

## **Predictores clínicos y de laboratorio de la COVID-19 grave: lecciones aprendidas de la primera ola en Villa Clara, Cuba**

Naivy Sánchez Vera<sup>1</sup>  
Danay Saavedra Hernández<sup>2</sup>  
Carlos Jorge Hidalgo Mesa<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Manuel Fajardo/Santa Clara, Villa Clara, Cuba, naivysanchez@infomed.sld.cu

<sup>2</sup>Centro de Inmunología Molecular/ La Habana, Cuba, danays@cim.sld.cu

<sup>3</sup>Hospital Universitario Manuel Fajardo/ Santa Clara, Villa Clara, Cuba, carlodhm@infomed.sld.cu

**Resumen: Introducción:** La infección por el coronavirus SARS-CoV-2 ha generado un número elevado de pacientes con enfermedad por COVID-19 y muertes relacionadas en todo el mundo. **Objetivos:** Identificar los parámetros más relevantes para predecir la gravedad de la enfermedad. **Métodos:** Se realizó una evaluación retrospectiva de pacientes hospitalizados con COVID-19 confirmados por PCR entre marzo de 2020 y julio de 2020 en Villa Clara, Cuba. Fueron analizadas las características clínicas y hemoquímicas de los pacientes. Se aplicó un análisis de características del operador del receptor (ROC), regresión logística y se representó un nomograma. **Resultados:** Se incluyeron 133 pacientes que se dividieron en asintomáticos (n=37), graves (n=18) y no graves (n=78). Los ancianos experimentaron más síntomas y desarrollaron una enfermedad más grave. Los asintomáticos y no graves tenían características similares en cuanto a parámetros hematológicos y bioquímicos. Se observó diferencias significativas entre pacientes no graves y graves en cuanto a glóbulos blancos (WBC), neutrófilos, linfocitos, relación de neutrófilos a linfocitos (NLR), relación de plaquetas a linfocitos (PLR), aspartato aminotransferasa (AST), lactato deshidrogenasa (LDH) y dímero D. El análisis ROC definió los puntos de corte predictivos de NLR, neutrófilos, AST y LDH, para la gravedad. El uso del nomograma permitió predecir el riesgo de empeoramiento utilizando la edad, la comorbilidad y el NLR. **Conclusiones:** Los pacientes asintomáticos y no graves no mostraron diferencias en cuanto a parámetros hematológicos y bioquímicos. Mientras que, entre los pacientes sintomáticos, la edad, las comorbilidades preexistentes y la NLR pueden respaldar la predicción de la gravedad de la enfermedad.

**Palabras clave:** COVID-19, SARS-CoV-2, predictores de gravedad.

## I. INTRODUCCIÓN

El nuevo síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) ha generado un número elevado de pacientes con COVID-19 y muertes relacionadas en todo el mundo. A principios de marzo de 2020 se definió como una pandemia mundial (1). En Cuba, el primer caso se notificó el 11 de marzo (2) y la primera ola comenzó a principios de abril de 2020 y duró alrededor de cuatro meses.

La presentación clínica de COVID-19 varía de leve a grave. Frecuentemente se acompaña de fiebre, congestión nasal, dolor de garganta, tos no productiva, astenia y neumonía (3). Los ancianos y los pacientes con comorbilidades conocidas, como hipertensión, diabetes, obesidad y enfermedades cardiovasculares, entre otras, parecen tener un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad grave (4). Los pacientes con enfermedad grave pueden desarrollar Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA), lesión cardíaca aguda, shock y pueden requerir ventilación invasiva (1).

La tasa de mortalidad de pacientes con COVID-19 grave es más alta. Además, las consecuencias para la salud a largo plazo de una enfermedad grave representan una preocupación extrema. (5). Por ello, es de suma importancia describir las características clínicas de los pacientes con COVID-19 y la identificación de marcadores clínicos y biomarcadores para predecir el pronóstico de la enfermedad.

