

ORIGINAL

Recibido: 14/6/2022
 Aceptado: 21/4/2023
 Publicado: 22/5/2023

e202305039

ei-e12

*Laboratory markers evolution
 in patients with persistent
 detection of SARS-CoV-2*

Los autores declaran
 que no existe ningún
 conflicto de intereses

CORRESPONDENCIA

José María López-Pintor Huertas
 Servicio de Microbiología,
 Hospital General La Mancha Centro,
 Av. Constitución, 3. CP 13600,
 Alcázar de San Juan (Ciudad Real), España.
 jmph@hotmail.com

CITA SUGERIDA

López-Pintor JM, Herráez Carrera O,
 Sánchez-López J, Gaitán Pitera J,
 Huertas Vaquero M, Tejera-Muñoz A,
 Arias-Arias A, Asencio Egea MA.
 Evolución de marcadores de laboratorio
 en pacientes con detección persistente
 de SARS-CoV-2. 2023; 97: 22 de mayo
 e202305039.

Evolución de marcadores de laboratorio en pacientes con detección persistente de SARS-CoV-2

AUTORES

José María López-Pintor (1) [ORCID: 0000-0002-8999-4878]
 Óscar Herráez Carrera (2) [ORCID: 0000-0002-9865-1359]
 Javier Sánchez-López (1) [ORCID: 0000-0002-2631-4492]
 Jorge Gaitán Pitera (1) [ORCID: 0000-0003-1866-9258]
 María Huertas Vaquero (1) [ORCID: 0000-0002-3994-3925]
 Antonio Tejera-Muñoz (3) [ORCID: 0000-0002-7954-5753]
 Ángel Arias-Arias (3) [ORCID: 0000-0003-1006-0958]
 María Ángeles Asencio Egea (1) [ORCID: 0000-0002-8285-6819]

FILIACIONES

(1) Servicio de Microbiología, Hospital General La Mancha Centro, Alcázar de San Juan (Ciudad Real), España.
 (2) Servicio de Análisis Clínicos, Hospital General La Mancha Centro, Alcázar de San Juan (Ciudad Real), España.
 (3) Unidad de Investigación, Formación y Desarrollo (IDF), Hospital General La Mancha Centro, Madrid, España.

CONTRIBUCIONES DE AUTORÍA

CONCEPCIÓN Y DISEÑO DEL TRABAJO
 JM López-Pintor
 O Herráez Carrera
 A Tejera-Muñoz
 A Arias-Arias
 MA Asencio Egea

ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS DATOS
 JM López-Pintor
 J Sánchez-López
 J Gaitán Pitera
 M Huertas Vaquero
 A Tejera-Muñoz
 A Arias-Arias
 MA Asencio Egea

ELABORACIÓN DEL CONTENIDO
 JM López-Pintor
 A Tejera-Muñoz
 A Arias-Arias
 MA Asencio Egea

REVISIÓN DEL CONTENIDO
 JM López-Pintor
 O Herráez Carrera
 J Sánchez-López
 J Gaitán Pitera
 M Huertas Vaquero
 A Tejera-Muñoz
 A Arias-Arias
 MA Asencio Egea

APROBACIÓN DE LA VERSIÓN A PUBLICAR
 JM López-Pintor
 O Herráez Carrera
 J Sánchez-López
 J Gaitán Pitera
 M Huertas Vaquero
 A Tejera-Muñoz
 A Arias-Arias
 MA Asencio Egea

RESUMEN

FUNDAMENTOS // El estudio de la evolución de algunos biomarcadores en pacientes con detección persistente de SARS-CoV-2 permitiría determinar el perfil de las patologías que podrían padecer. El objetivo de este estudio fue describir la evolución de distintos marcadores de laboratorio en pacientes con detección persistente de SARS-CoV-2 y estudiar los cambios en la proporción de pacientes con valores considerados como normales.

MÉTODOS // Los pacientes se dividieron en dos grupos: el grupo control (G0) incluyó pacientes con una prueba de detección de infección activa positiva para SARS-CoV-2 seguida de dos negativas, mientras que el grupo problema (G1) incluyó pacientes con al menos tres pruebas positivas consecutivas. El tiempo entre muestras consecutivas fue de cinco a veinte días, y se incluyeron solamente pacientes con serología negativa. Se recogieron datos demográficos, comorbilidades, sintomatología, radiología y hospitalización, así como los datos de las analíticas y las gasometrías. La comparación entre los grupos de estudio se realizó mediante el test t-student y U Mann-Whitney para variables cuantitativas, y el test de χ^2 para variables cualitativas. Se tomaron como significativos resultados con $p < 0,05$.

RESULTADOS // Se incluyeron noventa pacientes, treinta y ocho en G0 y cincuenta y dos en G1. El dímero D descendió 10,20 veces más en pacientes G0, y los niveles normales de este parámetro en t1 fueron 1,46 veces más frecuentes en estos pacientes. El porcentaje de linfocitos se elevó dieciséis veces más en G0, y los valores normales en t1 fueron 10,40 veces más habituales en estos pacientes. La proteína C reactiva descendió de manera importante en ambos grupos, y el lactato aumentó más en pacientes G1.

CONCLUSIONES // Los resultados del estudio sugieren que algunos biomarcadores evolucionan de manera diferente en pacientes con detección persistente de SARS-CoV-2, lo que podría tener importantes repercusiones clínicas. Esta información podría ayudar a determinar los principales órganos o sistemas afectados, permitiendo anticipar medidas socio-sanitarias para prevenir o compensar estas alteraciones.

PALABRAS CLAVE // Persistencia; Marcadores de laboratorio; Biomarcadores; SARS-CoV-2.

ABSTRACT

BACKGROUND // The study of the evolution of certain biomarkers in patients with persistent detection of SARS-CoV-2 could determine the profile of the pathology that these patients may suffer. The objective of this study was to describe the evolution of different laboratory markers in patients with persistent detection of SARS-CoV-2, and determining these parameters were into reference values.

