

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v24i1.8694

Los marcadores sanguíneos se asocian con gravedad y requerimiento de ventilación mecánica en pacientes hospitalizados por COVID-19

Blood markers are related to severity and requiring of mechanic ventilation in hospitalized patients due to COVID-19.

Alejandro García-Suárez,¹ Luis Enrique López-Vilchis,² Amara Hazel Solorio-Rivera,³
Alicia Rivera-Trujillo,⁴ Jaime Carranza-Madrigal¹

Resumen

OBJETIVO: Determinar la asociación que existe entre marcadores sanguíneos y la gravedad por COVID-19.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio observacional, analítico, de casos y controles, retrospectivo, transversal, efectuado con expedientes de pacientes hospitalizados por COVID-19 con RT-PCR positiva del 1 de enero de 2021 al 31 de diciembre de 2021. Se obtuvo estadística descriptiva y analítica, se usaron medidas de tendencia central y otros métodos, como prueba t de Student para comparar variables numéricas continuas y χ^2 para variables categóricas.

RESULTADOS: De 687 expedientes revisados, la mayoría de los pacientes eran hombres, con media de edad de 56.4 años; todas las variables de marcadores sanguíneos, como alteraciones en los leucocitos, dímero D, proteína C reactiva, ferritina y hemotipo se asociaron con mayor probabilidad de requerimiento de ventilación mecánica invasiva y muerte.

CONCLUSIONES: En pacientes con COVID-19 con RT-PCR positiva con requerimiento de hospitalización para apoyo ventilatorio, las concentraciones alteradas de leucocitos, dímero D, proteína C reactiva y ferritina sérica se asocian contundentemente con un riesgo incrementado de requerir ventilación mecánica invasiva y de muerte.

PALABRAS CLAVE: COVID-19; proteína C reactiva; ferritina; leucocitos; ventilación mecánica invasiva.

Abstract

OBJECTIVE: To determine the association between blood markers and severity due to COVID-19.

MATERIALS AND METHODS: Observational, analytical, case-control, retrospective, cross-sectional study was done with records of hospitalized patients with COVID-19 with positive RT-PCR from January 1st, 2021 to December 31st, 2021. Descriptive and analytical statistics were obtained, measures of central tendency were used and other methods such as Student's t-test to compare continuous numerical variables and χ^2 for categorical variables.

RESULTS: Of 687 files reviewed, most patients were male, with a mean age of 56.4 years; all blood marker variables such as leukocyte alterations, D-dimer, C-reactive protein, ferritin and hemotype were associated with a greater probability of requiring invasive mechanical ventilation and death.

¹ Departamento de Medicina Interna.

² Médico residente de tercer año de Medicina Interna.

³ Médico residente de primer año de Medicina Interna.

⁴ Médica adscrita al Departamento de Hematología.

Hospital General Dr. Miguel Silva, Morelia, Michoacán, México.

Recibido: octubre 2022

Aceptado: diciembre 2022

Correspondencia

Alicia Rivera Trujillo
alitruso@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:

García-Suárez A, López-Vilchis LE, Solorio-Rivera AH, Rivera-Trujillo A, Carranza-Madrigal J. Los marcadores sanguíneos se asocian con gravedad y requerimiento de ventilación mecánica en pacientes hospitalizados por COVID-19. Rev Hematol Mex 2023; 24 (1): 8-14.

CONCLUSIONS: In COVID-19 patients with positive RT-PCR requiring hospitalization for ventilatory support, altered levels of leukocytes, D-dimer, C-reactive protein and serum ferritin are strongly associated with an increased risk of requiring invasive mechanical ventilation and death.

KEYWORDS: COVID-19; C-reactive protein; Ferritin; Leukocytes; Invasive mechanical ventilation.