Este estudio tuvo como objetivo describir las características clínicas y los hallazgos de laboratorio de los pacientes con COVID-19 en la provincia cubana de Villa Clara durante la primera ola de la pandemia. Investigamos las características clínicas y de laboratorio de casos asintomáticos, pacientes no graves y graves. Además, exploramos factores relevantes que pueden ser predictores potenciales de la gravedad de la enfermedad.

## II. MÉTODO

En este estudio retrospectivo, pacientes con diagnóstico de COVID-19 asintomático, leve-moderado, grave y crítico, ingresaron desde marzo de 2020 hasta julio de 2020 en el Hospital Manuel Fajardo de Santa Clara, Villa Clara, Cuba. Los pacientes fueron clasificados sobre la base de la guía provisional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (6). Los pacientes graves se clasificaron si cumplían estas condiciones: SpO<sub>2</sub> < 93% respirando aire ambiente y PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 300 mmHg, que requerían aporte adicional de O<sub>2</sub>. Los pacientes no graves eran pacientes sintomáticos sin evidencia de neumonía viral o hipoxia (enfermedad leve) y pacientes con signos clínicos de neumonía, pero sin signos de neumonía grave, incluida SpO<sub>2</sub> < 90 % en aire ambiente. El Comité de Ética de la institución aprobó el estudio (N° 10-2020). Todas las investigaciones se realizaron de acuerdo con la Declaración de Helsinki.

Las muestras de sangre se recogieron el mismo día del ingreso hospitalario. Todos los parámetros bioquímicos se midieron en un Chemistry Analyzer Spin 200E (SPINREACT, Girona, España).

Los parámetros hematológicos y la fórmula leucocitaria se midieron en un analizador de hematología Spincell 3 (SPINREACT, Girona, España).

Se recogieron muestras de hisopos nasofaríngeos para la prueba de COVID-19 al ingreso. Los síntomas clínicos, las comorbilidades y los datos de laboratorio se recogieron de las historias clínicas de los pacientes. Se recogieron los siguientes datos: Características demográficas: edad, sexo y antecedentes de enfermedad crónica; Características clínicas: Síntomas: fiebre, tos, disnea, rinorrea, dolor de garganta, cefalea, expectoración; Comorbilidades: hipertensión, diabetes, enfermedades cardiovasculares, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Evaluaciones de laboratorio al ingreso: recuento de

glóbulos blancos, recuento de neutrófilos, recuento de linfocitos, plaquetas, alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), GGT: gamma-glutamyl transferasa, colesterol, ALP: fosfatasa alcalina, LDH: lactato deshidrogenasa, creatinina, dímero D.

Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para evaluar la normalidad de las variables. Para la comparación entre grupos se aplicó la razón de verosimilitud o prueba exacta de Fisher para las variables cualitativas y Kruskal Wallis (prueba de Dunn), para las cuantitativas. Los puntos de corte para los parámetros de laboratorio se encontraron mediante curvas de características operativas del receptor (ROC). Para seleccionar los parámetros más relevantes para clasificar a los pacientes graves con COVID-19, se utilizó una regresión logística. Como una aplicación más sencilla y práctica, el modelo logístico seleccionado se representó como un nomograma. Todos los análisis estadísticos se realizaron con los programas informáticos SPSS v. 21 y R 3.5. Los datos estadísticos se consideraron significativos si  $p < 0,05$ .

### III. RESULTADOS

#### A. Características demográficas y clínicas de pacientes con COVID-19

Se evaluaron 133 pacientes infectados con SARS-CoV-2, ingresados en Manuel Fajardo de Santa Clara, Villa Clara, Cuba, desde marzo de 2020 hasta julio de 2020. Al momento del diagnóstico e ingreso, 37 (27,8%) fueron clasificados como asintomáticos, 78 (58,6%) como no graves (síntomas leves-moderados) y 18 (13,5%) como graves (pacientes graves y críticos). El grupo de asintomáticos estuvo compuesto por 19 mujeres y 18 hombres, el grupo no grave estuvo integrado por 47 mujeres y 31 hombres y el grupo grave estuvo compuesto por nueve hombres y nueve mujeres. No se detectaron diferencias en cuanto al sexo ( $p=0,562$  Chi cuadrado, tabla 1).

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes no graves.