METHODS // Patients were divided into two groups: the control group (G0) included patients with a positive direct test for SARS-CoV-2 followed by 2 negative, while the problem group (G1) included patients with at least 3 consecutive positive tests. The time between consecutive samples was five to twenty days, and only patients with negative serology were included. Demographic data, comorbidities, symptoms, radiology and hospitalization were collected, as well as data from analytic and blood gases. The comparison between the study groups was realized using the t-student and U Mann-Whitney test for quantitative variables, and the χ^2 test for qualitative variables. Results with $p < 0,05$ were taken as significant.

RESULTS // Ninety patients were included, thirty-eight in G0 and fifty-two in G1. D-dimer decreased 10.20 times more in G0 patients, and normal levels of this parameter at t1 were 1.46 times more frequent in these patients. The percentage of lymphocytes increased sixteen times more in G0, and the normal values in t1 were 10.40 times more common in these patients. C-reactive protein decreased significantly in both groups, and lactate increased more in G1 patients.

CONCLUSIONS // The results of the study suggest that some biomarkers evolve differently in patients with persistent detection of SARS-CoV-2, which may have significant clinical impact. This information could help to determine the main organs or systems affected, allowing to anticipate socio-sanitary measures to prevent or compensate these alterations.

KEYWORDS // Persistence; Laboratory markers; Biomarkers; SARS-CoV-2.

INTRODUCCIÓN

EN DICIEMBRE DE 2019 FUERON DESCRITAS numerosas neumonías en Wuhan (China) que se atribuyeron a la infección por un nuevo virus denominado *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2) (1). Este suceso no tardó en dar lugar a una pandemia, cuya gravedad se incrementó por la falta de recursos materiales y humanos (2,3). En ocasiones, la elevada persistencia del patógeno en el tracto nasofaríngeo de algunos pacientes contribuyó a sobrecargar los hospitales, ya que debieron guardar cuarentenas de larga duración (4,5), pues al principio de la pandemia el levantamiento de los aislamientos se realizó mediante estrategias basadas en la negativización de los test de laboratorio. Los resultados de Cento *et al.* (6) confirman la positividad persistente de la PCR en el 47% de pacientes con COVID-19 recuperados y el 15% entre los días cuarenta-sesenta después del alta. La interpretación clínica de la detección persistente de SARS-CoV-2, así como su abordaje terapéutico, continúan siendo un reto.

Algunas teorías que explican esa persistencia de la infección son la desregulación de la respuesta inmune y el daño producido por la autoinmunidad, la tormenta inflamatoria desencadenada por la infección o la presencia del virus en reservorios como el epitelio intestinal durante largos periodos (7). Sin embargo, la detección persistente de SARS-CoV-2 en nasofaringe no siempre se traduce en la entidad clínica conocida como COVID persistente, ya que mientras que el primer fenómeno se restringe al laboratorio, el segundo considera un gran número de variables clínicas (8).

Algunos trabajos tratan de establecer factores que ayuden a predecir la detección persistente de SARS-CoV-2. Por ejemplo, la fiebre, a pesar de ser un síntoma muy inespecífico, se asocia con mayor probabilidad de detección persistente (8,9). Otros trabajos relacionan la persistencia con linfopenia (10), administración de corticoesteroides (11) o retraso

en la hospitalización desde el inicio de los síntomas (12), mientras que otros lo asocian a cuadros de mayor gravedad clínica o sexo femenino (7,10).

El estudio de la evolución de los principales biomarcadores en pacientes con detección persistente de SARS-CoV-2 permitiría ayudar a determinar el perfil de las patologías que podrían padecer. El objetivo de este estudio fue describir la evolución de distintos marcadores de laboratorio en pacientes con detección persistente de SARS-CoV-2 mediante dos abordajes distintos: variación de sus niveles y variación de la proporción de pacientes en los que estos parámetros se situaron dentro de los rangos considerados como normales.

SUJETOS Y MÉTODOS

Diseño y población de estudio. Se realizó un estudio observacional retrospectivo de pacientes con sospecha de COVID-19 y con pruebas de detección infección activa (PDIA: PCR o antígeno) con resultado positivo para SARS-CoV-2 en exudado nasofaríngeo, que acudieron al servicio de Urgencias del Hospital General La Mancha Centro (Alcázar de San Juan), el cual atiende una población aproximada de 210.000 habitantes. El trabajo fue realizado entre marzo de 2020 y abril de 2021.

Para realizar el estudio los pacientes se dividieron en dos grupos: el grupo control (Go) incluyó pacientes con una PDIA positiva para SARS-CoV-2 seguida de dos negativas (patrón P-N-N), mientras que el grupo problema (G1) incluyó pacientes con al menos tres PDIA positivas consecutivas para dicho patógeno (patrón P-P-P). En el caso del grupo control (Go), la segunda y la tercera PDIA fueron PCR para evitar la menor sensibilidad de los test de antígenos. Se incluyeron pacientes a los que se les extrajo una muestra para analítica en el mismo momento en el que se les tomó la primera PDIA, y también una gasometría arterial siempre que fue posible. En ambos grupos se consideró como prueba ini-

Evolución de marcadores de laboratorio en pacientes con detección persistente de SARS-CoV-2

JOSÉ MARÍA LÓPEZ-PINTOR *et al.*

cial la primera prueba positiva del paciente, y se incluyó únicamente a pacientes con serología negativa para evitar infecciones crónicas o pasadas. Además, en caso de pacientes del grupo Go con serología negativa, se desestimó la posibilidad de falso positivo inicial mediante la constatación de una seroconversión durante el mes posterior. Otro criterio de inclusión de los pacientes fue que cada muestra debía separarse de la siguiente un mínimo de cinco días y un máximo de veinte. Se consideró t_0 como el momento de la toma de la primera PDIA y t_1 como el momento de la toma de la segunda.

