

## COMPORTAMIENTO DE PARÁMETROS INFLAMATORIOS EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR SARS-COV-2 EN EL PERÍODO 2020-2021

Saúl Villasmil Bastidas<sup>1</sup> , José Uribe Padrón<sup>2</sup> , Miriam Villasmil Bastidas<sup>3</sup> , Luis Duarte<sup>4</sup> ,  
Leonardo Acosta Perez<sup>5</sup> , Blanca Villamizar Aldana<sup>6</sup> , Yacelli Bustamante Siberio<sup>7</sup> .

<sup>1</sup>Profesor Agregado. Licenciado en Bioanálisis. Biología Molecular-Genética. Cátedra de Bioquímica. Departamento de Ciencias Fisiológicas. Escuela de Medicina Luis Razetti. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela. Jefe del Laboratorio Clínico de Investigaciones y Biología Molecular (LICBIOMOL). <sup>2</sup>Médico Cirujano, Profesor instructor de la Cátedra de Bioquímica de la Escuela de Medicina Luis Razetti. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela. <sup>3</sup>Licenciada en Bioanálisis. Jefe del Laboratorio Clínico Miranda y Directora del laboratorio Clínico M.C. San Juan de los Morros. <sup>4</sup>Preparador de la Cátedra de Bioquímica, Escuela Luis Razetti de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela, estudiante del 5to año de la carrera. <sup>5</sup>Médico Cirujano Universidad Central de Venezuela. Director Médico del Centro de atención primaria en Salud Super Lab. Centro Simbio. <sup>6</sup>Médico Cirujano Universidad Autónoma de Guadalajara, Centro clínico de estereotaxia Ceclines. <sup>7</sup>Profesora Asociado. Licenciada en Bioanálisis. Cátedra de Matemática y Bioestadística de la Escuela de Bioanálisis. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela.

Recibido para publicación 3 abril 2023. Aceptado: 30 abril 2023.

### RESUMEN:

La COVID-19 es una enfermedad respiratoria aguda causada por la infección con el virus del síndrome respiratorio agudo coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Algunos parámetros analíticos se han relacionado con la gravedad de la COVID-19 como el aumento de la proteína C reactiva (PCR), del dímero-D, la enzima lactato deshidrogenasa (LDH) y, hematológicamente, la linfopenia y desviación estándar del ancho de distribución de los glóbulos rojos (RDW). Se realizó un estudio retrospectivo de cohorte entre abril de 2020 y diciembre de 2021 donde se incluyeron a pacientes mayores de 18 años con sintomatología o sin ella, con diagnóstico COVID-19 para evaluar cada uno de estos parámetros durante la fase aguda. Los resultados muestran un aumento de todos los valores relacionados al proceso inflamatorio producido por la COVID-19, sin embargo, es interesante observar que algunos parámetros tienden a regresar a la normalidad pasada la fase aguda mientras otros pueden mantenerse elevados posterior a esta fase, incluso tiempo después de superada la fase de convalecencia. Nuestros resultados muestran una elevación y regreso a la normalidad de la LDH, así como un aumento moderado de la PCR, y un aumento en RDW y el Dímero D que se mantiene más allá de la fase aguda. Es importante destacar la necesidad de realizar nuevos estudios que ayuden a determinar los mecanismos moleculares involucrados en el mantenimiento de esta elevación para entender las implicaciones clínicas que podría tener y la posible relación con los efectos a largo plazo de la COVID-19.

**Palabras clave:** Covid-19, Proteína C reactiva, Dímero D, Lactato Deshidrogenasa, ancho de distribución de los glóbulos rojos, SARS-CoV-2.

## BEHAVIOR OF INFLAMMATORY PARAMETERS IN PATIENTS WITH SARS-COV-2 INFECTION IN THE PERIOD 2020-2021

### ABSTRACT

COVID-19 is an acute respiratory disease caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). The increase in C-reactive protein (CRP), D-dimer, lactate dehydrogenase (LDH) enzyme, and hematologically, lymphopenia and standard deviation of red blood cell distribution width (RDW) have been related to the severity of COVID-19 and evolution in this patients. A retrospective cohort study was carried out between April 2020 and December 2021, including patients over 18 years of age diagnosed with COVID-19, with or without symptoms, to evaluate each of these parameters during the acute phase. The results show an increase in all the values related to the inflammatory process produced by COVID-19, however, it is interesting to observe that some parameters tend to return to normal values after the acute phase, while others may remain abnormally high even some time after the convalescence phase is over. Our results show an elevation LDH followed by a return to normal values, a moderate increase in CRP, and an increase in RDW and D-dimer that is sustained beyond the acute phase. It is important to highlight the need to carry out new studies that help determine the molecular mechanisms involved in the maintenance of these increased values in order to understand the clinical implications they could have and the possible relationship with the long-term effects of COVID-19.

**Keywords:** Covid-19, C-reactive protein, D-dimer, lactate dehydrogenase, red blood cell distribution width, SARS-CoV-2.

