



Artículo Original

Hallazgos citotímicos en líquido pleural de pacientes con COVID-19, atendidos en un servicio de emergencia

Cytochemical findings in pleural fluid from patients with COVID-19, cared for in an emergency department

DOI

<https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2021.143.1235>

David Quispe-Aranda^{1,2,a}, Sara Arce-Silva^{1,b},
Ibeth Neyra-Vera^{1,b}, Jorge L. Maguiña^{3,a}

RESUMEN

Objetivo: El presente trabajo tuvo como propósito describir las características físicas, citológicas y bioquímicas, así como clasificar los líquidos pleurales de pacientes con COVID-19 como exudados o trasudados. **Materiales y Métodos:** Se realizó un estudio observacional, transversal descriptivo. Se recopiló datos del examen citotímico de muestras de líquido pleural procesadas entre los meses de abril a setiembre del 2020, en el laboratorio del Centro de Emergencias de Lima Metropolitana (CELM). **Resultados:** Durante el periodo de estudio un total de 81 muestras de líquido pleural de pacientes con COVID-19 fueron evaluadas, de estos, 26 cumplieron con nuestros criterios de elegibilidad. Catorce líquidos (54%), tuvieron un color rojo y 18 (69%) tuvieron un aspecto turbio. Los líquidos pleurales exudativos fueron la mayoría (n = 17), las proteínas totales presentaron una media de 3.3 gr/dl (DE: 1.5), LDH una mediana de 544 U/L (RIC: 262-2016), el recuento leucocitario tuvo una mediana de 610 leucocitos/ul (RIC: 180-968) y el recuento diferencial de polimorfonucleares una mediana 29% (RIC: 15-60). En cuanto a las características clínicas, del total de exudados el 41% correspondían a neoplasias y el 23% a neumonías. Mientras que, del total de trasudados (n=9), 45% provenían de pacientes con neoplasias. **Conclusiones:** En nuestro estudio observamos que la mayoría de las muestras de líquido pleural de pacientes con COVID-19 fueron clasificadas como exudados. Estas presentaron un bajo porcentaje diferencial leucocitario de polimorfonucleares. Los valores de los parámetros bioquímicos tales como proteínas totales y LDH se relacionaron adecuadamente con la clasificación de exudados.

Palabras Clave: COVID-19; líquido pleural; Hallazgos Morfológicos y Microscópicos; Histocitoquímica; Sistema Médico de Emergencia (Fuente: DeCS-BIREME).

ABSTRACT

Objective: The purpose of this work was to describe the physical, cytological and biochemical characteristics, as well as to classify the pleural fluids of patients with COVID-19 as

FILIACIÓN

1. Servicio de Bioquímica e Inmunología, Departamento de Patología Clínica, Hospital Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, Lima, Perú.
2. Escuela Profesional de Tecnología Médica, Universidad Privada San Juan Bautista - UPSJB, Lima, Perú.
3. Dirección de Investigación, Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI, EsSalud, Lima, Perú.
 - a. Licenciado en Tecnología Médica esp. Laboratorio Clínico.
 - b. Médico especialista en Patología Clínica.

ORCID

1. David Quispe-Aranda / [0000-0001-8227-5435](https://orcid.org/0000-0001-8227-5435)
2. Sara Arce-Silva / [0000-0002-5528-8924](https://orcid.org/0000-0002-5528-8924)
3. Ibeth Neyra-Vera / [0000-0002-3141-3655](https://orcid.org/0000-0002-3141-3655)
4. Jorge L. Maguiña / [0000-0002-4136-7795](https://orcid.org/0000-0002-4136-7795)

CORRESPONDENCIA

David German Quispe Aranda
Dirección: Jr. Godofredo García 433, Urbanización Micaela Bastidas - Los Olivos-
Celular: 946239023

EMAIL

davidquispearanda@gmail.com

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores niegan conflictos de interés.

FINANCIAMIENTO

Autofinanciamiento.

