷ En estas investigaciones, la determinación del riesgo fue similar al del presente estudio, con el Hazard ratio ajustado (HRa) como medida del riesgo independiente de muerte.

Merecen una mención especial dos pruebas que podrían formar parte de los análisis de laboratorio en la admisión de los pacientes hospitalizados por la COVID-19. Estas son la hormona estimulante del tiroides (TSH, por sus siglas en inglés) y la procalcitonina. Respecto a la TSH, esta prueba puede ser útil dado el alto porcentaje de tirotoxicosis reportado como problema incidente en el norte de Italia (20%, 58/287)²⁸, lo cual puede ser explicado una vez más por el hecho de la COVID-19 como enfermedad sistémica. Por otra parte, la prueba de procalcitonina es útil para discernir una coinfección bacteriana al ingreso o en el curso de la hospitalización por la COVID-19, y racionalizar el uso de antibacterianos. De hecho, la prueba puede ser positiva ($>0,5$ ng/ml) entre un seis a 17% de pacientes admitidos por la COVID-19 en hospitalización de urgencias.^{8, 10, 11} Junto con esto, se encuentra el hecho de la leucocitosis como presentación en la admisión de la mayoría de los pacientes evaluados, y que esta también se comporta como factor de riesgo independiente de muerte²⁶, por lo que la realización de la prueba estaría justificada en los pacientes con leucocitosis aun si no hubiese manifestación clínica relacionada con la sospecha de coinfección bacteriana. El flujo o toma de las muestras se puede coordinar con el laboratorio para hacer más eficiente el proceso. Por ejemplo, la muestra para procalcitonina puede estar considerada en el perfil de laboratorio inicial y se puede realizar si el laboratorio reporta leucocitosis, para evitar que nuevamente se tome la muestra a los pacientes con todo lo que ello implica en recursos materiales, personal y tiempo.

La limitación principal del estudio fue la falta de uniformidad de las pruebas de laboratorio con la que se contaron en los pacientes. Esto fue reflejo de la naciente organización de la respuesta médica frente a la pandemia de la COVID-19 en los primeros dos meses de la misma. Sin embargo, la falta de uniformidad en la solicitud de las pruebas de laboratorio aún persiste (y debería mejorar), a pesar de que ya están establecidos los perfiles de laboratorio de inicio y de seguimiento. Con esta limitación, el análisis multivariado solo se pudo realizar con menos de la mitad de los casos incluidos en el estudio. No obstante, el tamaño de la población evaluada y los hallazgos son importantes,

los mismos que contribuirán a mejorar el abordaje clínico de los pacientes afectados por la COVID-19.

En conclusión, durante los primeros dos meses de la pandemia de la COVID-19 en el Hospital Almenara, la mayoría de los pacientes en la admisión presentaron leucocitosis, linfopenia relativa marcada, dímero-D mayor a dos mg/L, incrementos de las transaminasas por encima del normal, valores de proteína C reactiva mayores a 150 mg/L y de ferritina mayores a mil ng/ml. Por otra parte, las alteraciones en las pruebas de laboratorio al ingreso de los pacientes revelan, fuera del compromiso pulmonar, una mayor o más amplia injuria hepática, renal y cardíaca, así como una respuesta inflamatoria más intensa entre quienes fallecieron respecto de quienes fueron referidos o dados de alta. Finalmente, en un modelo ajustado por edad, obesidad y enfermedad renal crónica tanto general como en hemodiálisis regular, la muerte de los pacientes hospitalizados por la COVID-19 fue asociada de forma independiente con leucocitosis, menos de trescientas mil plaquetas por mm³, e incrementos en los valores normales de creatinina como de lactato deshidrogenasa por encima de 450 U/L.