ANTECEDENTES

La pandemia actual de COVID-19 es causada por el virus SARS-CoV-2 que pertenece a la familia de los coronavirus,¹ virus ARN de sentido positivo que pertenecen a la familia *Coronaviridae* y al orden *Nidovirales*.² El SARS-CoV-2 tiene la capacidad de infectar principalmente a las células epiteliales de las vías respiratorias través del receptor de la enzima convertidora de angiotensina II.³

Entre las alteraciones de laboratorio más comúnmente observadas destacan la linfopenia en más del 90% de los pacientes hospitalizados en algunas series de casos (Goyal y su grupo, 2020);⁴ también se describe elevación de la proteína C reactiva, dímero D, deshidrogenasa láctica, ferritina, transaminasas hepáticas, con disminución de albúmina y plaquetas,⁵ así como alteraciones de los leucocitos, del 20 al 40% de los pacientes con infección por SARS-CoV-2 tiene leucopenia y del 3 al 24% tiene leucocitosis. La linfopenia (conteo de linfocitos menor de 1100 células/ μ L) se observó en el 30 al 75% de los pacientes con COVID-19.⁶ Un índice neutrófilos-linfocitos elevado se ha identificado como marcador de mortalidad intrahospitalaria y enfermedad grave. Los linfocitos reactivos pueden verse en muchas infecciones virales incluyendo COVID-19, pudiendo persistir hasta la segunda semana de la infección.⁷

Las anomalías en la coagulación de pacientes con infección por SARS-CoV-2 se han reportado en un gran número de estudios y esto la distingue de otras coagulopatías asociadas con coagulación intravascular diseminada. Las concentraciones elevadas de dímero D ($> 1000 \text{ ng/mL}$) y tiempos incrementados de protrombina se han visto en pacientes con infección por SARS-CoV-2 en comparación con controles. Los pacientes con enfermedad grave tuvieron concentraciones más altas que los no graves y esto sirvió de marcador pronóstico para identificar a pacientes que requerían una intervención terapéutica temprana.⁸

En general, la mayor parte de los estudios concluye que los grupos sanguíneos del sistema ABO no influyen en el desenlace de pacientes con infección por SARS-CoV-2 y, por tanto, que no están relacionados con la mortalidad. Sin embargo, hay unos pocos estudios que encontraron una relación entre grupos sanguíneos y la evolución de COVID-19 que fueron consistentes en sus resultados, reportando mayor riesgo de desenlaces desfavorables en los grupos sanguíneos no-O comparados con el grupo sanguíneo O.⁹

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, analítico, de casos y controles, retrospectivo, transversal unicéntrico, realizado con expedientes clínicos completos

de pacientes hospitalizados con COVID-19 mayores de 18 años del 1 de enero de 2021 al 31 de diciembre de 2021 en el Hospital General de Morelia Dr. Miguel Silva, Michoacán, México, con medición de RT-PCR positiva para SARS-CoV-2 y captada por el servicio de Epidemiología. No se incluyeron pacientes que no contaran con los resultados de laboratorio de interés para el estudio o que tuvieran expedientes incompletos. El objetivo principal del estudio fue determinar la asociación que existe entre marcadores sanguíneos y la gravedad por COVID-19 en pacientes del Hospital General de Morelia Dr. Miguel Silva. Los objetivos secundarios fueron describir los principales hallazgos de marcadores sanguíneos, como proteína C reactiva, número total de leucocitos, dímero D, grupo sanguíneo, ferritina y su asociación con el desenlace de pacientes ingresados por COVID-19 con RT-PCR; determinar la asociación entre marcadores sanguíneos, como proteína C reactiva, número total de leucocitos, dímero D, grupo sanguíneo, ferritina y el requerimiento de ventilación mecánica invasiva en pacientes ingresados por COVID-19 con RT-PCR y conocer los principales factores implicados, como edad, sexo, marcadores sanguíneos en pacientes ingresados por COVID-19 con RT-PCR.

Variables

Las variables principales de estudio fueron el sexo, grupo sanguíneo, factor Rh, si el paciente se encontraba con ventilación mecánica invasiva, el desenlace, cuenta total de leucocitos, dímero D, PCR y ferritina.

Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión: media, desviación estándar y rango. Para los promedios de variables numéricas se utilizó la prueba de t de Student pareada y no pareada en función de los datos analizados. Para el análisis de las variables

categóricas se utilizó la prueba χ^2 . Para calcular la probabilidad de asociación de las variables hematológicas con la gravedad de COVID-19 se calculó razón de momios con intervalo de compatibilidad del 95%, se consideraron significativos valores de p menores de 0.05. Para establecer asociación entre variables numéricas continuas se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson. Los datos obtenidos se recolocaron en una hoja de recolección de datos y se procesaron en el paquete estadístico SPSS23.

RESULTADOS

Este estudio incluyó 687 expedientes de pacientes con RT-PCR positiva, comprendidos del 1 de enero al 31 de diciembre de 2021, de donde se obtuvieron los datos mostrados en el **Cuadro 1**, que describe por sexo y edad una comparación entre los pacientes que requirieron ventilación mecánica invasiva, observándose predominio de hombres en cada uno de los grupos y, en cuanto a la edad, se observa que, a mayor edad, hubo mayor probabilidad de requerimiento de ventilación mecánica.

El **Cuadro 2** muestra una comparación entre los distintos desenlaces en relación con la edad y el sexo, encontrándose mayormente hombres en cada uno de los grupos, además, donde se observa que a mayor edad existe mayor riesgo de desenlace fatal.

Se compararon los distintos marcadores sanguíneos estudiados en cuanto a gravedad (requerimiento o no de ventilación mecánica invasiva) y desenlaces (altas y muertes).

En la **Figura 1** se observan las concentraciones promedio de leucocitos y de dímero D al ingreso hospitalario, comparadas en cuanto a requerimiento de ventilación mecánica invasiva, pudiendo observarse una clara diferencia con concentraciones más altas en los pacientes que requirieron ventilación mecánica invasiva.

Cuadro 1. Características de la población establecida clasificada por requerimiento de ventilación mecánica invasiva

	Con ventilación mecánica invasiva (n = 242)		Sin ventilación mecánica invasiva (n = 445)		Total (n = 687)	
Sexo	Hombres n = 144	Mujeres n = 98	Hombres n = 260	Mujeres n = 185	Hombres n = 404	Mujeres n = 283
Edad (años)	60.3 ± 13.64		53.9 ± 15.06		56.4 ± 15	

Cuadro 2. Características de la población establecida clasificada por desenlace

	Muerte (n = 269)		Alta (n = 418)		Total (n = 687)	
Sexo	Hombres n = 166	Mujeres n = 103	Hombres n = 238	Mujeres n = 180	Hombres n = 404	Mujeres n = 283
Edad (años)	61.4 ± 14.15		52.8 ± 14.33		56.4 ± 15	

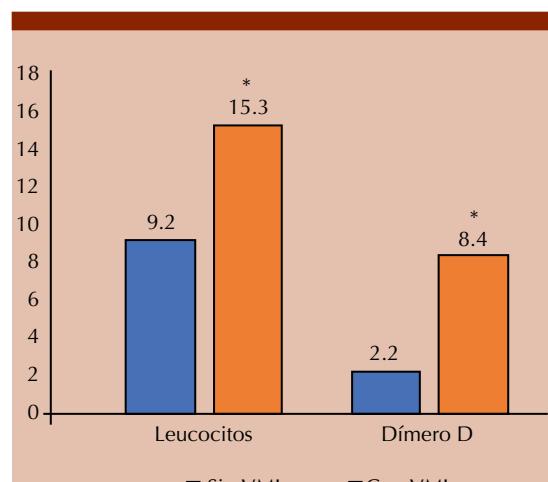


Figura 1. Alteraciones al ingreso hospitalario de leucocitos y dímero D en relación con requerimiento o no de ventilación mecánica invasiva (VMI). Los valores se expresan en las concentraciones plasmáticas promedio; las concentraciones de leucocitos se expresan en $10^3/\text{mL}$ y las de dímero D en $\mu\text{g/mL}$. * $p \leq 0.05$.