AGRADECIMIENTO

Al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) de la Seguridad Social del Perú (EsSalud) por el soporte para el desarrollo de este manuscrito a través de su Programa de Mentoring. Así también, a los profesionales Tecnólogos Médicos del laboratorio CELM, quienes apoyaron en el procesamiento de las muestras.

REVISIÓN DE PARES

Recibido: 17/05/2021
Aceptado: 20/09/2021

COMO CITAR

Quispe-Aranda, D., Arce-Silva, S., Neyra-Vera, I., & Maguiña, J. Hallazgos citotímicos en líquido pleural de pacientes con COVID-19, atendidos en un servicio de emergencia. Revista Del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo, 2021, 14(3), 267 -271. <https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2021.143.1235>



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.
Versión Impresa: ISSN: 2225-5109
Versión Electrónica: ISSN: 2227-4731
Cross Ref. DOI: 10.35434/rcmhnaaa
OJS: <https://cmhnaaa.org.pe/ojs>

exudates or transudates. **Materials and Methods:** An observational, descriptive cross-sectional study was carried out. Data was collected from the cytochemical examination of pleural fluid samples processed between the months of April to September 2020, in the laboratory of the Emergency Center of Metropolitan Lima (CELM). **Results:** During the study period, a total of 81 samples of pleural fluid from patients with COVID-19 were evaluated, of these, 26 met our eligibility criteria. Fourteen liquids (54%) had a red color and 18 (69%) had a cloudy appearance. Exudative pleural fluids were the majority (n = 17), total proteins presented a mean of 3.3 g / dl (SD: 1.5), LDH a median of 544 U / L (IQR: 262-2016), the leukocyte count had a median of 610 leukocytes / ul (IQR: 180-968) and the differential polymorphonuclear count a median 29% (IQR: 15-60). Regarding the clinical characteristics, of the total exudates, 41% corresponded to neoplasms and 23% to pneumonia. While, of the total transudates (n = 9), 45% came from patients with neoplasms. **Conclusions:** In our study we observed that most of the pleural fluid samples from patients with COVID-19 were classified as exudates. These presented a low differential leukocyte percentage of polymorphonuclear cells. The values of the biochemical parameters such as total proteins and LDH were adequately related to the classification of exudates

Keywords: COVID-19; pleural fluid; Morphological and Microscopic Findings; Histocytochemistry; Emergency Medical System. (Source: DeCS-BIREME).

INTRODUCCIÓN

La COVID-19 tiene un periodo de incubación de alrededor de 5 días (intervalo: 4-7 días) con un máximo de 12-13 días^(1,2,3), afecta en mayor proporción a varones (50-60%) de edad media, con enfermedades de base⁽³⁾. Los signos y síntomas comunes de la infección por SARS-CoV-2, incluyen fiebre, fatiga, tos seca y disnea; en casos graves, los pacientes presentan síndrome de dificultad respiratoria aguda, shock séptico, acidosis metabólica difícil de tratar y trastorno de la coagulación; sin embargo, algunos pacientes pueden no tener tales signos y síntomas clínicos⁽⁴⁾. La cantidad de casos confirmados durante el año 2020 según el Ministerio de Salud del Perú (MINSA) fue de 1'010,496 y la cifra de fallecidos ascendió a 37,574⁽⁵⁾.

Un importante porcentaje de pacientes graves con COVID-19 reportan entre sus hallazgos a nivel de tomografía la presencia de neumonía bilateral, con un patrón de opacidades lineales en forma de vidrio esmerilado con engrosamiento interlobular y de pared bronquial, así como agrandamiento de los ganglios linfáticos, presencia de derrame pericárdico y pleural, lo cual sugiere una gran respuesta inflamatoria a nivel pulmonar⁽⁶⁾. El derrame pleural es el acumulo de líquido en el espacio pleural entre las capas visceral y parietal, que puede clasificarse como trasudado o exudado, la prueba de oro para su diagnóstico es la radiografía de tórax⁽⁷⁾. A pesar de que el derrame pleural no es un hallazgo común en pacientes con infección por SARS-CoV-2, algunos estudios reportan su presencia^(8,9). Recientes estudios manifiestan mayor incidencia de derrame pleural asociados con la neumonía por coronavirus en pacientes críticamente enfermos o con casos graves en comparación con casos simples o con síntomas leves^(10,11,12). Otros estudios reportaron que un derrame pleural en pacientes con COVID-19 se asocia con un mal pronóstico⁽¹³⁾.