Solicitar copia a: Saúl Villasmil Bastidas (saul.villasmil@ucv.ve)

## Introducción

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es una enfermedad respiratoria aguda causada por una infección con el virus del síndrome respiratorio agudo coronavirus tipo 2 (SARS-CoV-2). COVID-19 tiene una alta tasa de hospitalización, necesidad de cuidados intensivos y mortalidad. Identificar a los pacientes con mayor riesgo de enfermedad grave es importante para facilitar una intervención temprana y agresiva. En general, COVID-19 es asociado con linfopenia, trombocitopenia ocasional y leucopenia general (1). Las técnicas de diagnóstico por la imagen torácica se han utilizado como herramienta diagnóstica en el servicio de urgencias, ya que pueden revelar características de afectación pulmonar indicativas de COVID-19. Sin embargo, los estudios sobre la utilidad de la radiografía torácica (RXT) para predecir resultados sanitarios son escasos y los estudios pronósticos se han basado principalmente en el uso de la tomografía axial computarizada torácica (TAC) (2).

Los principales parámetros analíticos que se han relacionado con la gravedad de la neumonía COVID-19 y la evolución de los pacientes son el aumento de la proteína C reactiva (PCR), del dímero-D y de la enzima lactato deshidrogenasa (LDH), y hematológicamente la linfopenia y desviación estándar del ancho de distribución de los glóbulos rojos (RDW) (3). Varios biomarcadores de inflamación como expresión de CD64 de neutrófilos, volumen celular medio de neutrófilos y monocitos, fracción de granulocitos inmaduros, índice de neutrófilos delta y ancho de distribución de monocitos (MDW) pueden ser útiles en la identificación de pacientes en riesgo para la sepsis bacteriana secundaria a COVID-19, aunque los datos en este punto de la pandemia faltan (4). El papel significativo de los eritrocitos en la fisiopatología de COVID-19 se ha señalado en unos pocos informes. La desviación estándar del ancho de distribución de los glóbulos rojos (RDW-SD) y el coeficiente de variación del ancho de distribución de glóbulos rojos (RDW-CV) pueden ser un predictor de la gravedad de COVID-19. RDW es una medida numérica de la variabilidad del volumen de eritrocitos circulantes. Un RDW elevado implica un aumento de la tasa de destrucción de glóbulos rojos (GR), eritropoyesis disfuncional o reducción de la vida útil de los glóbulos rojos. Algunas investigaciones confirman que RDW ayuda a predecir el resultado clínico de las enfermedades respiratorias y/o trastornos cardiovasculares, como enfermedad

pulmonar obstructiva crónica (EPOC), embolia pulmonar, neumonía adquirida en la comunidad (NAC), insuficiencia cardíaca (IC) e infarto agudo de miocardio (IAM). También, RDW es un buen índice predictivo de los resultados clínicos y la mortalidad en la hipertensión arterial pulmonar. (5,6).

Varios estudios revelan que las muertes por enfermedad grave por SARS-CoV-2 están asociadas frecuentemente a la presencia de coagulopatías y coagulación intravascular diseminada (CID), y sugieren que un valor elevado del dímero D (DD), superior a 1 ugr/ml, se asocia con mayor mortalidad (7). Los valores de dímero D mayores a 2 ugr/mL se han asociado a valores elevados de Proteína C Reactiva y linfopenia, por lo que se comporta como un predictor precoz de mortalidad en los pacientes que requirieron hospitalización (8).

El Dímero D es una mezcla heterogénea de productos de degradación generados a partir de la digestión de la fibrina por la plasmina. Dado que el Dímero D resulta de la acción secuencial de la trombina, el Factor XIIIa y la plasmina, es un importante biomarcador de activación de la coagulación y la fibrinólisis y su determinación está disponible en los laboratorios (9).

Por su parte, la Lactato Deshidrogenasa es una enzima que forma parte de la glucólisis anaeróbica, produciendo lactato a partir de glucosa. El lactato es importante en la fisiología normal, esta molécula es una fuente de energía, una molécula de señalización y un regulador de pH (10). Esta enzima se expresa en diferentes células humanas, incluidas las células del corazón, hígado, músculo, riñones y pulmones; cuando hay daño de cualquiera de estas células la LDH se eleva en sangre. En pacientes COVID su aumento se ha usado para discriminar, junto con el recuento de linfocitos, el ingreso de los pacientes al área de cuidados intensivos, pues como era de esperarse esta enzima se eleva en este tipo de pacientes (11).

La Proteína C Reactiva (PCR) es un importante marcador de gravedad en COVID-19 y en general un marcador temprano de inflamación; es producida en el hígado y consta de cinco subunidades idénticas dispuestas simétricamente alrededor de un poro central (12). La PCR, se une a constituyentes de fosfolípidos, bien sea, de patógenos y/o de células dañadas o apoptóticas para promover su eliminación (13). La PCR unida al ligando también activa eficientemente la vía clásica del sistema del complemento, un componente importante del sistema de defensa innato del huésped o

anfitrión (14). Hay muchos factores que pueden alterar los niveles iniciales de PCR, incluidos la edad, el sexo, el tabaquismo, el peso, los niveles de lípidos y la presión arterial (15). En pacientes con infección por COVID-19 y particularmente en la fase de enfermedad grave se ha incrementado hasta en un 75%-93% (16).

El objetivo de este trabajo es evaluar los cambios y evolución, en un período de tiempo de 15 días divididos desde el momento que los pacientes acudieron al laboratorio para el diagnóstico (día 1), luego transcurrido 8 días +/- 2 y finalmente a los 15 días +/- 2, de los parámetros inflamatorios: dímero D, ancho de distribución de glóbulos rojos, lactato deshidrogenasa y proteína C reactiva, en los pacientes con COVID-19 atendidos por los autores entre los años 2020 y 2021.

## Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo de cohorte entre abril de 2020 y diciembre de 2021. Se incluyeron a los pacientes mayores de 18 años con sintomatología o sin ella, pero con diagnóstico COVID-19 para evaluar cada parámetro. Un total de 321 pacientes fueron evaluados de los cuales se excluyeron 31 por deceso antes de los tiempos pautados para los estudios, 58 no acudieron nuevamente al laboratorio y 72 fueron descartados por no acudir en los días pautados para la evaluación de laboratorio y 60 no dieron el aval para ser incluidos en el estudio. En total se incluyen 100 pacientes, 52 de sexo masculino y 48 de sexo femenino.

*Diagnóstico y confirmación de la infección por SARS CoV-2:*

El diagnóstico de la infección por SARS CoV-2, debido a la rápida propagación de la pandemia de la COVID-19, se realizó de forma heterogénea. En el diagnóstico se utilizaron pruebas rápidas marca LUNGENE y la PCR-RT fue utilizada para la confirmación en varios casos.

*Parámetros hematológicos de pacientes con infección por COVID-19:*

Para nuestra investigación solo tomamos en cuenta el parámetro relacionado con RDW-SV cuya determinación se realizó utilizando el equipo mindray BC-3000plus debidamente calibrado (multicalibrador) y con el uso de controles para cada parámetro en pro de la veracidad de cada uno de ellos.

*Parámetros de química sanguínea relacionados con inflamación:*

La actividad de la enzima lactato deshidrogenasa (LDH) se realizó por método cinético en el equipo mindray BS 120, al igual que la proteína C reactiva (PCR). Las concentraciones plasmáticas de Dímero D se determinaron mediante inmunoensayo con detección fluorogénica.

## Análisis estadístico

Las variables continuas se resumen con valores mínimos, máximo, media y desviación estándar y en el caso de variables cualitativas las frecuencias absolutas. Para las comparaciones se realizó Anova mixto (medidas repetidas las mediciones de los analitos en los días 1, 8 y 15 respectivamente y el factor género). Los post-hoc se realizaron con ajustes Bonferroni para corregir el error tipo I. El nivel de significancia usado fue  $\alpha=0.05$ . El análisis estadístico se realizó bajo JASP 0.16 (17) y R 4.2.2 (18)

## Resultados

La muestra corresponde a 100 pacientes, 52 hombres y 48 mujeres con edades comprendidas en los hombres entre 21 y 80 años ( $51.6 \pm 18.5$ ) y para las mujeres de 25 a 82 años ( $51.3 \pm 16.7$  años).

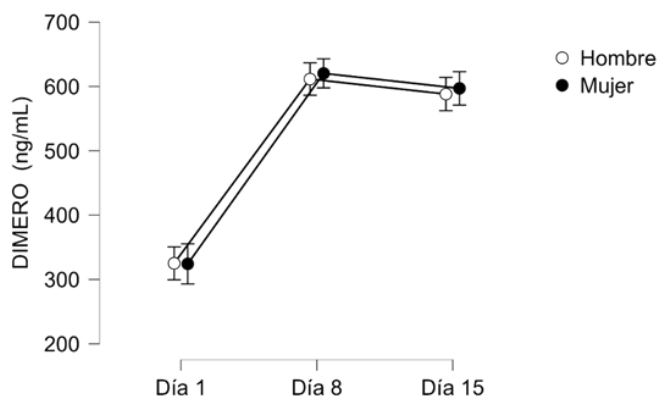
La Tabla N° 1 presenta el resumen de los resultados obtenidos para Dímero D en todos los individuos, categorizados por género. Verificados los supuestos de homocedasticidad y esfericidad, se puede decir que existe un efecto en las mediciones del Dímero D a través del tiempo ( $F(2,196)=308,59, p<0,001$ ). No existe efecto entre la interacción de la edad y las mediciones del Dímero D ( $F(2,196)=0,093, p=0,911$ ), ni de los valores por sexo ( $F(1,98)=0,062, p=0,805$ ).

En el Gráfico N° 1, se puede apreciar que no existen diferencias significativas entre las medias de DD por sexo evaluadas en los diferentes momentos. Sin embargo, al hacer las comparaciones *Post-Hoc* obtenemos que existen diferencias significativas de las medias de DD del Día 1 con respecto a los Días 8 (IC95% Diferencia de Medias -322,683 a -259,766;  $p_{\text{Bonferroni}} < 0.001$ ), y Día 15 (IC95% Diferencia de Medias -299.354 a -236,438;  $p_{\text{Bonferroni}} < 0.001$ ), y no existiendo diferencia significativa entre las medias de DD del Día 8 y Día 15 (IC95% Diferencia de Medias -8,130 a 54,787;  $p_{\text{Bonferroni}} < 0.001$ ),

Tabla 1. Resumen estadístico de los resultados de Dímero D (DD, ng/mL)

	Dímero D								
	Día 1			Día 8			Día 15		
	Hombre	Mujer	Todos	Hombre	Mujer	Todos	Hombre	Mujer	Todos
N	52	48	100	52	48	100	52	48	100
Media	325,1	324,2	324,7	611,5	620,3	615,7	588,1	597,0	592,4
Desviación Típica	116,8	132,1	123,7	158,3	144,6	151,2	118,8	138,0	127,8
Mínimo	125	102	102	289	289	289	362	204	204
Máximo	627	775	775	905	965	965	901	901	901
p de Shapiro-Wilk	0,293	0,007	0,003	0,316	0,771	0,393	0,145	0,59	0,113

Gráfico 1. Intervalo de confianza del 95% y Medias de DD por sexo y según el día de medición (1,8 o 15).



respectivamente. En el caso de las mediciones del Día 8 y 15, en media se encuentran por encima del límite superior de los valores de referencia del DD (VR DD 0.1-500 ng/mL).