Los hallazgos del presente estudio dejan abierta la posibilidad para mejorar la respuesta médica del Hospital Almenara frente a la amenaza de la COVID-19. Esto pasa por un trabajo coordinado dentro del área clínica y de esta con el laboratorio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. [Internet]. [Consulted Apr 2, 2021]. Available from: <https://covid19.who.int/table>
2. Zhang ZL, Hou YL, Li DT, Li FZ. Laboratory findings of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Clin Lab Invest*. 2020 Oct;80(6):441-447. doi: 10.1080/00365513.2020.1768587. Epub 2020 May 23.
3. Velavan TP, Meyer CG. Mild versus severe COVID-19: Laboratory markers. *Int J Infect Dis*. 2020 Jun;95:304-307. doi: 10.1016/j.ijid.2020.04.061. Epub 2020 Apr 25.
4. Henry BM, de Oliveira MHS, 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. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Jun 25;58(7):1021-1028. doi: 10.1515/cclm-2020-0369.
5. Shang W, Dong J, Ren Y, Tian M, Li W, Hu J, Li Y. The value of clinical parameters in predicting the severity of COVID-19. *J Med Virol*. 2020 Oct;92(10):2188-2192. doi: 10.1002/jmv.26031. Epub 2020 Jun 2.
6. Setiati S, Harimurti K, Safitri ED, Ranakusuma RW, Saldi SRF, Azwar MK, et al. Risk factors and laboratory test results associated with severe illness and mortality in COVID-19 patients: A systematic review. *Acta Med Indones*. 2020 Jul;52(3):227-245.
7. Dirección de Redes Integradas de Salud Lima Centro - Minsa. Resolución N° 129-2019-DMG-DIRIS-LC. [Internet]. [Consultado 2 abr, 2021]. URL disponible en: <http://www.essalud.gob.pe/hospital-almenara-de-essalud-obtiene-maxima-categoria-por-su-alta-especialidad-y-capacidad-resolutiva-en-salud/>
8. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CH, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032.
9. Feng Y, Ling Y, Bai T, Xie Y, Huang J, Li J, et al. COVID-19 with Different Severities: A Multicenter Study of Clinical Features. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(11):1380-1388. doi:10.1164/rccm.202002-0445OC
10. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):110-118. doi:10.1016/j.jaci.2020.04.006 (Pend)
11. Goyal P, Choi J, Pinheiro L, Schenck E, Chen R, Jabri A, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med*. 2020;382(24):2372-2374. doi:10.1056/NEJMc2010419
12. Perez-Guzman PN, Daunt A, Mukherjee S, Crook P, Forlano R, Kont MD, et al. Clinical characteristics and predictors of outcomes of hospitalized patients with COVID-19 in a multi-ethnic London NHS Trust: a retrospective cohort study. *Clin Infect Dis*. 2020 Aug 7;ciaa1091. doi: 10.1093/cid/ciaa1091.
13. Mejía F, Medina C, Cornejo E, Morello E, Vásquez S, Alave J, et al. Oxygen saturation as a predictor of mortality in hospitalized adult patients with COVID-19 in a public hospital in Lima, Peru. *PLoS One*. 2020 Dec 28;15(12):e0244171. doi: 10.1371/journal.pone.0244171.
14. Ding ZY, Li GX, Chen L, Shu C, Song J, Wang W, et al. Association of liver abnormalities with in-hospital mortality in patients with COVID-19. *J Hepatol*. 2020 Dec 19;S0168-8278(20)33885-X. doi: 10.1016/j.jhep.2020.12.012. Epub ahead of print.
15. van Halem K, Bruyndonckx R, van der Hilst J, Cox J, Driesen P, Opsomer M, et al. Risk factors for mortality in hospitalized patients with COVID-19 at the start of the pandemic in Belgium: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2020 Nov 27;20(1):897. doi: 10.1186/s12879-020-05605-3. Erratum in: *BMC Infect Dis*. 2020 Dec 14;20(1):956.