Poco se ha descrito sobre las características citológicas del derrame pleural en un paciente con infección por SARS-CoV-2. Un estudio previo de líquido pleural reportó la presencia de células mesoteliales con grandes y múltiples núcleos, consistente con un efecto citopático de infección por virus⁽¹⁴⁾. Aunque no es una metodología de uso común y recomendada por la complejidad en su proceso, se ha reportado la

presencia de SARS-CoV-2 a través de un ensayo de RT-PCR en tiempo real del líquido pleural^(12,15).

El objetivo de este estudio fue identificar las características físicas, citológicas y los parámetros bioquímicos para poder clasificar según los criterios de Light como exudados o trasudados las muestras de líquido pleural obtenidas de pacientes con COVID-19.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño y población de estudio

Se ejecutó un estudio observacional, transversal y descriptivo en muestras de líquido pleural de pacientes con COVID-19 severo, que fueron atendidos en el servicio de emergencia del Hospital Edgardo Rebagliati Martins en Lima, Perú, entre el 1° de abril y el 30 setiembre de 2020. De un total de 81 muestras de líquido pleural evaluadas para estudio citológico durante el periodo de estudio, se incluyeron 26 muestras que cumplieron los criterios de elegibilidad. Se incluyeron las muestras de líquido pleural obtenidas por toracocentesis de pacientes con diagnóstico de COVID-19 y se excluyeron las muestras de líquido pleural con datos incompletos e inconsistentes en los indicadores físicos, bioquímicos y celulares del examen citológico.

Definición de variables

Color del líquido pleural, éste se definió como rojo, amarillo, verde o marrón; aspecto se definió como transparente, ligeramente turbio o turbio⁽¹⁶⁾. El recuento leucocitario, se definió como el número de células observadas en cámara Neubauer por microlitro⁽¹⁷⁾. Recuento diferencial leucocitario, se definió como el porcentaje de leucocitos polimorfonucleares o mononucleares vistas en el microscopio previa tinción con colorante, definiéndose a predominio celular cuando una de estas 2 líneas celulares está por encima de 50%^(17,19). Glucosa, se definió como el nivel del analito en líquido pleural en mg/dl y proteínas como el nivel del analito en gr/dl, el cual puede clasificar un líquido pleural como exudado o trasudado⁽¹⁷⁾. Lactato deshidrogenasa, se definió como la determinación de la actividad enzimática en líquido pleural en U/L y que permite definir el líquido como exudado cuando tiene un valor mayor de 185 U/L y trasudado con valores por debajo de este (Criterio de Light)^(17,18,20).

Procedimientos en Laboratorio

Las muestras de líquido pleural se obtuvieron por toracocentesis por los médicos tratantes y estos fueron analizados a través de procedimientos estandarizados, siguiendo el manual de procedimientos del Laboratorio de Emergencia del Hospital Edgardo Rebagliati Martins- EsSalud. Brevemente, en todos los pacientes se insertó una aguja con jeringa de succión a través de la piel entre las dos costillas hasta llegar al espacio pleural, el cual corresponde al espacio entre la pared torácica y el pulmón. Posteriormente, la muestra de líquido pleural fue transportado al laboratorio para sus análisis, según las recomendaciones del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) para exámenes citoquímicos en muestras de líquido pleural^(18,19,20), que fueron adaptados para nuestro manual de procedimientos internos de laboratorio.

El recuento leucocitario se realizó en hemocitómetro de Neubauer de forma directa o manual, en casos de líquidos con abundante celularidad o líquidos hemorrágicos se hizo una dilución usando el reactivo de Turk. Luego se centrifugaron las muestras a 3,000 RPM por 5 minutos para proceder a realizar el examen del recuento diferencial leucocitario, para ello se realizó una extensión celular o frotis del sedimento obtenido post-centrifugación, la extensión fijada en calor se tiñó con el colorante Wright, finalmente para obtener el porcentaje de células se contaron con ayuda del microscopio 100 leucocitos, usando el objetivo 100x. Del sobrenadante post-centrifugación se realizaron los siguientes parámetros bioquímicos por métodos internacionalmente recomendados, en el analizador ADVIA 1800 (Siemens Healthineers®): glucosa (GLU), proteínas (PT), albúmina (Alb) y deshidrogenasa láctica (LDH).