En la **Figura 2** se describen los valores promedio de proteína C reactiva y ferritina al ingreso hospitalario en relación con el requerimiento de ventilación mecánica invasiva, que si bien

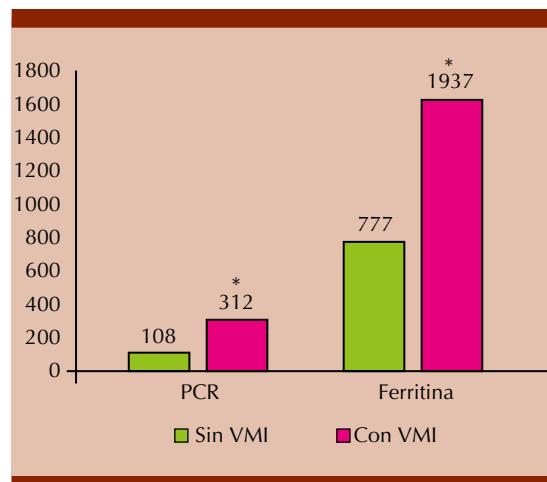


Figura 2. Alteraciones al ingreso hospitalario de proteína C reactiva y ferritina en relación con requerimiento o no de ventilación mecánica invasiva (VMI). Los valores de PCR y ferritina se expresan en cifras promedio de concentraciones plasmáticas.

* $p \leq 0.05$.

se observan concentraciones más altas en los pacientes que requirieron ventilación mecánica invasiva, en ambos grupos, se encuentran en promedio alterados respecto a lo normal (proteína C reactiva $< 18 \text{ mg/L}$ y ferritina $< 200 \text{ }\mu\text{g/L}$).

La **Figura 3** muestra una comparación en cuanto al porcentaje de valores anormales en los distintos marcadores sanguíneos al ingreso hospitalario en razón del requerimiento de ventilación mecánica, observándose en todos los marcadores mayor porcentaje de anormalidad en los pacientes que requirieron ventilación mecánica invasiva, aunque al momento de comparar las concentraciones de ferritina, los resultados fueron muy similares.

La **Figura 4** expresa la razón de momios calculada respecto al riesgo de requerimiento de ventilación mecánica, observándose que en todos los marcadores, mientras más alterados se encuentran, mayor riesgo se observa de requerimiento de ventilación mecánica, esto mayormente observado en las concentraciones de proteína C reactiva y de ferritina.