	Pacientes sin COVID-19 (n=96)	Pacientes con COVID-19 (n=78)	Valor de p
Edad (años, media) (mínimo-máximo)	47,02 (18-90)	52,00 (18-100)	0,153
Sexo			
Femenino	46 (47,9%)	47 (60,3%)	0,126
Masculino	50 (52,1%)	31 (39,7%)	
Signos y síntomas al ingreso			
Tos	55 (57,3%)	45 (57,7%)	0,90
Fiebre	42 (43,8%)	25 (32,1%)	0,14
Rinorrea	26 (27,1%)	21 (26,9%)	0,94
Dolor de garganta	21 (21,9%)	20 (25,6%)	0,59
Disnea	23 (24,0%)	16 (20,5%)	0,70
Cefalea	15 (15,6%)	16 (20,5%)	0,43
Expectoración	29 (30,2%)	11 (14,1%)	0,01
Comorbilidades			
Hipertensión arterial	39 (40,6%)	27 (34,6%)	0,48
Diabetes mellitus	4 (4,2%)	7 (8,9%)	0,23f
Enfermedad cardiovascular	7 (7,3%)	6 (7,7%)	0,94
EPOC	10 (10,4%)	1 (1,3%)	<b>0,01</b>

El valor de  $p$  indica diferencias entre los pacientes con COVID-19 y sin COVID-19,  $p < 0.05$  fue considerada estadísticamente significativa (resaltado en negritas), Razón de verosimilitud o prueba exacta de Fisher<sup>†</sup>; EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

Los pacientes graves fueron significativamente mayores que los no graves y asintomáticos ( $p < 0,001$  Kruskal Wallis, tabla 1).

Al ingreso, los pacientes sintomáticos presentaron tos, fiebre, disnea, expectoración y dolor de garganta. Entre los pacientes no graves, los síntomas más frecuentes fueron tos (58,97%), fiebre (33,33%), rinorrea (26,92%) y dolor de garganta (25,64%). Los pacientes graves presentaron disnea (77,77%), tos (55,55%), expectoración (38,88%) y fiebre (33,33%). La proporción de pacientes con disnea fue significativamente mayor en el grupo grave ( $p < 0,001$  Chi cuadrado, tabla 1).

En cuanto a las comorbilidades, 16 (88,9%) de los pacientes graves tenían al menos una comorbilidad, mientras que los no graves y asintomáticos tenían 33 (42,3%) y 15 (40,5%) respectivamente ( $p = 0,001$  Chi cuadrado). La hipertensión arterial fue la enfermedad crónica más frecuente entre los tres grupos (asintomáticos 32,43%, no grave 34,60% y grave 72,20%). La diabetes fue la segunda enfermedad crónica más común. En comparación con los pacientes no graves, la proporción de hipertensión, diabetes y enfermedades cardiovasculares fue significativamente mayor en el grupo grave (tabla 1).

#### *B. Los pacientes asintomáticos y sintomáticos con COVID-19 no grave tenían resultados hemoquímicos similares.*

Ciento quince pacientes fueron clasificados como asintomáticos o leves moderadamente sintomáticos. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a los parámetros hematológicos, excepto el recuento de neutrófilos ( $p < 0,001$  prueba de Dunn, tabla 2). La proporción de neutrófilos a linfocitos y la proporción de plaquetas a linfocitos también fueron muy similares entre ambos grupos.

En cuanto a la evaluación de los parámetros bioquímicos, no encontramos ninguna diferencia significativa entre los pacientes con COVID-19 asintomáticos y aquellos con síntomas leves-moderados (tabla 2).

La aplicación de curvas ROC para cada parámetro hematológico o bioquímico confirmó que ambos grupos, pacientes asintomáticos y sintomáticos leves moderados, no fueron diferentes en cuanto a las variables hemoquímicas evaluadas (datos no mostrados).