En nuestro estudio, los líquidos pleurales fueron clasificados como trasudado o exudado en base a los criterios de Light, estos son ampliamente recomendados para clasificar correctamente los derrames, los criterios son: 1) la razón proteínas líquido pleural/proteínas plasma mayor a 0,5, 2) cociente LDH líquido pleural / LDH plasma mayor a 0,6 y 3) LDH en líquido pleural mayor 2/3 límite normal (que para el presente estudio fue de 185 U/L). Es suficiente 1 criterio para clasificar como exudado el líquido pleural en el estudio^(17,18,20).

Análisis estadístico

Todos los datos de las historias clínicas y los resultados de laboratorio fueron ingresados a una ficha de recolección de datos construida con fines de la presente investigación. Los datos posteriormente fueron ingresados a Microsoft Excel® para ser importados al software Stata versión 16.0 (StataCorp. College Station, TX, USA) para sus respectivos análisis.

Para las variables cuantitativas como glucosa, proteínas, albúmina y LDH, recuento de leucocitos y el recuento diferencial leucocitario, se calcularon medidas de tendencia central como media, mediana y medidas de dispersión como desviación estándar y rango intercuartílico. Para las variables categóricas como color, aspecto, tipo de líquido pleural: trasudados o exudados y enfermedad de base, se calcularon frecuencias absolutas y relativas. Todas las estimaciones incluyeron intervalos de confianza al 95% (IC 95%).

Finalmente, de forma exploratoria se compararon algunos

parámetros bioquímicos y citoquímicos entre exudados y trasudados empleando la prueba chi-cuadrado de Pearson.

Aspectos éticos

La presente investigación fue aprobada por el comité de ética específico para COVID-19 de EsSalud. Esta investigación no presentó ningún riesgo para los sujetos involucrados debido a que la información recolectada correspondía a fuente secundaria y la extracción de los datos no contó con información sensible o personal.

RESULTADOS

Un total de 81 muestras de líquido pleural fueron evaluadas en el periodo de estudio, de estos 26 cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. La clasificación empleando el criterio de Light: LDH \geq 185 U/L en líquidos pleural obtenidos de pacientes con diagnóstico de COVID-19 fue: 65%⁽¹⁷⁾ exudados y 35%⁽⁹⁾, trasudados. Entre las características físicas, podemos mencionar que el 54%⁽¹⁴⁾ tuvieron un color rojo y 69%⁽¹⁸⁾ un aspecto turbio. Con relación a los parámetros bioquímicos, según el tipo de líquido pleural, se encontró que en exudados la media y desviación estándar de glucosa, proteínas totales y albúmina fue 102,2 mg/dl (DE: 82,0), 3,3 gr/dl (DE: 1,5) y 1,9 gr/dl (DE: 1,1), respectivamente. Mientras que en los trasudados fueron 110,7 mg/dl (DE: 60,7), 2,1gr/dl (DE: 1,4) y ,09 gr/dl (DE: 0,71), respectivamente. Siendo estas diferencias no significativas ($p>0,05$).

Tabla 1. Características físicas y bioquímicas del líquido pleural, según clasificación de Light (n =26).

