

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
**TÍTULO DEL PROYECTO**

**Comparación de dos índices hemáticos (Índice Neutrófilo/Linfocito e Índice Linfocito/Plaqueta) entre pacientes con COVID-19 y su asociación con las complicaciones respiratorias y mortalidad.**

**TESIS**

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
**ESPECIALISTA EN HEMATOLOGIA**

PRESENTA:  
**IRMA KAREN PELLON TELLEZ**

**TUTOR DE TESIS DR CHRISTIAN RAMOS PEÑAFIEL.**  
**MÉDICO ADSCRITO EN HEMATOLOGÍA HGM.**

**CIUDAD DE MÉXICO, A 04 DE DICIEMBRE DEL 2020.**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## TABLA DE CONTENIDO

|       |  |    |
|-------|--|----|
| 1     | ANTECEDENTES.....  | 7  |
| 1.1   | Situación actual de la Infección por Covid-19 .....        | 7  |
| 1.2   | Alteraciones hematológicas en pacientes con COVID-19 ..... | 8  |
| 2     | PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN .....          | 12 |
| 3     | JUSTIFICACIÓN .....  | 13 |
| 4     | HIPÓTESIS .....  | 14 |
| 5     | OBJETIVOS .....  | 14 |
| 5.1   | General .....  | 14 |
| 5.2   | Específicos .....  | 15 |
| 6     | METODOLOGÍA .....  | 15 |
| 6.1   | Tipo y diseño de estudio .....                             | 15 |
| 6.2   | Universo del trabajo.....                                  | 15 |
| 6.3   | Tamaño de la muestra .....                                 | 15 |
| 6.4   | Definición de las variables. ....                          | 16 |
| 6.4.1 | Variables dependientes .....                               | 16 |
| 6.4.2 | Variables independientes o explicativas .....              | 16 |
| 6.5   | Grupos de Estudio .....                                    | 17 |
| 6.6   | Criterios de inclusión, exclusión .....                    | 18 |
| 7     | PROCEDIMIENTO .....  | 18 |
| 8     | FLUJOGRAMA DE METODOLOGÍA DE RECOLECCIÓN DE DATOS .....    | 19 |
| 9     | ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....                                 | 20 |
| 10    | CONSIDERACIONES ÉTICAS.....                                | 20 |
| 11    | RECURSOS UTILIZADOS .....                                  | 20 |
| 12    | CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....                            | 21 |
| 13    | RESULTADOS .....   | 22 |
| 13.1  | Características clínicas.....                              | 22 |
| 13.2  | Parámetros de laboratorio .....                            | 22 |
| 13.3  | Asociación del dímero D con los índices hemáticos .....    | 25 |
| 13.4  | Impacto en las complicaciones asociadas .....              | 28 |

|                       |    |
|-----------------------|----|
| 14 DISCUSIÓN .....    | 31 |
| 15 CONCLUSIONES ..... | 32 |
| 16 ANEXOS .....       | 33 |
| 17 BIBLIOGRAFÍA ..... | 34 |

**TÍTULO DEL PROYECTO.**

**Comparación de dos índices hemáticos (Índice Neutrófilo/Linfocito e Índice Linfocito/Plaqueta) entre pacientes con infección por COVID-19 y su asociación con las complicaciones respiratorias y mortalidad.**

## Alteraciones hematológicas en pacientes con COVID-19

### Resumen

Actualmente la pandemia de COVID-19 es una prioridad para los servicios de salud alrededor del mundo. A diferencia de la epidemia SARS-CoV en el 2012, COVID-19 muestra alteraciones específicas en el conteo leucocitario, las cuales se acentúan en casos severos y con falla respiratoria. El índice Neutrófilo Linfocito ha sido de gran utilidad en la evaluación de procesos infecciosos respiratorios mostrando una sensibilidad semejante a escalas como el CURB65. Debido a que la infección por COVID-19 muestra alteraciones en la proporción de la hematimetría estos índices pueden ser de utilidad en la evaluación de pacientes con infección por COVID-19.