En el caso de la LDH, el resumen estadístico se muestra en la Tabla N° 2. Una vez verificados los supuestos de homocedasticidad y esfericidad, se puede decir que existe un efecto en las mediciones de LDH a través del tiempo ( $F(2,196)=135.241$ ,  $p<0.001$ ). No existe efecto entre la interacción de la edad y las mediciones de LDH ( $F(2,196)=0.524$ ,  $p=0.593$ ), ni de los valores por sexo ( $F(1,98)=0.810$ ,  $p=0.370$ ).

En el Gráfico N° 2, se puede apreciar que no existen diferencias significativas entre las medias de LDH por sexo evaluadas en los diferentes momentos. Sin embargo, al hacer las comparaciones *Post-Hoc* obtenemos que existen diferencias significativas de las medias de LDH del Día 8 con respecto a los Día 1 (IC95% Diferencia de Medias 126,175 a 178,550,  $p_{\text{Bonferroni}} < 0.001$ ) y Día 15 (IC95% Diferencia de Medias 130,299 a 182,674,  $p_{\text{Bonferroni}} < 0.001$ ), no existiendo diferencia significativa entre las medias de LDH del

Tabla 2. Resumen estadístico de los resultados de LDH (UI/L)

	LDH								
	Día 1			Día 8			Día 15		
	Hombre	Mujer	Todos	Hombre	Mujer	Todos	Hombre	Mujer	Todos
N	52	48	100	52	48	100	52	48	100
Media	231,4	214,8	223,4	389,8	361,2	376,0	222,2	215,8	219,1
Desviación Típica	114,3	81,1	99,6	157,3	106,4	135,4	111,0	96,8	103,9
Mínimo	89	89	89	189	126	126	86	89	86
Máximo	768	369	768	825	621	825	575	499	575
p de Shapiro-Wilk	< 0,001	0,016	< 0,001	< 0,001	0,693	< 0,001	< 0,001	0,004	< 0,001

Gráfico 2. Intervalo de confianza del 95% y Medias de LDH por sexo y según el día de medición (1,8 o 15)

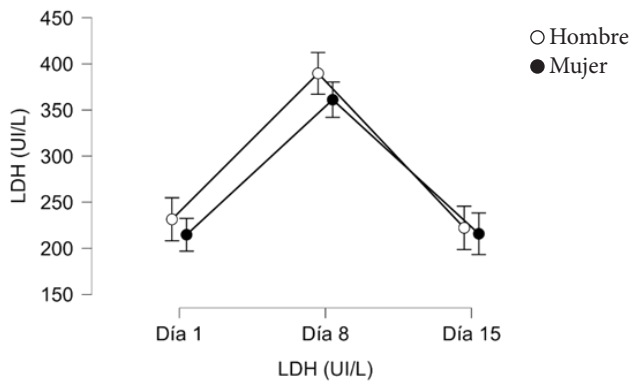
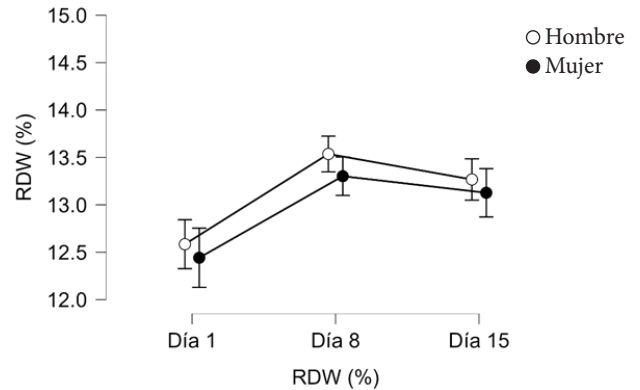


Gráfico 3. Intervalo de confianza del 95% y Medias de RDW por sexo y según el día de medición (1,8 o 15)



Día 1 y Día 15 (IC95% Diferencia de Medias -22,063 a 30,312,  $p_{\text{Bonferroni}}=1.000$ ), respectivamente.

Los resultados del RDW se presentan en la Tabla N° 3. Para el RDW, no se cumple el supuesto de esfericidad (prueba Mauchly  $W=0,817$ ,  $X^2(1)=19,645$ ;  $p<0,001$ ) y se corrige con Greenhouse-Geisser para contrastar en el ANOVA mixto. Se puede decir que existe un efecto en las mediciones de RDW a través del tiempo ( $F(1,69;165,634)=30.932$ ,  $p<0.001$ ). No existe efecto entre la interacción de la edad y las mediciones de RDW ( $F(1,69;165,634)=0,085$ ;  $p=0,874$ ), ni de los valores por sexo ( $F(1;98)=0,860$ ;  $p=0,356$ ).

Al realizar las comparaciones *Post Hoc*, se observa que existen diferencias significativas entre las medias del Día 1 y Día 8 (IC95% Diferencia de Medias -1.196,-0.616,  $p_{\text{Bonferroni}}<0.001$ ) y entre Día 1 y Día 15 (IC95% Diferencia de Medias -0.974,-0.394,  $p_{\text{Bonferroni}}<0.001$ ), pero sin existir diferencias significativas entre las

medias Día 8 y Día 15 (IC95% Diferencia de Medias -0.068,0.512,  $p_{\text{Bonferroni}}=0.198$ ). Estos resultados se muestran en la gráfica N°3.