C. Las diferencias en los parámetros de laboratorio entre pacientes con COVID-19 no graves y graves respaldan la predicción de la gravedad de la enfermedad

En cuanto a la gravedad de la enfermedad, se observaron diferencias significativas en los parámetros hematológicos entre el grupo no grave y el grave, incluida la hemoglobina ( $p < 0,001$  prueba de Dunn, Tabla 2), WBC ( $p = 0,002$  prueba de Dunn, tabla 2), neutrófilos ( $p < 0,001$  prueba de Dunn, Tabla 2) y recuentos de linfocitos ( $p = 0,003$  prueba de Dunn, tabla 2). La proporción de neutrófilos a linfocitos ( $p < 0,001$  prueba de Dunn, Tabla 2) y la proporción de plaquetas a linfocitos ( $p = 0,019$  prueba de Dunn, tabla 2) también fueron diferentes.

En cuanto a la evaluación de los parámetros bioquímicos, no encontramos ninguna diferencia significativa entre los pacientes con COVID-19 asintomáticos y aquellos con síntomas leves-moderados (tabla 2).

La aplicación de curvas ROC para cada parámetro hematológico o bioquímico confirmó que ambos grupos, pacientes asintomáticos y sintomáticos leves moderados, no fueron diferentes en cuanto a las variables hemoquímicas evaluadas (datos no mostrados).

Tabla 2. Parámetros hematológicos y bioquímico en los pacientes con y sin COVID-19.

Parámetros de laboratorio	Pacientes sin COVID-19 n=96	Pacientes con COVID-19 n=78	Valor de p Mann Whitney
<b>Parámetros hematológicos</b>			
Hemoglobina (g/l)	131,0 ± 32,0	127,0 ± 21,1	0,090
WBC ( $\times 10^9/L$ )	8,0 ± 4,2	6,2 ± 2,8	0,000
Neutrófilos ( $\times 10^9/L$ )	4,9 ± 3,7	3,8 ± 2,3	0,002
Linfocitos ( $\times 10^9/L$ )	2,3 ± 1,1	1,7 ± 1,1	0,000
Plaquetas ( $\times 10^9/L$ )	199,5 ± 72,5	188,0 ± 72,0	0,083
NLR	2,1 ± 1,8	2,2 ± 1,8	0,761
PLR	90,8 ± 58,7	114,2 ± 92,2	0,001
<b>Parámetros bioquímicos</b>			
Creatinina ( $\mu\text{mol/L}$ )	84,0 ± 22,5	103,0 ± 28,2	0,003
Colesterol (mmol/L)	3,5 ± 1,3	4,3 ± 1,7	0,019
ALT (U/L)	26,0 ± 17,0	27,0 ± 17,2	0,889
AST (U/L)	40,0 ± 26,8	22,0 ± 22,0	0,724
GGT (U/L)	22,0 ± 9,5	58,0 ± 24,0	0,045
ALP (U/L)	193,0 ± 103,0	182,0 ± 58,2	0,956
LDH (U/L)	302,0 ± 122,0	346,0 ± 142,5	0,248

El valor de p indica diferencias entre los pacientes con COVID-19 y sin COVID-19,  $p < 0.05$  fue considerada estadísticamente significativa (resaltado en negritas), test de Mann Whitney; WBC: conteo global de leucocitos, NLR: índice neutrófilo/linfocitos; PLR: índice plaquetas/linfocitos; ALT: alanino aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; GGT: gamma-glutamyl-transferasa; ALP: fosfatasa alcalina; LDH: lactato deshidrogenasa.

### *C. Las diferencias en los parámetros de laboratorio entre pacientes con COVID-19 no graves y graves respaldan la predicción de la gravedad de la enfermedad*

En cuanto a la gravedad de la enfermedad, se observaron diferencias significativas en los parámetros hematológicos entre el grupo no grave y el grave, incluida la hemoglobina ( $p < 0,001$  prueba de Dunn, Tabla 2), WBC ( $p = 0,002$  prueba de Dunn, Tabla 2), neutrófilos ( $p < 0,001$  prueba de Dunn, Tabla 2) y recuentos de linfocitos ( $p = 0,003$  prueba de Dunn, Tabla 2). La proporción de neutrófilos a linfocitos ( $p < 0,001$  prueba de Dunn, Tabla 2) y la proporción de plaquetas a linfocitos ( $p = 0,019$  prueba de Dunn, Tabla 2) también fueron diferentes.