	Trasudados (n = 9)		Exudados (n = 17)	
	n	%	n	%
Características físicas				
Color				
Amarillo	4	44,4	6	35,3
Rojo	5	55,6	9	52,9
Verde	0	0,0	1	5,9
Marrón	0	0,0	1	5,9
Aspecto				
Transparente	2	22,2	1	5,9
Ligeramente turbio	2	22,2	3	17,7
Turbio	5	55,6	13	76,5
Características bioquímicas				
Glucosa (mg/dl)				
Media, DE*	110,7	60,7	102,2	82,0
Mediana, RIC§	123	68 - 128	98	41 - 137
Proteínas (gr/dl)				
Media, DE*	2,1	1,4	3,3	1,5
Mediana, RIC§	1,8	1,4 - 3,3	2,8	2,5 - 4,0
Albumina (gr/dl)				
Media, DE*	1,09	0,71	1,9	1,1
Mediana, RIC§	1,0	0,8 - 1,6	1,7	1,2 - 2,6
LDH (U/L)				
Media, DE*	107,6	41,6	3367,1	6031,1
Mediana, RIC§	118	105 - 134	544	262 - 2016
Características citológicas				
Recuento de leucocitos (células/ul)				
Mediana, RIC	52	32 - 285	610	180 - 968
Recuento diferencial de polimorfonucleares				
Mediana, RIC	15	3 - 40	29	15 - 60

*DE: Desviación estándar §RIC: Rango intercuartílico

Finalmente, tuvo de LDH en los líquidos pleural tipo exudado una mediana de 544 U/L (RIC: 262-2016); mientras que los líquidos trasudativos, 118 U/L (RIC: 105-134).

Entre las características citológicas en los líquidos pleurales clasificados como exudado, el recuento leucocitario presentó una mediana de 610 leucocitos/ul (RIC: 180-968) mientras que en líquidos pleurales trasudativos una mediana de 52 leucocitos/ul (RIC: 32-285). Así mismo, el recuento de polimorfonucleares de líquidos pleurales exudativos presentó una mediana de 29% (RIC: 15-60), mientras que en trasudados una mediana fue de 15% (RIC: 3-40), como se detalla en la tabla 1.

En la tabla 2 se describen las características demográficas y clínicas de los pacientes con COVID-19, a quienes se les estudio el líquido pleural., edad fue 65 años (DE: 15,5) y la mayoría de los líquidos analizados fueron de varones, 61%⁽¹⁶⁾. En cuanto a las características clínicas, del total de trasudados el 45% fueron de pacientes con algún tipo de neoplasia, el 33% de pacientes con diabetes y el 22% de pacientes con diagnóstico de neumonía. Del total de pacientes con líquidos del tipo exudativo, el 41% provino de pacientes con diagnóstico de neoplasia, el 23% tuvo neumonía y 18% fueron diabéticos.

Tabla 2. Características demográficas y clínicas de pacientes con liquido pleural, según clasificación de Light (n = 26).

	Trasudados (n = 9)		Exudados (n = 17)	
	n	%	n	%
Características demográficas				
Edad				
Media, DE	58,2	9,6	67,8	17,2
Sexo				
Masculino	5	56	11	65
Femenino	4	44	6	35
Características clínicas				
Neoplasia	4	45	7	41
Neumonía	2	22	4	23
Hipertensión	0	0	1	6
Derrame no clasificado	0	0	1	6
Diabetes	3	33	3	18
Insuficiencia cardiaca congestiva	0	0	1	6

*DE: Desviación estándar

DISCUSIÓN

Nuestro estudio describe las características físicas, citológicas y bioquímicas de los derrames pleurales de pacientes con COVID-19 severo atendidos en un hospital nivel III altamente especializado. Los pacientes con COVID-19 severo, son pacientes que han desarrollado un cuadro grave de neumonía, por lo tanto, la mayoría requerirán ventilación mecánica⁽²¹⁾. Estudios reportan que en pacientes con COVID-19, la frecuencia de derrame pleural es alrededor del 9% al 11%^(22, 23), asociándose esta a mayor mortalidad^(22,24). Por lo tanto, una adecuada caracterización de los líquidos pleurales ayudaría en el manejo clínico de los pacientes.

Una de las primeras evaluaciones de un líquido pleural, es

determinar si la muestra, es exudado o trasudado. Cuando un paciente presenta un líquido trasudado, la terapia debe ser dirigida a la insuficiencia cardiaca subyacente o cirrosis, mientras que al tratarse de un exudado es necesario identificar al agente. En nuestro estudio, al tratarse de pacientes con COVID-19, es posible que el derrame pleural del tipo exudado tenga su origen en el SARS-CoV-2 y/o una complicación del mismo, mientras que los líquidos trasudados posiblemente tengan su origen en la insuficiencia cardiaca asociada a la neumonía que presenta todo paciente⁽²⁵⁾.