Los kits comerciales de PCR utilizados fueron *GeneXpert* (Cepheid, EE.UU.), *TaqPath COVID-19* (ThermoFisher, EE.UU.) y *SARS-CoV-2 RT-PCR KIT* (Vircell, España), mientras que los test antigénicos fueron *Panbio COVID Ag* (Abbot, EE.UU.) y *SARS-CoV-2 Rapid Antigen Test* (Roche Diagnostic, Francia). La técnica serológica utilizada para detectar la presencia de anticuerpos totales frente a SARS-CoV-2 fue *Elecsys Anti-SARS-CoV-2* (Roche Diagnostic, Francia). El hemograma se determinó utilizando los dispositivos *DxH 800* y *DxH 900* (Beckman Coulter, EE.UU.), las pruebas bioquímicas mediante *COBAS 8000* (Roche Diagnostic, Francia) y la gasometría arterial con *ABL 800 FLEX* (Radiometer, Dinamarca).

Variables recogidas. De cada paciente se recogieron los siguientes datos: edad; sexo; fechas de las PDIA de SARS-CoV-2; valores de los marcadores estudiados en la analítica y la gasometría arterial extraídas en el momento de la toma de la primera PDIA y en el momento de la toma de la segunda, en caso de que se extrajeran también en este momento; serología para SARS-CoV-2; necesidad de hospitalización del paciente; antecedentes de interés clínico como existencia de diabetes, enfermedades cardiovasculares (infarto agudo de miocardio, ictus o hipertensión), renales (enfermedad renal crónica o insuficiencia renal) o respiratorias (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia respiratoria, neumonías

previas, asma, necesidad de respirador nocturno), afectación oncológica (cualquier tipo de afectación tumoral) o hematológica (leucemias y linfomas); necesidad de ingreso en UCI en el mes siguiente a la realización de la PCR; y fecha de fallecimiento, en su caso.

También se recogieron datos sobre el cuadro clínico presentado por el paciente. Todos los pacientes incluidos eran susceptibles de padecer COVID-19 por presentar algún síntoma de mayor o menor especificidad, pero en nuestro estudio se consideró como existencia de sintomatología la presencia de al menos dos de los siguientes: disnea; fiebre; tos; expectoración; odinofagia; artralgias; mialgias (9,13). Además, se anotó el patrón radiológico de los pacientes a los que fue preciso realizar una placa de tórax, considerándose una placa con perfil patológico aquella con presencia de alguna de las siguientes afectaciones uni- o bilaterales: infiltrado; condensación; consolidación; opacidad (14).

Análisis estadístico. El análisis estadístico se realizó mediante *STATA* (versión 13). Para estudiar la evolución de los distintos parámetros se analizó la variación porcentual entre las distintas muestras, con el fin de evitar el sesgo causado por la variabilidad interindividual de los pacientes debida a sus distintos contextos clínicos basales. El porcentaje de variación de cada parámetro en cada paciente se calculó mediante la siguiente fórmula:

$$[(\text{valor en } t_1 - \text{valor en } t_0) / \text{valor en } t_0] \times 100$$

Las variables cuantitativas se describieron mediante media±desviación estándar (DE) o mediante mediana y rango intercuartílico, según si su distribución se adaptó a la normalidad o no, y las variables cualitativas mediante frecuencias absolutas y relativas. La comparación entre los grupos de estudio se realizó mediante el test t-student y U Mann-Whitney para variables cuantitativas, según si su distribución se adaptó a la normalidad o no, y el test de χ^2 para variables cuali-

Evolución de marcadores de laboratorio en pacientes con detección persistente de SARS-CoV-2

JOSÉ MARÍA LÓPEZ-PINTOR et al.

Rev Esp Salud Pública
Volumen 97
22/5/2023
e202305039

tativas. Se utilizó el test de Shapiro-Wilk para conocer si las distribuciones se adaptaban a la normalidad. Se tomaron como significativos resultados con $p < 0,05$.

Consideraciones éticas. Este estudio fue realizado bajo las directrices de la *Declaración de Helsinki* y con la aprobación del Comité Ético de la Gerencia de Alcázar de San Juan (número de registro 160-C). El estudio se acogió a las recomendaciones para la realización, notificación/información, edición y publicación de trabajos académicos en las revistas biomédicas, y contó con el consentimiento informado de los pacientes. Los datos se recogieron de una base de datos anonimizada y debidamente custodiada por el investigador principal.

RESULTADOS



EL NÚMERO DE PACIENTES INCLUIDOS EN cada grupo puede observarse en la **FIGURA 1**, mientras que en la **TABLA 1** se comparan sus características clínicas y demográficas. En pacientes Go, la diferencia entre la primera y la segunda PDIA fue de 12,1 días, y 8,7 días entre la segunda y la tercera, mientras que en pacientes G1 las diferencias fueron de 9,6 y 8,1 días, respectivamente.

Respecto a la evolución de los marcadores de coagulación, el dímero D descendió 10,20 veces más en pacientes Go que en G1, y los niveles normales de este parámetro en t1 fueron 1,46 veces más frecuentes en pacientes Go. El fibrinógeno descendió 1,69 veces más en pacientes G1, y la frecuencia de sus niveles normales en t1 fue 1,26 veces mayor en Go. Los niveles de plaquetas aumentaron en ambos grupos, pero 1,5 veces más en G1. La evolución de ciertos marcadores de coagulación puede observarse en la **FIGURA 2**.

En el hemograma, los leucocitos aumentaron en ambos grupos, y los valores normales fueron más habituales en Go en todo momento (1,18 veces en to y 1,29 veces en t1). El porcen-

taje de eosinófilos se elevó 2,46 veces más en Go que en G1, y la frecuencia de sus valores normales en t1 de este parámetro fue 3,25 veces mayor en Go. El porcentaje de linfocitos se elevó dieciséis veces más en Go que en G1, y sus valores normales en t1 fueron 10,40 veces más habituales en Go. Por último, los valores normales de porcentaje de neutrófilos en t1 fueron 4,67 veces más comunes en Go que en G1. La evolución de ciertos marcadores del hemograma se muestra en la **FIGURA 3**.