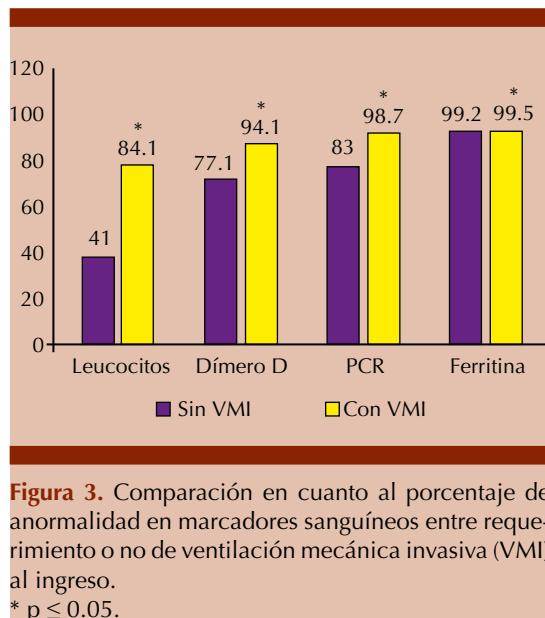
DISCUSIÓN

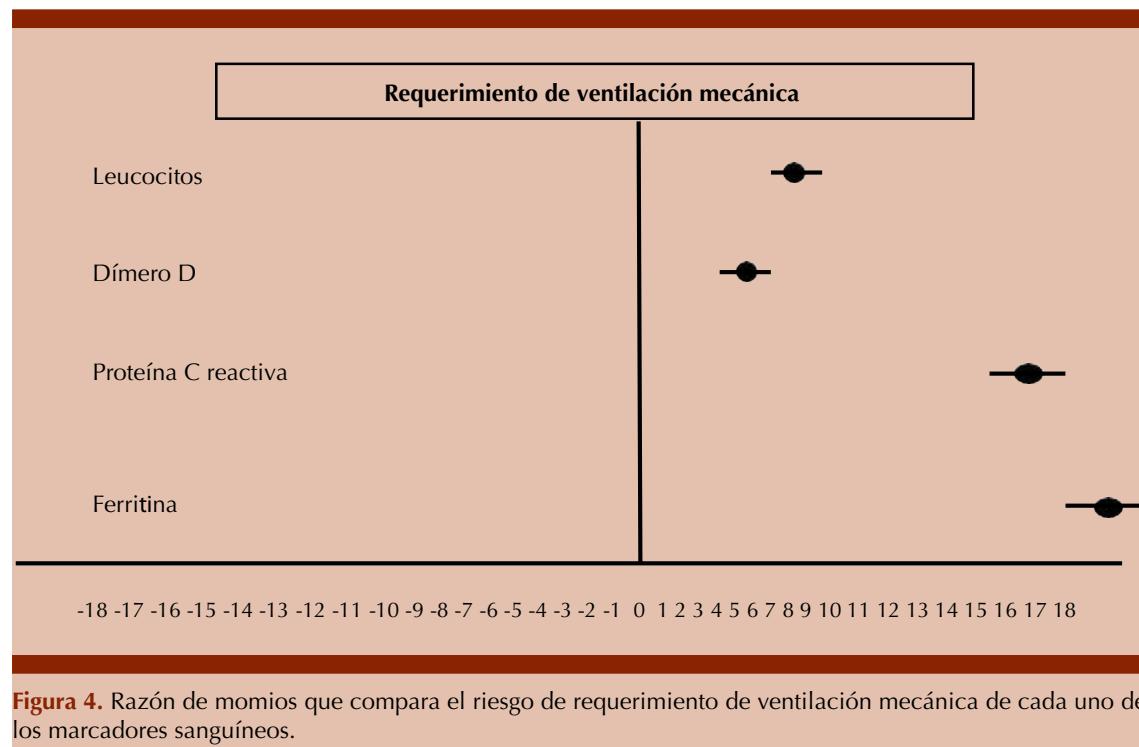
En nuestro estudio se observó que las concentraciones aumentadas en promedio y porcentaje de

anormalidad del número total de leucocitos, de dímero D, de proteína C reactiva y de ferritina sérica se asociaron con mayor mortalidad, mientras que las concentraciones normales de los mismos se vincularon con un egreso hospitalario por mejoría. Específicamente en el número total de leucocitos, lo reportado en algunas series de casos, como la de Qin y su grupo (2020) con una muestra de 452 pacientes, Ruan y colaboradores (2020) con una muestra de 150 pacientes encontraron concentraciones elevadas de leucocitos en hasta un 23.5% de los casos, mientras que en este estudio se encontró hasta un 84% de anormalidades en un grupo de pacientes como los que requirieron ventilación mecánica, mientras que en los pacientes que no requirieron se encontró un 41% de anormalidades; este mayor porcentaje podría explicarse de dos posibles maneras, una es la menor muestra de pacientes respecto a este estudio y la segunda es que al tratarse de un hospital de referencia estatal, en nuestra población de estudio posiblemente se incluyeron pacientes con mayor gravedad que los observados en otras unidades hospitalarias.

Los valores de dímero D elevado se observaron hasta en un 75% y en desenlaces fatales hasta en un 95%, con hallazgos similares de elevación.^{1,7,9}

Las concentraciones de proteína C reactiva se encontraron elevadas en todos los grupos, estos resultados coinciden con los reportados en otras series de casos, como la de Huang y colaboradores (2020) que incluyó 99 pacientes, la de Fan y su grupo (2020) que incluyó 67 pacientes, Liu y su grupo (2020) con 78 pacientes, Qian y colaboradores (2020) de 91 pacientes y Qin y su grupo (2020) de 452 pacientes; en todas ellas se observó elevación significativa de la PCR, reportada incrementada hasta en un 86% de las muestras. La ferritina sérica es otro marcador sérico comúnmente medido en varias series y los hallazgos de este estudio son similares a los reportados por la serie de Ruan y su grupo





(2020) de 150 pacientes, en la que se observó aumento de las concentraciones de ferritina tanto en supervivientes como no supervivientes, como lo encontrado en este trabajo. Otra serie relevante es la de Qin y su grupo (2020) de 452 pacientes en la que se encontraron concentraciones elevadas en pacientes con enfermedad severa y no severa.