Existe poca evidencia científica sobre las características de líquido pleural en pacientes con COVID-19. Algunos reportes de casos, como el de Chen HR et al.⁽¹⁴⁾ en un paciente con COVID-19 con liquido pleural de tipo exudativo, reportaron un recuento de leucocitos 3,060 células/ul, siendo similar en nuestro estudio, en promedio 5,355 células/ul, ambos elevados. En el mismo reporte se describió también un líquido pleural con predominio de mononucleares al 98%, ligeramente similar a nuestros hallazgos, donde se encontró un predominio de mononucleares con una mediana de 67%. Esta elevada frecuencia de mononucleares en los derrames pleurales podría ser una respuesta a un secuestro linfocitario a nivel de órganos y la linfopenia observada en sangre periférica⁽²⁷⁾.

Oyonarte MW et al, reportó que el predominio de polimorfonucleares en exudados es sugerente de un derrame de origen viral, como lo descrito en influenza⁽¹⁶⁾, pero en nuestro análisis se encontró que los líquidos de pacientes con infección por SARS-CoV-2 no tuvieron un predominio de polimorfonucleares (mediana en exudados 29%, mediana en trasudados 15%). Por otro lado, Quesada GR et al.,⁽¹⁷⁾ reportó que los exudados tienen un número de leucocitos mayor a 1000 células/ul. Nosotros encontramos resultados similares, hallándose en promedio 5355,8 células/ul en exudados y 181,9 células/ul en los trasudados. Esto nos hace pensar que la presencia del agente tendría un efecto directo sobre la elevación de leucocitos y la linfopenia, que ampliamente se ha reportado en pacientes con COVID-19⁽²⁶⁾, siendo una posible hipótesis, que SARS-CoV-2 podría atacar directamente a los linfocitos o destruir los órganos linfoides. Así mismo, en casos severos de COVID-19 se ha propuesto que la hipercitoquinemia es el principal desencadenante de la enfermedad e incluso su presencia sumada a la linfopenia, representa el progreso no controlado de la misma⁽²⁹⁾.

Algunos parámetros bioquímicos como glucosa, proteínas y otros, son parte de la evaluación del líquido pleural y sus alteraciones nos sugieren si estamos ante un líquido exudado o trasudado⁽²⁸⁾. Quesada et al., por ejemplo, sugieren que un valor de proteínas > 3 gr/dl en un derrame pleural, lo clasifica como exudado. Nosotros, en nuestro estudio encontramos en promedio 3,3 gr/dl en muestras de líquidos exudativos y 2,1 gr/dl en trasudados. Finalmente, Quesada GR et al, en pacientes sin infección por SARS-CoV-2, encontró que las muestras de derrame pleural del tipo exudado presentan valores de glucosa menores a 61 mg/dl, siendo en nuestro estudio en promedio mayor a 100 mg/dl incluso en los líquidos de derrame trasudativo. Estos hallazgos, van acorde a lo reportado por Mousa Shafer 122mg/dl⁽³⁰⁾. Sin embargo, mayores estudios son necesarios de evaluar, dado que estos

valores podrían verse afectados por condiciones preexistentes como diabetes.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. Primero, un pequeño tamaño de muestra, aunque a nuestro conocimiento, este sería el primer reporte de las características del líquido pleural en pacientes con COVID-19. Segundo, algunas muestras no tuvieron resultados completos para algunos analitos bioquímicos de interés por falta del reactivo para su determinación, falta de transcripción de algún valor o presencia de coágulos en las muestras del líquido. Finalmente, no se realizó un cultivo de los líquidos pleurales en búsqueda de otros agentes que podrían ser la causa del derrame pleural. Sin embargo, ante un diagnóstico confirmado de SARS-CoV-2, la probabilidad de que la causa sea otro agente es baja.