En cuanto a los marcadores bioquímicos, GOT descendió 3,8 veces más en Go, que mostró mayor proporción de pacientes con valores normales en todo momento. Los niveles de proteína C reactiva disminuyeron en ambos grupos, aunque más en Go, y se produjo un ascenso de pacientes situados en rangos considerados como normales entre to y t1, más acusado también en Go. Los niveles normales de urea en t1 fueron 1,47 veces más frecuentes en Go. La evolución de ciertos marcadores bioquímicos puede observarse en la **FIGURA 4**.

Por último, el lactato ascendió 2,54 veces más en G1, y sus niveles normales fueron más frecuentes en Go en todo momento. Los niveles normales en t1 de saturación de O_2 fueron 1,59 veces más habituales en Go. La evolución de ciertos marcadores de la gasometría se muestra en la **FIGURA 5**.

Las figuras contienen información compleja. En todas pueden verse datos en dos momentos temporales diferentes: to, que es el momento de la extracción de la primera prueba de infección activa, y t1, que es el momento de extracción de la segunda. Por otro lado, las líneas representan la variación porcentual del parámetro en cuestión, y se interpretan utilizando la escala del margen izquierdo. Por último, las barras muestran el porcentaje de pacientes de ambos grupos que mostraron valores normales del parámetro en cuestión, tanto en to como en t1, y se interpretan utilizando la escala del margen derecho.

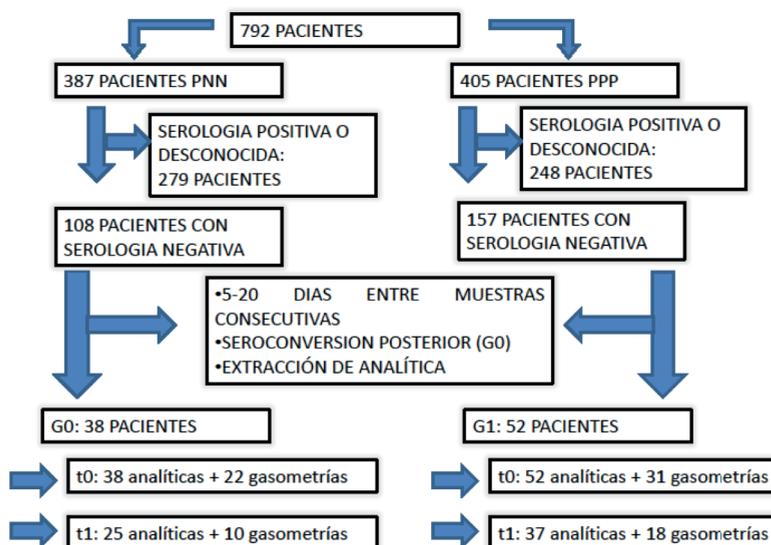
Evolución de marcadores de laboratorio en pacientes con detección persistente de SARS-CoV2

JOSÉ MARÍA LÓPEZ-PINTOR et al.

Tabla 1
Características clínicas y demográficas de los pacientes.

Variables	G0 (n=38)	G1 (n=52)	p
Edad	63,92 (6,12)	59,37 (8,16)	0,416
Sexo (mujeres)	20 (52,63%)	31 (59,62%)	0,711
Sintomatología COVID-19	13 (34,21%)	24 (48%)	0,354
Radiología patológica	8 (21,05%)	17 (41,46%)	0,211
Hospitalización del paciente	10 (26,32%)	22 (44,90%)	0,147
Diabetes	11 (28,95%)	8 (15,39%)	0,174
Enfermedad cardiovascular	21 (55,26%)	22 (42,31%)	0,400
Enfermedad renal	0 (0%)	2 (3,85%)	-
Enfermedad respiratoria	10 (26,32%)	13 (25%)	0,789
Enfermedad onco-hematológica	6 (15,79%)	12 (23,08%)	0,530
Ingreso UCI	0 (0%)	2 (3,85%)	-
Fallecimiento siete días	0 (0%)	0 (0%)	-
Fallecimiento treinta días	0 (0%)	1 (1,92%)	-

Figura 1
Número de pacientes incluidos en cada grupo.



Evolución de
marcadores
de laboratorio
en pacientes
con detección
persistente de
SARS-CoV-2
JOSÉ MARÍA
LÓPEZ-PINTOR
et al.

Figura 2
Evolución de marcadores de coagulación.