**Justificación.** Tanto el índice Neutrófilo-Linfocito (INL) como el índice Linfocito-Plaqueta (ILP) se encuentran validados para procesos infecciosos respiratorios y son de utilidad para predecir mortalidad o complicaciones respiratorias (requerimiento de soporte ventilatorio), debido a que la infección por COVID-19 cursa al diagnóstico y seguimiento con alteración en diferentes parámetros hemáticos, la determinación de estos índices durante el seguimiento pueden ser de gran utilidad para el monitoreo de los pacientes.

**Objetivo.** Describir la utilidad del índice Neutrófilo-Linfocito y Linfocito-Plaqueta sobre las complicaciones respiratorias y muerte en pacientes con infección por COVID-19.

**Diseño del estudio.** Retrospectivo, Longitudinal, Observacional, Analítico basado en los registros clínicos de los expedientes con infección por COVID-19.

**Metodología.** Se analizaron los registros clínicos y de laboratorio de los expedientes confirmados con infección por COVID-19 atendidos en el Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, se construyeron los índices y se compararon con la mortalidad y complicaciones respiratorias.

**Análisis estadístico.** Se realizó un análisis de riesgo de cada parámetro de laboratorio sobre la mortalidad, el riesgo de cada índice sobre las complicaciones respiratorias y la mortalidad se establecerá mediante el cálculo del Odds Ratio. La diferencia de los diferentes parámetros de la hematimetría entre los casos severos que requirieron soporte ventilatorio se estableció mediante una T-student, considerándose como significativo un

valor de  $P \leq 0.05$ . Para el análisis de supervivencia, se realizó mediante el método de Kaplan Meier, la comparación entre los grupos se realizará mediante el test de log-Rank.

**Resultados.** El impacto de las diferentes variables sobre las complicaciones (muerte o soporte ventilatorio), la edad por encima de los 60 años fue un factor de riesgo constante. En cuanto los conteos sanguíneos individuales, la leucocitosis fue un factor de riesgo constante, siendo más marcado por un conteo sanguíneo superior a  $8 \times 10^3/\text{mcl}$ . La eosinopenia en el caso del soporte ventilatorio también brindó un riesgo, (OR 1.800), no así las determinaciones de dímero D, la cuales no mostraron un impacto individual sobre las complicaciones. En cuanto a los índices sanguíneos, solo el INL  $>7$  mostró un impacto significativo sobre la supervivencia (OR 1.4118) así como para el soporte ventilatorio (OR 1.7473). Índices como el IML (Índice monocito-linfocito) o el ILP no mostraron impacto sobre las complicaciones asociadas a COVID-19.

**Palabras clave.** Alteraciones hematológicas, índices hemáticos, Infección por Covid-19.

## 1. ANTECEDENTES

### 1.1 Situación actual de la infección por COVID-19

Hasta el momento de la escritura de este manuscrito, la pandemia de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) ha cobrado 1,475,412 muertes alrededor del mundo, con 63,584,030 (1) casos confirmados y a diferencia de meses previos donde el epicentro se encontraba en la provincia de Hubei en China, actualmente se centra en la costa este de los Estados Unidos, España, Italia y en diferentes países de Latinoamérica. A diferencia de la epidemia por coronavirus en el 2002 (SARS-CoV) y la del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), la mortalidad esperada para la pandemia por COVID-19 es menor, pero no así la velocidad de transmisión alrededor del mundo(2). En contraste con las dos epidemias anteriores, la tecnología es una herramienta que ha tenido un gran papel, la digitalización de documentos y los mapeos en tiempo real han permitido entender el comportamiento de la pandemia e implementar estrategias para disminuir el riesgo de exposición (3).