Conclusión

En conclusión, se observó que las muestras de líquido pleural de pacientes con COVID-19, se presentan como exudado en mayor frecuencia. Estos presentan un bajo porcentaje diferencial de polimorfonucleares, y las características físicas que más resaltan son el color rojo y el aspecto turbio. Se recomienda el desarrollo de más estudios que verifiquen nuestros hallazgos, así como un análisis citológico más completo con equipos automatizados e implementar estrategias para mejorar la calidad de las muestras.

Agradecimientos: Al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) de la Seguridad Social del Perú (EsSalud) por el soporte para el desarrollo de este manuscrito a través de su Programa de Mentoring. Así también, a los profesionales Tecnólogos Médicos del laboratorio CELIM, quienes apoyaron en el procesamiento de las muestras.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Park SE. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome -coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). *Clin Exp Pediatr*. 2020; 63(4):119-124. doi: 10.3345/cep.2020.00493.
- Malik YA. Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. *Malays J Pathol*[Internet]. 2020[citado 2020 Agos 21]; 42(1):3-11. Available from: <https://bit.ly/3kwojll>
- Trilla A. One world, one health: The novel coronavirus COVID-19 epidemic. *MedClin (Barc)*. 2020; 154(5):175-177. doi: 10.1016/j.medcli.2020.02.002.
- Zhang J, Chai C, Li L, Qu M, Duan H, Ren L, et al. COVID-19 with pleural effusion as initial symptom: analysis of a case study. *Annals of Palliative Medicine*. 2020; 3710-3715. doi: 10.21037/apm-20-1720. PMID: 33065808.
- Plataforma digital única del estado Peruano [Internet]. MINSA. 2020 [citado 27 octubre 2020]. Disponible en: <https://www.gob.pe>
- Mo P, Xing Y, Xiao Y, Deng L, Zhao Q, Wang H, et al. Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020:ciaa270. doi: 10.1093/cid/ciaa270.
- Audain-Gordon TD, Revé-Audain M, Tamayo-Audain Y, Diaz-Nordet JC. Derrame pleural: diagnóstico y terapéutica. *Revista Información Científica* [Internet]. 2014[citado 2020 Jan 27]; 86 (4): 763-771. Available from: <https://bit.ly/2ZmkCLI>.
- Zhu J, Zhong Z, Li H, Ji P, Pang J, Li B, et al. CT imaging features of 4121 patients with COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol*. 2020; 92(7):891-902. doi: 10.1002/jmv.25910.
- Wang X, Liu C, Hong L, Yuan C, Ding J, Jia Q, et al. Hallazgos de TC de pacientes infectados con SARS-CoV-2. *Imágenes BMC Med*. 2020;20(1):70. doi: 10.1186/s12880-020-00471-6.
- Li K, Wu J, Wu F, Guo D, Chen L, Fang Z, et al. The Clinical and Chest CT Features Associated With Severe and Critical COVID-19 Pneumonia. *InvestRadiol*. 2020; 55(6):327-331. doi: 10.1097/RLI.0000000000000672.
- Javed N, Naeem H, Sattar RA, Ikram U. COVID-19 Associated Pneumonia and Pleural Effusion Masquerading as Heart Failure in Rheumatic Heart Disease. *Eur J Case ReplInternMed*. 2020; 7(8):001842. doi: 10.12890/2020_001842.
- Mei F, Bonifazi M, Menzo S, Berardino ADM, Sediari M, Paolini L, et al. First Detection of SARS-CoV-2 by Real-Time Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction Assay in Pleural Fluid. *Chest*. 2020;158(4):e143-e146. doi: 10.1016/j.chest.2020.05.583.
- Chon Y, Kim JY, Suh YJ, Lee JY, Park JS, Moon SM, et al. Adverse Initial CT Findings Associated with Poor Prognosis of Coronavirus Disease. *J KoreanMedSci*. 2020; 35(34):e316. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e316.