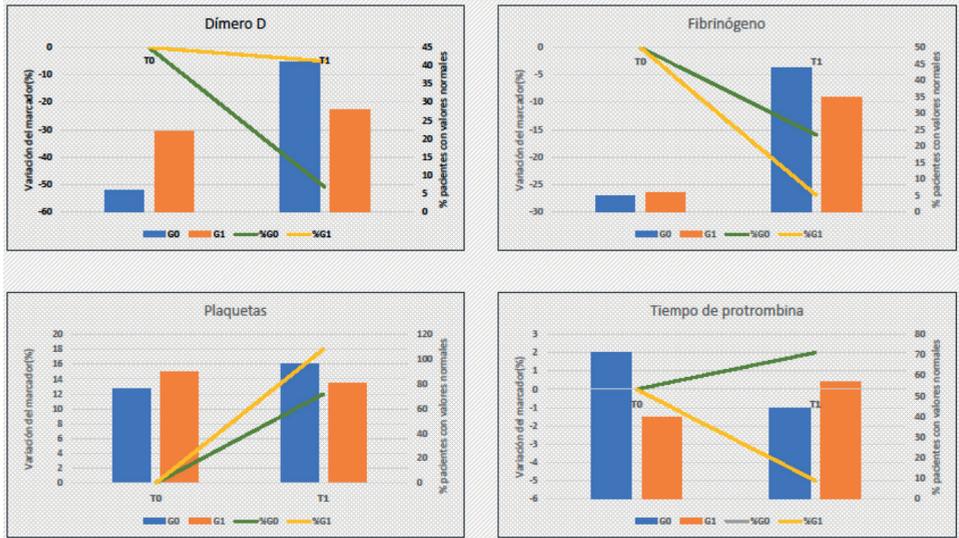
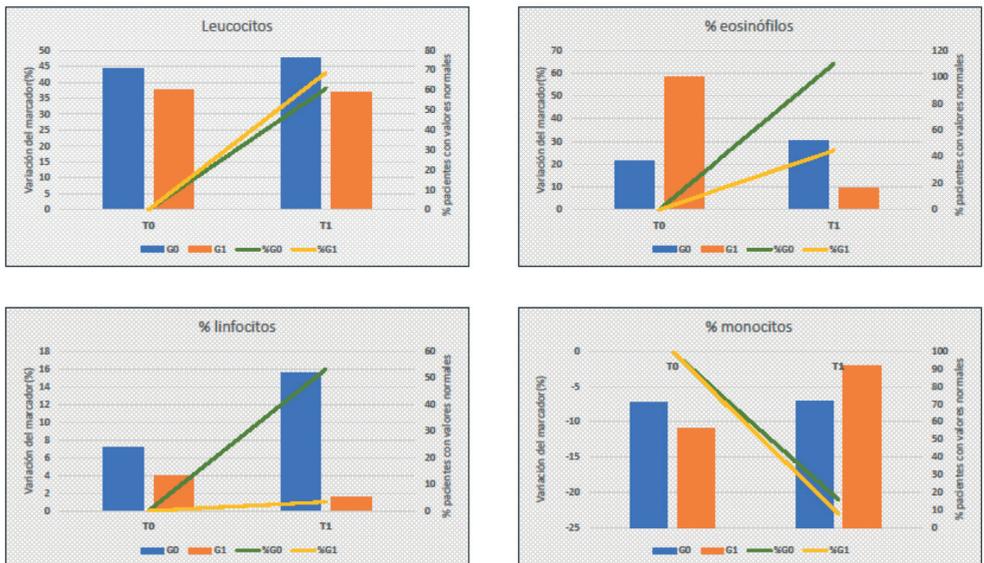


Figura 3
Evolución de marcadores del hemograma.



Evolución de marcadores de laboratorio en pacientes con detección persistente de SARS-CoV-2

JOSÉ MARÍA LÓPEZ-PINTOR *et al.*

Figura 4
Evolución de marcadores bioquímicos.

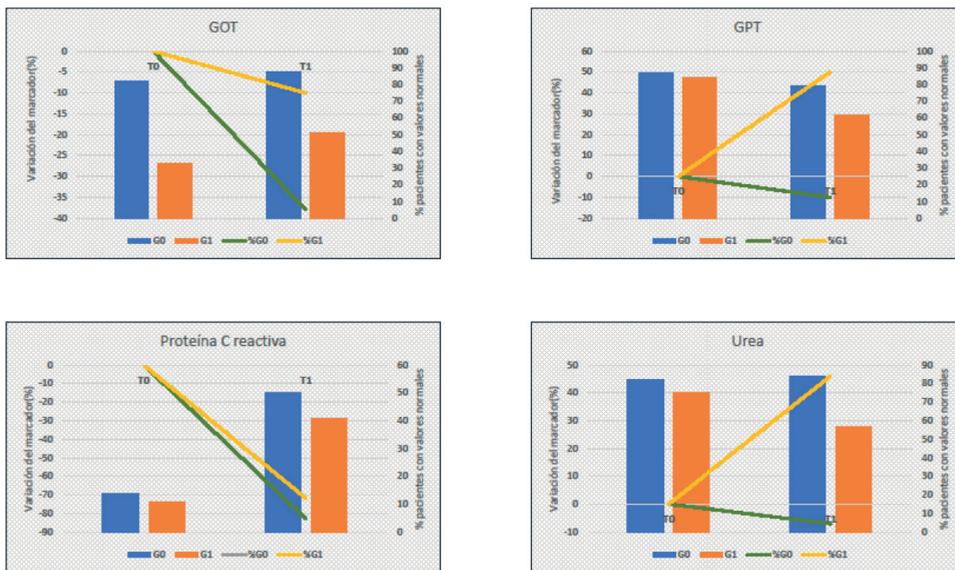
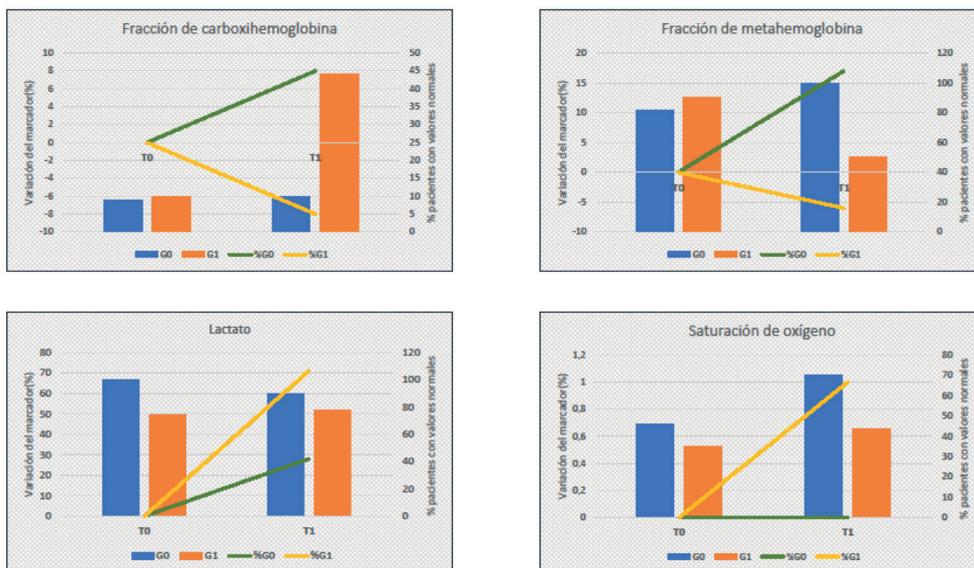


Figura 5
Evolución de marcadores de gasometría.