La capacidad de contagio del virus es un riesgo para la población general, pero especialmente para individuos con comorbilidades (diabetes, hipertensión, cáncer, obesidad), personal sanitario y finalmente de laboratorio. Zhou y colaboradores describieron el desenlace clínico de 191 pacientes de dos hospitales de referencia de la provincia de Wuhan, China (Hospital Jinyntan y el Hospital de Afectación Respiratoria de Wuhan), del total de los casos atendidos el 48% contaba con comorbilidades, siendo la hipertensión arterial la más común (30%), seguido por diabetes mellitus (19%) y enfermedad coronaria (8%). La media de inicio de los síntomas fue de 22 días (18 a 25 días), con uso de ventilación mecánica en 32 de los 191 casos (97% de mortalidad) (4). Yang y colaboradores describieron una experiencia semejante en la atención de pacientes críticos en el Hospital de Jin Yin-tan, donde los síntomas principales fueron tos (77%), disnea (63%) y fiebre (98%), desde el inicio de los síntomas hasta los cambios radiológicos transcurrió una media de 5 días (IC 3-7 días) y el tiempo de admisión a la Unidad de Cuidados Intensivos(UCI) de 9.5 días (IC 7 a 12.5 días)(5). De los casos que ingresaron a la UCI, todos contaron con alteraciones sanguíneas, principalmente en los conteos sanguíneos y en la coagulación.

Además se presentaron alteraciones en la hematimetría en los pacientes con infección activa, entre ellos la Linfopenia, leucopenia, trombocitopenia e incremento en los valores

de dímero D, estas alteraciones se han asociado a un aumento en los niveles de IL-6, lo que se asocia a la tormenta de citocinas característica de la enfermedad (6). Hasta el momento no existe un tratamiento específico y las medidas se implementan según el estado de severidad de cada paciente.

## **1.2 Alteraciones hematológicas en pacientes con COVID-19.**

Las alteraciones hematológicas se pueden dividir en dos aspectos: anormalidades en el conteo celular y hemostasia. A continuación, se describirán las alteraciones específicas resaltando en la parte final la presencia de eosinopenia.

La primera serie de casos (n=140) fue descrita por Zhang y colaboradores, en el hospital de Zhongnan en la provincia de Hubei, China. Dentro de las alteraciones en pacientes en estado crítico se encontró el valor absoluto de linfocitos (promedio de  $0.7 \times 10^3/\text{mcl}$ ) (7).

Cheng y colaboradores en su serie de casos del Hospital de Tongji identificaron diferencias significativas entre los casos fallecidos y aquellos que se recuperaron de la infección por COVID-19. La media de leucocitos fue mayor en las defunciones ( $10.2$  vs  $5.0 \times 10^3/\text{mcl}$ ), encontrándose un conteo superior a  $10 \times 10^3/\text{mcl}$  en hasta 50% de los casos. La media de neutrófilos también fue mayor ( $9.0$  ( $5.4$ - $12.7$ ) vs  $3.2$  ( $2.4$ - $4.5$ )  $\times 10^3/\text{mcl}$ ), con valores superiores a  $6.3 \times 10^3/\text{mcl}$  en hasta 66% de los casos, con una marcada linfopenia ( $0.5 \times 10^3/\text{mcl}$ ) en especial en pacientes que fallecieron (39%) (8). Estas anormalidades son constantes en la mayor parte de las series de China. Du y colaboradores evaluaron las características de 85 pacientes finados por infección por COVID-19, semejante a otras series la mayor mortalidad se identificó en adultos mayores (media de edad de 65.8 años), la mayor parte de los casos contaron con comorbilidades (68.2%, principalmente hipertensión) y a su ingreso el 44.7% (n=38) mostraron conteos de leucocitos por debajo del rango normal debida en su mayoría (77.6%) a la presencia de linfopenia (9)

En un metaanálisis que incluyó 12 series de casos con un total de 2282 casos, demostró que existe un recuento de linfocitos significativamente menor en pacientes con COVID-19 graves (admisión a UTI, uso de ventilación mecánica o muerte) con una diferencia de medias de  $0,31 \times 10^9 / \text{L}$  en comparación con el grupo no grave IC:  $-0.42$  a  $-0.19 \times 10^9 / \text{L}$ , con una OR de 2,17 (IC del 95%: 1.0-4.6). La presencia de linfopenia se asocia con un riesgo tres veces mayor de cursar con infección grave por COVID-19. (10)

Chen y colaboradores en su experiencia en Shanghai, identificaron que la linfopenia fue un dato constante (47.4%), en especial en los casos que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos, otros datos como la velocidad de sedimentación globular también se encontró aumentada en estos pacientes (85.5%)(11).