- Chen HR, Zou H, Xue M, Chen ZB, Chen WX. A Case of Childhood COVID-19 Infection with Pleural Effusion Complicated by Possible Secondary Mycoplasma pneumoniae Infection. *PediatrInfectDis J*. 2020; 39(7):e135-e137. doi: 10.1097/INF.0000000000002721.
- Baek MS, Kim WY, Lee KJ, Noh CS. Detection of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in the Pleural Fluid. *Infect Chemother*. 2020;52. Doi:10.3947/ic.2020.0045.
- Oyonarte MW. Enfoque diagnóstico en el paciente con derrame pleural. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2015;26(3):313-24. DOI: 10.1016/j.rmcl.2015.06.008
- Quesada GR, Pozo-Abreu S, Martínez LJ. Derrames pleurales trasudados y exudados: clasificación. *Rev Cuba Reumatol*. 2018; 20(3):e38. doi.org/10.5281/zenodo.1467775
- Páez PI, Pino AP, Rodríguez VJ., Gassiot NC. Derrame pleural: marcadores bioquímicos en el enfoque diagnóstico. *Rev Cubana med* [Internet]. 1998 [citado 2020 Oct 20]; 37(2):93-99. Disponible en: <https://bit.ly/2XEuEGR>
- Guide H56-A: Body Fluid Analysis for Cellular Composition; Approved Guideline [Internet]. CLSI. 2007 [citado 17 octubre 2020]. Available from: <https://bit.ly/39oJbc3>
- Guide C49-A: Analysis of Body Fluids in Clinical Chemistry; Approved Guideline [Internet]. CLSI. 2007 [citado 17 octubre 2020]. Available from: <https://bit.ly/2Zmlwra>
- Jirak P, Larbig R, Shomanova Z, Fröb EJ, Dankl D, Torgersen C, et al. Myocardial injury in severe COVID-19 is similar to pneumonias of other origin: results from a multicentre study. *ESC Heart Failure*. 2021;8(1), 37-46. doi:10.1002/ehf2.13136.
- Wei XS, Wang X, Ye L, Niu Y, Peng WB, Wang ZH, et al. Pleural effusion as an indicator for the poor prognosis of COVID-19 patients. *International Journal of Clinical Practice*. 2021; 75 (6): e14123. doi: 10.1111/ijcp.14123.
- Kumar A, Weng Y, Duanmu Y, Graglia S, Lalani F, Gandhi K, et al. Lung ultrasound findings in patients hospitalized with COVID-19. *Journal of Ultrasound in Medicine: J Ultrasonido Med*. 2021; 10.1002/jum.15683. doi: 10.1002/jum.15683.
- Zhan N, Guo Y, Tian S, Huang B, Tian X, Zou J, et al. Clinical characteristics of COVID-19 complicated with pleural effusion. *BMC Infectious Diseases*. 2021;21(1):176. doi: 10.1186/s12879-021-05856-8.
- Jany B, Welte T. Pleural Effusion in Adults-Etiology, Diagnosis, and Treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2019;116 (21):377-386. doi: 10.3238/arztebl.2019.0377.
- Zhao K, Li R, Wu X, Zhao Y, Wang T, Zheng Z, et al. Clinical features in 52 patients with COVID-19 who have increased leukocyte count: a retrospective analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39 (12):2279-2287. doi: 10.1007/s10096-020-03976-8.
- Huang I, Pranata R. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care*. 2020;8(1):36. doi.org/10.1186/s40560-020-00453-4.
- Chong WH, Huggins JT, Chopra A. Characteristics of Pleural Effusion in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Pneumonia. *Am J Med Sci*. 2021;361(2):281-284. doi: 10.1016/j.amjms.2020.09.008.
- Fathi N, Rezaei N. Lymphopenia in COVID-19: Therapeutic opportunities. *Cell Biol Int*. 2020; 44: 1792-1797. [Doi: 10.1002/cbin.11403](https://doi.org/10.1002/cbin.11403).
- Hussein MS, Ul-Haq I, Thomas M, Allangawi M, Elarabi A, Hameed M. Pleural effusion secondary to covid-19 infection. *Chest*. 2020;158(4):A2442. Doi: 10.1016/j.chest.2020.09.027.