Además, detectamos diferencias en cuanto al colesterol ( $p = 0,005$  prueba de Dunn, Tabla 2), AST ( $p = 0,001$  prueba de Dunn, Tabla 2), LDH ( $p = 0,004$  prueba de Dunn, Tabla 2) y dímero D ( $p < 0,001$  prueba de Dunn, Tabla 2). Del mismo modo, se encontraron diferencias significativas entre pacientes con COVID-19 asintomáticos y graves (Tabla 2).

Se empleó el análisis ROC para definir los límites predictivos de la gravedad.

El recuento de neutrófilos  $\dot{y}$   $5,25 \times 10^9/L$ , NLR  $\dot{y}$  3, AST  $\dot{y}$  25,5 U/L y LDH  $\dot{y}$  387,5 U/L pueden identificar pacientes graves (Tabla 3). Para el resto de biomarcadores, la probabilidad de correcta clasificación o predicción no fue alta.

Con los parámetros seleccionados por curvas ROC, se ajustó una regresión logística binaria.

Con base en el modelo de regresión logística se construyó un nomograma para evaluar la identificación de COVID-19 grave (figura 1) empleando como variables: edad del paciente, comorbilidad y NLR mayor a tres. Para determinar un punto de corte en la línea de puntos totales (figura 1), se ajustó otra

curva ROC. El área bajo la curva (AUC) fue de 0,91, la sensibilidad del 94,1%, la especificidad del 81,9% y el punto de corte en la línea del punto total fue de 124. En consecuencia, la probabilidad de clasificación correcta fue alta.

Tabla 3. Valores predictivos de los parámetros de laboratorio para el diagnóstico de COVID-19 según las curvas ROC y la regresión logística binaria.

Curvas ROC						
Parámetros	Corte	AUC	Sig.	IC del 95%		Especificidad
WBC ( $\times 10^9/L$ )	<6,6*	0.669	0.000	0.589	0.75	0.705
Neutrófilos ( $\times 10^9/L$ )	<4.35*	0.638	0.002	0.556	0.721	0.653
Linfocitos ( $\times 10^9/L$ )	<1.95*	0.693	0.000	0.614	0.773	0.653
PLR	$\geq 95.8$	0.651	0.001	0.567	0.735	0.533
Creatinina	$\geq 91.5$	0.696	0.003	0.581	0.811	0.606
GGT	$\geq 46.5$	0.737	0.045	0.538	0.937	0.687

Regresión logística					
Parámetros	Coeff	Sig.	OR (exp Coeff)	IC del 95% (OR)	
				LL	UL
Linfocitos <1.95	3,257	0,045	25,970	1,079	625,116
GGT > 46.5	3,987	0,014	53,876	2,237	1297,681
WBC < 6.6	3,493	0,022	32,872	1,652	654,271
Constantes	-5,696	0,011	0,003		

AUC: área bajo la curva; Sig: significancia; IC: intervalo de confianza; Coeff: coeficiente; OR: razón de posibilidades; WBC: glóbulo blanco; PLR: relación plaquetas/linfocitos; GGT: gamma-glutamyl transferasa. \* La categoría de referencia fue pacientes sin COVID-19.