16. Xu PP, Tian RH, Luo S, Zu ZY, Fan B, Wang XM, et al. Risk factors for adverse clinical outcomes with COVID-19 in China: a multicenter, retrospective, observational study. *Theranostics*. 2020 May 15;10(14):6372-6383. doi: 10.7150/thno.46833.
17. Giacomelli A, Ridolfo AL, Milazzo L, Oreni L, Bernacchia D, Siano M, et al. 30-day mortality in patients hospitalized with COVID-19 during the first wave of the Italian epidemic: A prospective cohort study. *Pharmacol Res*. 2020 Aug;158:104931. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104931. Epub 2020 May 22.
18. 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 Mar 28;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3. Epub 2020 Mar 11.
19. Liu Y, Sun W, Guo Y, Chen L, Zhang L, Zhao S, et al. Association between platelet parameters and mortality in coronavirus disease 2019: Retrospective cohort study. *Platelets*. 2020 May 18;31(4):490-496. doi: 10.1080/09537104.2020.1754383. Epub 2020 Apr 16.
20. Russo E, Esposito P, Taramasso L, Magnasco L, Saio M, Briano F, et al. Kidney disease and all-cause mortality in patients with COVID-19 hospitalized in Genoa, Northern Italy. *J Nephrol*. 2021 Feb;34(1):173-183. doi: 10.1007/s40620-020-00875-1. Epub 2020 Oct 6.
21. Ioannou GN, Locke E, Green P, Berry K, O'Hare AM, Shah JA, et al. Risk Factors for Hospitalization, Mechanical Ventilation, or Death Among 10 131 US Veterans With SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Netw Open*. 2020 Sep 1;3(9):e2022310. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.22310.
22. Li C, Ye J, Chen Q, Hu W, Wang L, Fan Y, et al. Elevated Lactate Dehydrogenase (LDH) level as an independent risk factor for the severity and mortality of COVID-19. *Aging (Albany NY)*. 2020 Aug 14;12(15):15670-15681. doi: 10.18632/aging.103770. Epub 2020 Aug 14.
23. Zhang JJ, Cao YY, Tan G, Dong X, Wang BC, Lin J, et al. Clinical, radiological, and laboratory characteristics and risk factors for severity and mortality of 289 hospitalized COVID-19 patients. *Allergy*. 2021 Feb;76(2):533-550. doi: 10.1111/all.14496. Epub 2020 Aug 24.
24. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, Zhang Z. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost*. 2020 Jun;18(6):1324-1329. doi: 10.1111/jth.14859.
25. Chu H, Bai T, Chen L, Hu L, Xiao L, Yao L, et al. Multicenter Analysis of Liver Injury Patterns and Mortality in COVID-19. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Oct 20;7:584342. doi: 10.3389/fmed.2020.584342.
26. Chen R, Liang W, Jiang M, Guan W, Zhan C, Wang T, et al. Risk factors



- of fatal outcome in hospitalized subjects with coronavirus disease 2019 From a Nationwide Analysis in China. *Chest*. 2020 Jul;158(1):97-105. doi: 10.1016/j.chest.2020.04.010. Epub 2020 Apr 15.
27. Lombardi CM, Carubelli V, Iorio A, Inciardi RM, Bellasi A, Canale C, et al. Association of troponin levels with mortality in italian patients hospitalized with coronavirus disease 2019: Results of a Multicenter Study. *JAMA Cardiol*. 2020 Nov 1;5(11):1274-1280. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3538.
28. Lania A, Sandri MT, Cellini M, Mirani M, Lavezzi E, Mazziotti G. Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: the THYRCOV study. *Eur J Endocrinol*. 2020 Oct;183(4):381-387. doi: 10.1530/EJE-20-0335.

CORRESPONDENCIA:

Jaime Antonio Collins Camones
collinslp@gmail.com

Fecha de recepción: 12-04-2021.

Fecha de aceptación: 04-06-2021.

Financiamiento: por los autores.

Conflicto de interés: ninguno, según los autores.