En el caso de la PCR, el resumen estadístico se muestra en la Tabla N° 4. Dado que no se cumple el supuesto de esfericidad (prueba Mauchly  $W=0,872$ ,  $X^2(1)=13,265$ ,  $p<0,001$ ) y se corrige con Greenhouse-Geisser para contrastar en el ANOVA mixto. Una vez verificados los supuestos de homocedasticidad y esfericidad, se puede decir que existe un efecto en las mediciones de PCR a través del tiempo ( $F(1,773;173,788)=272,368$ ;  $p<0,001$ ). No existe efecto entre la interacción de la edad y las mediciones de PCR ( $F(1,773;173,788)=0,347$ ;  $p=0,682$ ), ni de los valores por sexo ( $F(1;98)=0,011$ ;  $p=0,917$ ).

En el Gráfico 4, se puede apreciar que no existen diferencias significativas entre las medias de PCR por sexo evaluadas en los diferentes momentos.

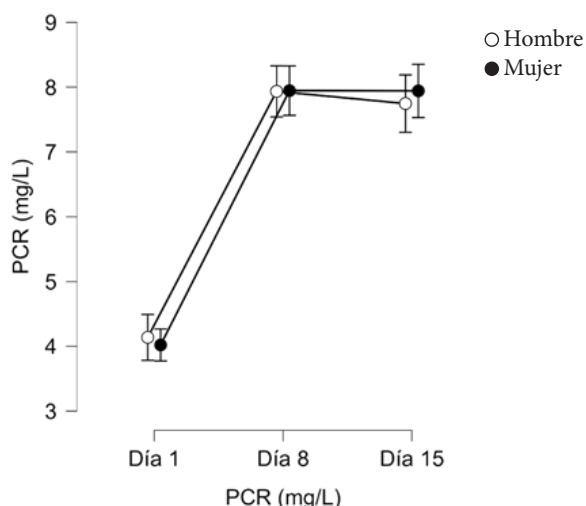
Tabla 3. Resumen estadístico de los resultados de RDW (%)

	RDW (%)								
	Día 1			Día 8			Día 15		
	Hombre	Mujer	Todos	Hombre	Mujer	Todos	Hombre	Mujer	Todos
N	52	48	100	52	48	100	52	48	100
Media	12,585	12,442	12,516	13,537	13,302	13,424	13,267	13,127	13,200
Desviación Típica	0,709	0,596	0,658	1,358	1,230	1,297	1,406	1,360	1,379
Mínimo	11,500	11,500	11,500	11,900	11,900	11,900	11,700	11,800	11,700
Máximo	14,600	14,200	14,600	16,800	17,500	17,500	17,200	17,300	17,300
<i>p</i> de Shapiro-Wilk	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Tabla 4. Resumen estadístico de los resultados de PCR (mg/dL)

	PCR (mg/dL)								
	Día 1			Día 8			Día 15		
	Hombre	Mujer	Todos	Hombre	Mujer	Todos	Hombre	Mujer	Todos
N	52	48	100	52	48	100	52	48	100
Media	4,137	4,020	4,081	7,936	7,947	7,841	7,747	7,943	7,841
Desviación Típica	1,344	1,461	1,395	1,747	1,688	2,173	2,317	2,026	2,173
Mínimo	1,900	1,230	1,230	4,260	4,380	4,260	3,660	4,250	3,660
Máximo	6,780	7,260	7,260	12,300	12,990	12,990	16,340	12,300	16,340
<i>p</i> de Shapiro-Wilk	0,004	0,980	0,973	0,461	0,973	0,138	0,001	0,553	0,008

Gráfico 4. Intervalo de confianza del 95% y Medias de PCR por sexo y según el día de medición (1,8 o 15)



Sin embargo, al hacer las comparaciones *Post-Hoc* obtenemos que existen diferencias significativas de las medias de PCR del Día 1 con respecto a los Día 8 (IC95% Diferencia de Medias -4,318 a -3,407,  $p_{\text{Bonferroni}} < 0.001$ ) y Día 15 (IC95% Diferencia de Medias -4,222 a -3,311,  $p_{\text{Bonferroni}} < 0.001$ ), no existiendo diferencia significativa entre las medias de PCR del Día 8 y Día 15 (IC95% Diferencia de Medias -0,360 a 0,552,  $p_{\text{Bonferroni}} = 1.000$ ).

**Discusión**

La pandemia por el virus del síndrome respiratorio agudo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), agente causal de la COVID-19 (nombre derivado de Coronavirus

Disease, y el año 2019 donde fue reportada por primera vez (1)) sigue siendo considerada una emergencia de salud pública a nivel global, aún a pesar de cumplir 3 años desde la declaración de la misma por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS), y aun cuando el mundo parece haber superado el pico de la misma, siguen reportándose un número importante de casos y muertes relacionadas a la misma (19). Por esto es importante continuar investigando desde todas las áreas posibles para contribuir al conocimiento de esta enfermedad y tener más herramientas al momento de su diagnóstico y terapéutica.