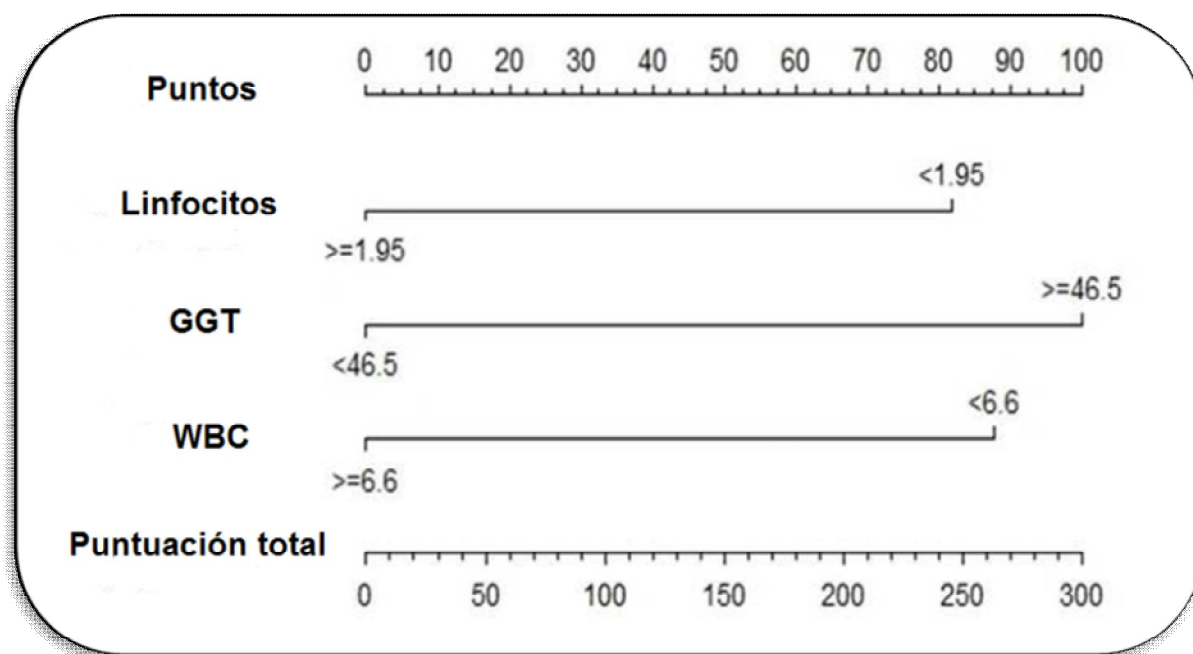


Figura 1. Nomograma para estimar la probabilidad de diagnóstico de COVID-19 en pacientes con síntomas respiratorios leves-moderados. GGT: gamma-glutamyl transferasa; WBC: glóbulo blanco.

#### IV. CONCLUSIONES

El estudio reveló que los pacientes asintomáticos y levemente sintomáticos al ingreso no fueron diferentes en cuanto a parámetros hematológicos y bioquímicos durante la primera ola de la pandemia de COVID-19 en Villa Clara, provincia ubicada en el centro de Cuba. Mientras que, entre los pacientes sintomáticos, la edad, las comorbilidades preexistentes y la NLR pueden respaldar la predicción de la gravedad de la enfermedad. Los datos de laboratorio de pronóstico pueden ser muy relevantes para la identificación oportuna de pacientes con mayor riesgo de resultados adversos. Por lo tanto, la evaluación de parámetros hematológicos y bioquímicos puede ayudar a identificar pacientes graves con COVID-19, que también tienen un alto riesgo de muerte. Las intervenciones médicas tempranas y el apoyo a estos pacientes pueden reducir la letalidad de esta enfermedad.

#### REFERENCIAS

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020; 323:1239-1242.
2. Saavedra D, Ane-Kouri AL, Sanchez N, Filgueira LM, Betancourt J, Herrera C, et al. An anti-CD6 monoclonal antibody (itolizumab) reduces circulating IL-6 in severe COVID-19 elderly patients. *Immun Ageing*. 2020; 17:34.
3. He R, Lu Z, Zhang L, Fan T, Xiong R, Shen X, et al. The clinical course and its correlated immune status in COVID-19 pneumonia. *J Clin Virol*. 2020; 127:104361.
4. Diaz Y, Ramos-Suzarte M, Martin Y, Calderon NA, Santiago W, Vinet O, et al. Use of a Humanized Anti-CD6 Monoclonal Antibody (Itolizumab) in Elderly Patients with Moderate COVID-19. *Gerontology*. 2020; 66:553-561.
5. Higgins V, Sohaei D, Diamandis EP, Prassas I. COVID-19: from an acute to chronic disease? Potential long-term health consequences. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2021; 58:297-310.
6. World Health Organization Clinical Management of COVID-19: Interim Guidance. [Internet] 27 mayo 2020. [citado 14 diciembre 2021]; Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332196/WHO-2019-nCoVclinical-2020.5-eng.pdf>