Evolución de marcadores de laboratorio en pacientes con detección persistente de SARS-CoV-2

JOSÉ MARÍA
LÓPEZ-PINTOR
et al.

Rev Esp Salud Pública
Volumen 97
22/5/2023
e202305039



NUESTRO ESTUDIO SUGIERE QUE DETERMINADOS parámetros de la analítica y de la gasometría arterial podrían evolucionar de manera distinta en pacientes con detección persistente de SARS-CoV-2 en muestras nasofaríngeas. Dímero D, fibrinógeno, linfocitos, neutrófilos, proteína C reactiva y lactato podrían evolucionar de manera diferente en estos pacientes.

La infección por SARS-CoV-2 ha sido relacionada con alteraciones de la hemostasia debido a la capacidad del virus para estimular el proceso de coagulación (15). Valores elevados de dímero D se asocian a complicaciones tromboticas y daño pulmonar, relacionándose con cursos clínicos de mayor gravedad y probabilidad de fallecimiento en pacientes con COVID-19 (16). Algunos autores relacionan estos niveles elevados de dímero D durante periodos prolongados con opacidades y consolidaciones pulmonares, y con menor presión parcial de oxígeno (17). Nuestro estudio sugiere que los niveles de este marcador descenderían más lentamente y se mantendrían alterados durante más tiempo en individuos con detección persistente. Además, en estos pacientes el nivel de plaquetas se incrementa en mayor medida, lo que podría relacionarse con la mayor frecuencia de pacientes con niveles anómalos de este parámetro en t1. Por otro lado, en el grupo de detección persistente existe un número de pacientes significativamente superior con un tiempo de protrombina patológico en to. Todo ello sugiere un fenómeno de hipercoagulación más intenso y duradero en pacientes con detección persistente de SARS-CoV-2.

Los niveles de leucocitos aumentan en ambos grupos, pero las distintas células de la serie blanca evolucionan siguiendo patrones diferentes. La infección por SARS-CoV-2 cursa con una importante linfopenia, que se agudiza en los casos más graves de COVID-19 (10), y que podría deberse a la apoptosis inducida por los altos niveles de citoquinas proinfla-

matorias liberadas durante la infección (18). Nuestro estudio sugiere que los pacientes con detección persistente tardarían más tiempo en recuperar los niveles previos de porcentaje de linfocitos, ya que solamente un 5% de estos pacientes ha normalizado los valores de este parámetro en t1 frente al 52% del grupo Go, con diferencia estadísticamente significativa. Además, el porcentaje de monocitos, que se eleva al inicio de la infección por SARS-CoV-2 (19), desciende en ambos grupos. Un trabajo previo muestra que el índice LMR (*lymphocyte-to-monocyte ratio*) es significativamente menor en pacientes con COVID-19 (20). Nuestros resultados sugieren que en pacientes con detección persistente este índice disminuiría hasta niveles aún menores y durante más tiempo.

La infección persistente por SARS-CoV-2 tiene un importante impacto metabólico. Silva-Andrade *et al.* observaron que los pacientes con COVID-19 que requieren ingreso en unidades de cuidados intensivos presentan una importante elevación de las transaminasas (15). Nuestro estudio sugiere que los pacientes con detección persistente muestran mayor frecuencia de niveles alterados de estas enzimas en todo momento, especialmente en el caso de la GOT, cuyos valores tardarían más tiempo en volver a los rangos considerados como normales. Por otro lado, los niveles elevados de proteína C reactiva se asocian a la formación de lesiones pulmonares en fases tempranas de COVID-19 (21). Huang *et al.* sugieren que niveles elevados de proteína C reactiva y niveles bajos de linfocitos son factores de riesgo para el desarrollo de fibrosis pulmonar asociada a la COVID-19 (22). En nuestro estudio los niveles de este marcador descienden en ambos grupos, pero en todo momento los valores alterados resultan más frecuentes en pacientes con detección persistente. Por último, algunos autores relacionan niveles elevados de urea en sangre con disfunción pulmonar en pacientes que sobreviven a neumonías por SARS-CoV-2 (23). En nuestro estudio los pacientes con detección persistente experimentan un aumento de los niveles de

Evolución de marcadores de laboratorio en pacientes con detección persistente de SARS-CoV-2

JOSÉ MARÍA LÓPEZ-PINTOR *et al.*

este marcador, así como un descenso de la frecuencia de valores normales entre t_0 y t_1 . Sin embargo, la elevación de los niveles de urea es un fenómeno muy inespecífico porque puede ocurrir debido a múltiples causas.

Ante el deterioro de la función pulmonar que se produce durante la infección por SARS-CoV-2, asegurar un buen aporte de oxígeno a los tejidos mediante mecanismos de compensación es de gran importancia. Los pacientes con COVID-19 que desarrollan cuadros graves presentan fracciones de carboxihemoglobina y de metahemoglobina elevadas en su gasometría arterial (24). Además, las propiedades proinflamatorias de la metahemoglobina podrían llevarle a desarrollar un papel importante en la tormenta de citoquinas que tiene lugar en estos pacientes (25). Nuestros resultados podrían indicar que la fracción de carboxihemoglobina y la fracción de metahemoglobina descienden progresivamente en los pacientes con detección persistente. Aunque la posibilidad de monitorizar la saturación de oxígeno se ha relacionado con menores tasas de mortalidad por COVID-19 en pacientes de alto riesgo (26), la utilización de únicamente este parámetro para estimar la gravedad de la neumonía de pacientes infectados ha demostrado tener limitaciones (27). En nuestro estudio, los valores de este parámetro permanecen estables en ambos grupos de pacientes, pero en todo momento los individuos con detección persistente presentan más habitualmente valores alterados. Algunos autores estiman que la presión parcial de oxígeno podría estar relacionadas con la supervivencia a veintiocho días en pacientes con COVID-19 (28). En nuestro trabajo, los valores de presión parcial de oxígeno se mantienen estables en ambos grupos, pero en todo momento la frecuencia de valores normales es inferior en pacientes con detección persistente. En el ámbito de los pacientes críticos, el lactato y su variación es un importante marcador de la gravedad del cuadro clínico, y se ha establecido este parámetro como marcador de estrés fisiológico y de metabolismo anaerobio, así como predictor