El papel del laboratorio va más allá del simple diagnóstico etiológico, pues, se relaciona con la vigilancia epidemiológica usando las pruebas “in vitro” para evaluar la gravedad de la enfermedad, definir pronóstico, y realizar el seguimiento de los pacientes y evaluar los posibles ajustes terapéuticos necesarios. En una de las primeras revisiones bibliográficas a comienzo de la pandemia, Giuseppe Lippi y Mario Plebani (2020), exponen las características clínicas ya definidas para COVID-19; en esta carta al editor, ellos muestran una tabla de las anomalías más representativas encontradas en el laboratorio clínico relacionadas con la enfermedad (20). Ellos hacen referencia a un estudio publicado por Pan y colaboradores donde reportan las anomalías con mayor frecuencia y muestran valores elevados de Proteína C Reactiva (PCR), Velocidad de Sedimentación Globular (VSG), Lactato Deshidrogenasa (LDH) y Dímero D (21). Adicionalmente, en otras revisiones se observaron aumentos de la alamina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), bilirrubina,

creatinina, procalcitonina, glóbulos blancos y neutrófilos, pero menor recuento linfocitario (20).

En investigaciones anteriores se ha podido dilucidar que hay un aumento de ciertas moléculas relacionadas con procesos inflamatorios y asociados a cascada de coagulación (3, 7, 9, 22), y si bien es cierto que se han asociado a peor pronóstico y, por lo tanto, se han usado como predictores de la evolución de la enfermedad, también se registran elevaciones persistentes, pasada la fase aguda, en el tiempo; incluso con independencia del resultado o evolución clínica de la fase aguda, es decir, lo primeros 14 días (22-25).

En nuestro estudio encontramos que, los pacientes estudiados mostraron una elevación de prácticamente todos los valores inflamatorios estudiados (LDH, PCR, RDW y Dímero D), en especial en la fase aguda, lo cual se relaciona con la fisiopatología de la COVID-19, sin embargo, los valores de LDH regresan a los valores iniciales alrededor del día 14, no así con los valores de PCR, RDW y Dímero D.

El RDW, es una estimación cuantitativa de la heterogeneidad del volumen de los glóbulos rojos, generalmente conocida como anisocitosis y, su aumento depende de la variación del volumen de los glóbulos rojos y/o una reducción en el volumen corpuscular medio (MCV) (26). Nosotros encontramos diferencia estadísticamente significativa sólo entre el día 1 y 8; pero no así, entre el día 8 y 15, sin embargo, se mantuvo elevado y con significancia estadística entre el día 1 y 15. En cuanto a la relación de este valor y la posible relevancia a nivel clínico, Lorente y cols. encontraron que el RDW puede ser utilizado como biomarcador predictor a la mortalidad, debido a que, hallaron que aquellos pacientes que no sobrevivieron presentaban valores de RDW mayores a los sobrevivientes, y adicionalmente establecen un punto de corte en valores mayores a 13% de este parámetro como un factor ligado a mayor mortalidad (27). Si bien es cierto que nuestro estudio no fue diseñado ni tiene como objetivo asociar el comportamiento de RDW a algún desenlace clínico, creemos importante resaltar esta conclusión prevista en la literatura, como aliciente para su posible estudio en investigaciones futuras.

Por su parte, la Lactato Deshidrogenasa (LDH), se comporta de acuerdo con lo esperado y descrito en la literatura, con incremento marcado en la fase aguda, relacionado con su papel como biomarcador de daño celular producto de la inflamación, regresando a la

normalidad pasada esta fase; excepto en casos donde haya enfermedad severa y/o se prolongue el cuadro clínico (3,10,11).

Por su parte, las concentraciones de la Proteína C Reactiva (PCR) observadas se mantienen dentro del rango establecido ( $<8\text{mg/L}$ ) (28), aunque, con un valor bastante cercano al límite ( $4,081\text{ mg/L}$  en día 1, y  $7,481\text{ mg/L}$  en día 8 y día 15), por lo tanto, aunque se observa un aumento desde el momento inicial, los pacientes mantuvieron durante todo el lapso evaluado, en promedio, una concentración dentro de los límites normales a pesar de no regresar a niveles de PCR iniciales o previos a su infección. Se describen en la literatura un ascenso más brusco en las fases iniciales, y sobre todo en pacientes con un cuadro más severo y un descenso durante la fase de convalecencia; asimismo, se describen niveles más o menos constantes y, menos elevados, en aquellos pacientes que no ameritan hospitalización respecto a aquellos que sí (29).

En el caso del Dímero D, se presenta evidencia de una elevación sobre los valores de referencia, es decir, por encima de  $500\text{ ng/mL}$ , observada en el día 8 y que se mantiene a lo largo del período agudo, los primeros 14 días, y más allá del mismo siendo evidenciable en las muestras tomadas en el día 15. Esto se encuentra en la misma línea de lo hallado en otros estudios, que reportan persistencia de elevación del Dímero D, incluso meses después de la infección y con independencia de si se acompañan o no, de elevación de otros parámetros paraclínicos (22-25,29).