Los principales factores implicados observados en este estudio en cuanto a edad y sexo fueron que el sexo masculino resultó el más afectado y es que predominantemente fue el más observado en cada uno de los grupos, hallazgos que coinciden con la revisión de Chen y su grupo (2021) que incluyó 1266 pacientes, en la que el sexo predominante fue el masculino en el caso de los pacientes hospitalizados y complicados, mientras que en los no hospitalizados los resultados fueron similares en ambos sexos; estos hallazgos también se han observado en series

como la realizada por Jin y su grupo (2020) que, además, encontró que de manera independiente a la edad, ser de sexo masculino condicionaba mayor riesgo de peores desenlaces.

En cuanto a los hallazgos relacionados con la edad, en este estudio se observó que los peores desenlaces y mayor gravedad (requerimiento de ventilación mecánica invasiva) se observaron en edades más avanzadas, la media de la edad en este estudio y la observación mencionada anteriormente se correlacionan con otros hallazgos descritos, como en la revisión de Jin y su grupo (2020) donde la media de edad fue de 51.8 años (en este trabajo fue de 56.4 años), y en revisiones como la de Rahman y colaboradores (2020) donde se observa aumento de los casos de muerte en mayores de 70 años y, a mayor edad, se observó mayor riesgo de hospitalización y de ingreso a la unidad de cuidados intensivos.

CONCLUSIONES

En pacientes con COVID-19 con RT-PCR positiva que requirieron hospitalización para apoyo ventilatorio, se observó que las concentraciones alteradas de leucocitos, dímero D, proteína C reactiva y ferritina sérica se asocian contundentemente con un riesgo incrementado de requerir ventilación mecánica invasiva y de muerte.

REFERENCIAS

1. 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; 395 (10223): 597-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
2. Fehr AR, Perlman S. Coronavirus: An overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol* 2015; 1282: 1-23. <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7>.
3. Triggle CR, Bansal D, Ding H, Islam MM, Farag E, Hadi HA, Sultan AA. A comprehensive review of viral characteristics, transmission, pathophysiology, immune response, and management of SARS-CoV-2 and COVID-19 as a basis for controlling the pandemic. *Frontiers Immunol* 2021; 12: 631139. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.631139>.
4. Gennaro FD, Pizzol D, Marotta C, Antunes M, Racalbuto V, Veronese N, et al. Coronavirus diseases (COVID-19) current status and future perspectives: a narrative review. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17 (8): 2690. <https://doi.org/10.3390/ijerph17082690>.
5. Massachusetts General Hospital. 2021 [en línea]. [Fecha de consulta 10 de abril de 2022]. Accesible en: <https://www.massgeneral.org/assets/MGH/pdf/news/coronavirus/aspectos-hemat%C3%B3icos-durante-el-COVID-19.pdf>.
6. Thomas T, Stefanoni D, Dzieciatkowska M, Issaian A, et al. Evidence for structural protein damage and membrane lipid remodeling in red blood cells from COVID-19 patients. *J Proteome Res* 2020; 19 (11): 4455-4469. doi: 10.1021/acs.jproteome.0c00606.
7. Huang I, Pranata R. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care* 2020; 8: 36. doi: 10.1186/s40560-020-00453-4.
8. Price LC, McCabe C, Garfield B, Wort SJ. Thrombosis and COVID-19 pneumonia: the clot thickens! *Eur Respir J* 2020; 56: 2001608. doi: 10.1183/13993003.01608-2020.
9. Latz CA, DeCarlo C, Boitano L, Png M, et al. Blood type and outcomes in patients with COVID-19. *Ann Hematol* 2020; 99: 2113-2118. doi: 10.1007/s00277-020-04169-1.