de mortalidad (29). A pesar de que las evidencias son numerosas en pacientes con sepsis pero aún escasas en aquellos que presentan neumonía, algunos estudios han establecido asociación entre los niveles de lactato y el pronóstico de pacientes ancianos con COVID-19 ingresados en unidades de cuidados intensivos (30). Nuestros resultados sugieren que los pacientes con detección persistente presentan incrementos superiores en los niveles de este marcador y mayor frecuencia de niveles alterados. Sin embargo, esto podría estar influenciado por la mayor gravedad del cuadro clínico de pacientes con detección persistente, reflejado en que requieren ingreso hospitalario en más ocasiones.

En un contexto sanitario en el que las cifras de fallecidos por COVID-19 han disminuido gracias a factores como la vacunación o medidas de aislamiento social, toman especial repercusión las consecuencias a medio y largo plazo de la infección. La mayoría de los países están optando por estrategias orientadas a convivir con el patógeno, dando por hecho que cantidades ingentes de individuos quedarán infectados, puesto que actualmente las vacunas no protegen de la infección, sino del desarrollo de cuadros clínicos graves. En este contexto, comprender qué ocurre y cómo se alteran distintos parámetros en pacientes infectados adquiere cada vez mayor relevancia. El estudio del impacto de la detección persistente por SARS-CoV-2 sobre distintos biomarcadores utilizados habitualmente en el diagnóstico y para la monitorización de diversas patologías podría arrojar luz sobre las secuelas en pacientes con infección crónica o ya recuperados.

Este estudio tiene las limitaciones propias de los estudios retrospectivos, como el sesgo de información. Adicionalmente, consideramos que un tamaño muestral mayor podría conllevar la obtención de resultados con más relevancia estadística. Además, las variaciones en porcentaje de linfocitos pueden venir dadas por las variaciones en las cifras abso-

lutas de las otras subpoblaciones leucocitarias. Por otro lado, esta enfermedad evoluciona continuamente debido a la aparición de nuevas variantes del virus, por los que los resultados de este estudio podrían no ser aplicables a la situación actual. Por último, nuestro estudio no tiene en cuenta los tratamientos empleados en los pacientes incluidos, que podrían tener algún impacto sobre la evolución de los biomarcadores estudiados. Futuros estudios podrían ayudar a determinar la posible asociación entre detección persistente de SARS-CoV-2 y desarrollo de *Long COVID* mediante la monitorización de la clínica de los pacientes.

En conclusión, los marcadores hematológicos y de coagulación evolucionan de manera distinta en pacientes con detección persistente de SARS-CoV-2. Esto ocurre especialmente en dímero D y linfocitos, que en estos pacientes permanecen alterados durante más tiempo. Nuestros resultados podrían ayudar a determinar los principales órganos o sistemas afectados y a estimar la magnitud de estas alteraciones, así como el tiempo que duran, permitiendo anticipar medidas socio-sanitarias destinadas a prevenir o compensar estas modificaciones en caso de ser necesario. Medidas destinadas a compensar las alteraciones del fenómeno de coagulación podrían ser de especial utilidad en pacientes con detección persistente. 📍

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al personal del laboratorio del Hospital General La Mancha Centro su dedicación al diagnóstico de la COVID-19.

Evolución de marcadores de laboratorio en pacientes con detección persistente de SARS-CoV-2

JOSÉ MARÍA LÓPEZ-PINTOR et al.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, Zaki SR, Peret T, Emery S et al. *A Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome*. New England Journal of Medicine [Internet]. 15 de mayo de 2003 [citado 3 de agosto de 2020];348(20):1953-1966. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa030781>
2. Legido-Quigley H, Mateos-García JT, Campos VR, Gea-Sánchez M, Muntaner C, McKee M. *The resilience of the Spanish health system against the COVID-19 pandemic*. Lancet Public Health [Internet]. mayo de 2020 [citado 5 de agosto de 2020];5(5):e251-252. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7104264/>
3. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Soucy JPR, Westwood D et al. *Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis*. Clin Microbiol Infect. abril de 2021;27(4):520-531.
4. Qian GQ, Chen XQ, Lv DF, Ma AHY, Wang LP, Yang NB et al. *Duration of SARS-CoV-2 viral shedding during COVID-19 infection*. Infectious Diseases [Internet]. 2 de julio de 2020 [consultado 5 de agosto de 2020];52(7):511-2. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1080/23744235.2020.1748705>
5. Fu Y, Li Y, Guo E, He L, Liu J, Yang B et al. *Dynamics and Correlation Among Viral Positivity, Seroconversion, and Disease Severity in COVID-19: A Retrospective Study*. Ann Intern Med. abril de 2021;174(4):453-461.
6. Cento V, Colagrossi L, Nava A, Lamberti A, Senatore S, Travi G et al. *Persistent positivity and fluctuations of SARS-CoV-2 RNA in clinically-recovered COVID-19 patients*. J Infect [Internet]. septiembre de 2020 [citado 4 de agosto de 2021];81(3):e90-2. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7836522/>
7. Chang D, Zhao P, Zhang D, Dong JH, Xu Z, Yang G et al. *Persistent Viral Presence Determines the Clinical Course of the Disease in COVID-19*. J Allergy Clin Immunol Pract. septiembre de 2020;8(8):2585-2591.e1.
8. Li TZ, Cao ZH, Chen Y, Cai MT, Zhang LY, Xu H et al. *Duration of SARS-CoV-2 RNA shedding and factors as-*

sociated with prolonged viral shedding in patients with COVID-19. *J Med Virol.* enero de 2021;93(1):506-512.

9. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. *Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19.* *Nat Rev Microbiol.* marzo de 2021;19(3):141-154.

10. Velazquez S, Madurga R, Castellano JM, Rodriguez-Pascual J, de Aguiar Diaz Obregon SR, Jimeno S *et al.* *Hemogram-derived ratios as prognostic markers of ICU admission in COVID-19.* *BMC Emerg Med.* 27 de julio de 2021;21(1):89.

11. Chen X, Zhu B, Hong W, Zeng J, He X, Chen J *et al.* *Associations of clinical characteristics and treatment regimens with the duration of viral RNA shedding in patients with COVID-19.* *Int J Infect Dis.* septiembre de 2020;98:252-260.

12. Xu K, Chen Y, Yuan J, Yi P, Ding C, Wu W *et al.* *Factors Associated With Prolonged Viral RNA Shedding in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).* *Clin Infect Dis.* 28 de julio de 2020;71(15):799-806.

13. Jiang F, Deng L, Zhang L, Cai Y, Cheung CW, Xia Z. *Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).* *J Gen Intern Med.* mayo de 2020;35(5):1545-1549.

14. *Tutorial para evaluación e informe de la radiografía de pacientes COVID-19* [Internet]. SERAM | 35 Congreso Nacional SERAM, Edición virtual 19-26 mayo 2021. [consultado 28 de julio de 2021]. Disponible en: <https://seram.es/index.php/informacion/noticias/1424-tutorial-para-evaluacion-e-informe-de-la-radiografia-de-toxax-en-la-infeccion-covid-19?iccaldate=2020-04-1>

15. Silva Andrade B, Siqueira S, de Assis Soares WR, de Souza Rangel F, Santos NO, Dos Santos Freitas A *et al.* *Long-COVID and Post-COVID Health Complications: An Up-to-Date Review on Clinical Conditions and Their Possible Molecular Mechanisms.* *Viruses.* 18 de abril de 2021;13(4):700.

16. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z *et al.* *Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study.* *Lancet.* 28 de marzo de 2020;395(10229):1054-1062.

17. 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]. 28 de octubre de 2021 [consultado 13 de enero de 2022];16(10):e0258351. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0258351>

18. Liao YC, Liang WG, Chen FW, Hsu JH, Yang JJ, Chang MS. *IL-19 induces production of IL-6 and TNF-alpha and results in cell apoptosis through TNF-alpha.* *J Immunol.* 15 de octubre de 2002;169(8):4288-4297.

19. Jafarzadeh A, Chauhan P, Saha B, Jafarzadeh S, Nemati M. *Contribution of monocytes and macrophages to the local tissue inflammation and cytokine storm in COVID-19: Lessons from SARS and MERS, and potential therapeutic interventions.* *Life Sci.* 15 de septiembre de 2020;257:118102.

20. Eissa M, Shaarawy S, Abdellateif MS. *The Role of Different Inflammatory Indices in the Diagnosis of COVID-19.* *Int J Gen Med.* 2021;14:7843-7853.

21. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y *et al.* *Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China.* *Clin Infect Dis.* 28 de julio de 2020;71(15):762-768.

22. Huang W, Wu Q, Chen Z, Xiong Z, Wang K, Tian J *et al.* *The potential indicators for pulmonary fibrosis in survivors of severe COVID-19.* *J Infect.* febrero de 2021;82(2):e5-7.

23. Yong SJ. *Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments.* *Infect Dis (Lond).* octubre de 2021;53(10):737-754.

24. Alamdari DH, Moghaddam AB, Amini S, Keramati MR, Zarmehri AM, Alamdari AH *et al.* *Application of methylene blue -vitamin C -N-acetyl cysteine for treatment of critically ill COVID-19 patients, report of a phase-I clinical trial.* *Eur J Pharmacol.* 15 de octubre de 2020;885:173494.

25. Ragab D, Salah Eldin H, Taeimah M, Khattab R, Salem R. *The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far.* *Front Immunol.* 2020;11:1446.



- ◀
26. Nematswerani N, Collie S, Chen T, Cohen M, Champion J, Feldman C *et al.* *The impact of routine pulse oximetry use on outcomes in COVID-19-infected patients at increased risk of severe disease: A retrospective cohort analysis.* S Afr Med J. 3 de septiembre de 2021;111(10):950-956.
27. Núñez I, Soto-Mota A. *Heterogeneity of hypoxemia severity according to pulse oximetry and blood gas analysis in COVID-19 pneumonia.* Med Intensiva [Internet]. 27 de octubre de 2021 [consultado 18 de enero de 2022]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8549438/>
28. Gupta B, Jain G, Chandrakar S, Gupta N, Agarwal A. *Arterial Blood Gas as a Predictor of Mortality in COVID Pneumonia Patients Initiated on Noninvasive Mechanical Ventilation: A Retrospective Analysis.* Indian J Crit Care Med [Internet]. agosto de 2021 [consultado 18 de enero de 2022];25(8):866-71. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8559762/>
29. Masyuk M, Wernly B, Lichtenauer M, Franz M, Kabisch B, Muessig JM *et al.* *Prognostic relevance of serum lactate kinetics in critically ill patients.* Intensive Care Med. enero de 2019;45(1):55-61.
30. Bruno RR, Wernly B, Flaatten H, Fjølner J, Artigas A, Bollen Pinto B *et al.* *Lactate is associated with mortality in very old intensive care patients suffering from COVID-19: results from an international observational study of 2,860 patients.* Ann Intensive Care [Internet]. 21 de agosto de 2021 [citado 18 de enero de 2022];11:128. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8379577/>

Evolución de
marcadores
de laboratorio
en pacientes
con detección
persistente de
SARS-CoV-2

JOSÉ MARÍA
LÓPEZ-PINTOR
et al.