Habiéndose encontrado que el Dímero D puede mantenerse persistentemente elevado en un porcentaje nada despreciable de pacientes, incluso alrededor del 25% de los mismos o 1 de cada 4 pacientes (22), cabe preguntarse qué consecuencias o cuales son las causas asociadas a este escenario. Esta interrogante fue planteada por Meisinger y cols. en un estudio sobre 411 individuos, donde encontraron que el grupo de pacientes que presentaba valores elevados de Dímero D era, en promedio, de mayor edad y con mayor historial previo de episodios de trombosis venosa profunda (TVP), lo cual a priori cobra sentido, sin embargo, ellos mismos establecen que hay demasiadas diferencias demográficas entre ambos grupos y, que dichos resultados pueden ser producto de sesgo muestral, por lo que no dilucidan ningún factor específico y de forma contundente como causal de dicha elevación prolongada, aunque postulan a la edad y el historial previo como factores a estudiar en otras investigaciones

diseñadas para esto (24). Ante la interrogante de si la elevación prolongada del Dímero D se relacionaba con alguna consecuencia clínica o paraclínica, no encontraron diferencias en relación a la persistencia de síntomas entre ambos grupos (Dímero D elevado vs Dímero D normal), pero sí encontraron que en aquellos pacientes donde persistía elevación de Dímero D, había más riesgo de encontrar elevación de otros parámetros inflamatorios como, por ejemplo: conteo de leucocitos y concentraciones de PCR (24). Lehmann y cols. por otra parte, estudiaron la posible relación entre esta elevación persistente de Dímero D, y su impacto sobre la función pulmonar, encontrando que, aquellos que presentan esta elevación persistente mostraron, en promedio, menor presión parcial de oxígeno en gases arteriales, así como un mayor gradiente de presión de oxígeno alveolar-arterial (25).

Si bien el objetivo de este trabajo, era únicamente describir el comportamiento de ciertos parámetros de laboratorio en pacientes con COVID-19, no deja de ser importante resaltar no sólo la tendencia evidenciada, sino abrir el compás a futuras investigaciones utilizando un diseño que permita esclarecer su potencial impacto clínico y sus posibles implicaciones respecto a la terapéutica asociada al COVID-19, además de esclarecer los mecanismos moleculares que ayuden a explicar y entender los motivos de la persistencia en la elevación del Dímero D, recomendación además compartida por varios estudios en la literatura(22,24).

En conclusión, existen algunos biomarcadores inflamatorios que permanecen elevados en el tiempo, luego de la fase aguda de la enfermedad, lo que podría demostrar que persiste una inflamación residual activa posiblemente ligada a diferentes eventos posteriores, conocidos como afecciones persistentes al COVID-19 y/o afecciones posteriores al COVID-19; llamado inicialmente en la literatura como COVID-19 prolongado (30).

Sobre este aspecto, aún no hay evidencia contundente, ya que si bien es cierto que los biomarcadores inflamatorios han sido relacionados con un mayor riesgo de COVID-19 prolongado, otros estudios no han logrado probar o establecer dicha conexión de forma contundente (31). Algunos autores apuntan a que dichos resultados mixtos sean debidos a que existen muchas vías fisiopatológicas que confluyen en la patología de la COVID-19, donde además entrarían en juego el perfil individual de cada paciente y como se desarrolló la fase aguda de la enfermedad en cada

uno, por lo que no queda claro qué es lo que detonaría la persistencia en la elevación de biomarcadores y/o la persistencia de síntomas de la COVID-19 característica del COVID-19 prolongado, sabiendo además que en otros cuadros, como las enfermedades autoinmunes, los biomarcadores fluctúan a lo largo del cuadro clínico y de manera individual en cada paciente(31).

Adicionalmente, podemos concluir que es necesario la realización de estudios diseñados para esclarecer los mecanismos moleculares involucrados en la persistencia de alteración de ciertos parámetros inflamatorios y como estos se manifiestan en relación con la evolución clínica variante entre los distintos pacientes afectados por COVID-19, y el papel que pueden jugar en la prevención y tratamiento de COVID-19 prolongado.

### Agradecimientos

Los autores quisieran hacer un agradecimiento especial a los pacientes que accedieron a formar parte de este trabajo. A Liurys Laneska Azuaje Aguilera técnico medio asistente del laboratorio LICBIOMOL por su colaboración y apoyo técnico.

### Declaración de divulgación o conflicto de intereses

Todos los autores declaran no tener ningún conflicto de interés real o potencial, incluidas las relaciones financieras, personales o de otro tipo con otras personas u organizaciones dentro de los 3 años posteriores al inicio del trabajo presentado que podría influir de manera inapropiada en su trabajo.

### Referencias

1. Vieira LMF, Emery E, Andriolo A. COVID-19 - Diagnóstico Laboratorial para Clínicos [Internet]. 2020. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/scielopreprints.411>
2. Foy BH, Carlson JCT, Reinertsen E, Padros I Valls R, Pallares Lopez R, Palanques-Tost E, et al. Association of red blood cell distribution width with mortality risk in hospitalized adults with SARS-CoV-2 infection. JAMA Netw Open [Internet]. 2020;3(9):e2022058. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.22058>
3. Sánchez-Villegas P, Daponte Codina A. Modelos predictivos de la epidemia de COVID-19 en España con curvas de Gompertz. Gac Sanit [Internet]. 2021;35(6):585-589. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gaceta.2020.05.005>



4. Nava-Muñoz Á, Gómez-Peña S, Fuentes-Ferrer ME, Cabeza B, Victoria A, Bustos A. Neumonía COVID-19: relación entre la radiografía de tórax inicial y los datos analíticos. *Radiol (Engl Ed)* [Internet]. 2021;63(6):484-494. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rx.2021.06.001>
5. Seyhan EC, Özgül MA, Tutar N, Ömür I, Uysal A, Altin S. Red blood cell distribution and survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *COPD* [Internet]. 2013;10(4):416-424. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3109/15412555.2012.758697>
6. Pouladzadeh M, Safdarian M, Choghakabodi PM, Amini F, Sokooti A. Validation of red cell distribution width as a COVID-19 severity screening tool. *Future Sci OA* [Internet]. 2021;7(7):FSO712. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2144/fsoa-2020-0199>
7. Moreno G, Carbonell R, Bodí M, Rodríguez A. Revisión sistemática sobre la utilidad pronóstica del dímero-D, coagulación intravascular diseminada y tratamiento anticoagulante en pacientes graves con COVID-19. *Med Intensiva (Engl Ed)* [Internet]. 2021;45(1):42-55. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2020.06.006>
8. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2020;18(4):844-847. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14768>
9. Riley RS, Gilbert AR, Dalton JB, Pai S, McPherson RA. Widely used types and clinical applications of D-dimer assay. *Lab Med* [Internet]. 2016;47(2):90-102. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/labmed/lmw001>
10. Gupta GS. The lactate and the lactate dehydrogenase in inflammatory diseases and major risk factors in COVID-19 patients. *Inflammation* [Internet]. 2022;45(6):2091-2123. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10753-022-01680-7>
11. Frater JL, Zini G, d'Onofrio G, Rogers HJ. COVID-19 and the clinical hematology laboratory. *Int J Lab Hematol* [Internet]. 2020;42 Suppl 1(S1):11-18. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/ijlh.13229>
12. Wang G, Wu C, Zhang Q, Wu F, Yu B, Lv J, et al. C-reactive protein level may predict the risk of COVID-19 aggravation. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2020;7(5):ofaa153. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofaa153>
13. Fernández P, Alberto G. ¿Es la comorbilidad cardiovascular la causante de la elevación de la proteína C reactiva en pacientes positivos a la COVID-19? *Acta méd centro* [Internet]. 2020 [citado el 6 de febrero de 2023];14(3):304-312. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2709-79272020000300304](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2709-79272020000300304)
14. Sierra R, Rello J, Bailén MA, Benítez E, Gordillo A, León C, et al. C-reactive protein used as an early indicator of infection in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med* [Internet]. 2004;30(11):2038-2045. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-004-2434-y>
15. Ali N. Elevated level of C-reactive protein may be an early marker to predict risk for severity of COVID-19. *J Med Virol* [Internet]. 2020;92(11):2409-2411. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.26097>
16. Henry BM, Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in children with novel coronavirus disease 2019. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2020;58(7):1135-1138. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1515/cclm-2020-0272>
17. JASP Team (2021). JASP (Version 0.16) [Computer software]
18. R Core Team (2022). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.
19. Declaración acerca de la decimocuarta reunión del Comité de Emergencias del Reglamento Sanitario Internacional (2005) sobre la pandemia de enfermedad por coronavirus (COVID-19) [Internet]. Who.int. [citado el 6 de febrero de 2023]. Disponible en: [https://www.who.int/es/news/item/30-01-2023-statement-on-the-fourteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/es/news/item/30-01-2023-statement-on-the-fourteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic)
20. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2020;58(7):1131-1134. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1515/cclm-2020-019821>
21. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, et al. Time course of lung changes at chest CT during recovery from Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Radiology* [Internet]. 2020;295(3):715-721. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2020200370>
22. Townsend L, Fogarty H, Dyer A, Martin-Loeches I, Bannan C, Nadarajan P, et al. Prolonged elevation of D-dimer levels in convalescent COVID-19 patients is independent of the acute phase response. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2021;19(4):1064-1070. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jth.15267>
23. de la Región de Murcia C de S. Banco de Preguntas Preevid: Elevación persistente del dímero D tras infección por SARS-CoV-2 [Internet]. MurciaSalud.es. [citado el 6 de febrero de 2023]. Disponible en: <http://www.murciasalud.es/preevid/24245>
24. Meisinger C, Kirchberger I, Warm TD, Hyhlik-Dürer A, Gofslau Y, Linseisen J. Elevated plasma D-dimer concentrations in adults after an outpatient-treated COVID-19 infection. *Viruses* [Internet]. 2022;14(11). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/v14112441>
25. Lehmann A, Prosch H, Zehetmayer S, Gysan MR, Bernitzky D, Vonbank K, et al. Impact of persistent D-dimer elevation following recovery from COVID-19. *PLoS One* [Internet].

- 2021;16(10):e0258351. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0258351>
26. Patel HH, Patel HR, Higgins JM. Modulation of red blood cell population dynamics is a fundamental homeostatic response to disease: Modulation of red blood cell population dynamics. *Am J Hematol* [Internet]. 2015;90(5):422-428. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.23982>
27. Lorente L, Martín MM, Argueso M, Solé-Violán J, Perez A, Marcos Y Ramos JA, et al. Association between red blood cell distribution width and mortality of COVID-19 patients. *Anaesth Crit Care Pain Med* [Internet]. 2021;40(1):100777. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.accpm.2020.10.013>
28. McIntosh K. COVID-19: Clinical features [Internet]. UpToDate. 2022 [citado el 2 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-clinical-features>
29. Velavan TP, Kuk S, Linh LTK, Lamsfus Calle C, Lalremruata A, Pallerla SR, et al. Longitudinal monitoring of laboratory markers characterizes hospitalized and ambulatory COVID-19 patients. *Sci Rep* [Internet]. 2021;11(1):14471. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-93950-x>
30. CDC. Afecciones persistentes al COVID-19 y afecciones posteriores al COVID-19 [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2022 [citado el 6 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.htm>
31. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)* [Internet]. 2021;53(10):737-754. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/23744235.2021.1924397>