Al igual que en las neumonías comunitarias, la presencia de linfopenia severa se ha asociado a un riesgo elevado de muerte. Puede establecerse una relación entre neutrófilos y linfocitos por medio del índice denominado Neutrófilo-Linfocito(11). Estos índices son de utilidad en especial para predecir complicaciones respiratorias, como por COVID-19 en donde la mortalidad oscila entre el 2-9% en comparación con la epidemia del 2012 (10%) o Síndrome Respiratorio del Este Medio (37%) (12) Curiosamente a diferencia de este índice, en los pacientes con infección por COVID-19 a presencia de eosinopenia la cual se correlacionó de manera positiva ( $r=.486$ ,  $p<0.001$ ) con el conteo de linfocitos, encontrándose en hasta más de la mitad de los casos con severidad (13).

Indicadores bioquímicos de respuesta inflamatoria sistémica como el índice de neutrófilo linfocito, índice de linfocito plaqueta e índice de monocito linfocito pudieran ser biomarcadores séricos de utilidad y predictores de enfermedad grave en pacientes con neumonía viral. Un índice neutrófilo /linfocito y la edad se asociaron como factores independientes de severidad de la enfermedad. (14).

En otro estudio se identificaron un conjunto de 10 características epidemiológicas y clínicas asociadas con el desarrollo de una enfermedad crítica entre los pacientes con enfermedad COVID-19, entre ellas el índice neutrófilo-linfocito, puntuación de riesgo llamado (COVID-GRAM) utilizado en varios centros. (15).

Pacientes con enfermedad grave presentaron un NLR significativamente mayor al ingreso hospitalario en comparación con los pacientes con una forma más leve de COVID-19. (16)

Estos resultados se relacionan con la teoría de un estado hiperinflamatorio de la enfermedad, propuesta por Qin y col., existe mayor expresión de citocinas y quimiocinas proinflamatorias en pacientes con COVID-19, especialmente en los casos graves, el consumo de linfocitos T CD4 + y CD8 + y la disminución de linfocitos T reguladores, podría resultar en respuestas inflamatorias agravadas y la producción de una tormenta de citocinas y deterioro de órganos implicados. (17).

Liu y colaboradores describieron en el hospital de Xixi (China) la evolución de 10 casos de pacientes tratados con lopinavir; a su ingreso la mitad de ellos contaba con un conteo de eosinófilos menor al normal, se recuperaron cerca del día 9 de seguimiento (18).

A pesar de que la evidencia aún es poca, esto sugiere que, dentro de la respuesta innata en contra del virus, los linfocitos como los eosinófilos juegan un papel fundamental en el control de la infección. Esta conexión no es nueva, ya que su respuesta se encuentra mediada principalmente por linfocitos Th2 mediante la producción de interleucinas como la IL-5 y responden a estímulos como la eotaxina-1 (CCL11), MIP-1 $\alpha$  (CCL3) y RANTES (CCL5) (19,20). Otra hipótesis sugiere que su ausencia ya sea por consumo o por depuración exacerbaría el cuadro infeccioso respiratorio ya que los eosinófilos permiten la expansión clonal de los linfocitos T por ser una célula presentadora de antígeno (MCH-II) (21,22).

Las complicaciones asociadas a la ausencia de eosinófilos pueden explicarse de manera semejante al virus de para-influenza 1, pues la activación de los eosinófilos permite inducir un mayor aclaramiento del virus del tracto respiratorio por la producción de óxido nítrico mediado por el receptor tipo Toll-7 (TLR-7) (23).

Qu R y colaboradores evaluaron los reportes de 30 casos de pacientes del hospital municipal de Huizhou China. Se analizaron diferentes parámetros de laboratorio resaltando los conteos plaquetarios durante el seguimiento, el índice plaquetas-linfocito fue mayor en pacientes graves ( $466.24 \pm 471.86$ ) en comparación con los casos no graves ( $19.62 \pm 130.40$ ), a su vez mientras más alto fue el valor del índice se correlacionó directamente con la duración del internamiento, este estudio concluyó que aquellos casos con un índice superior a 126.7 deben de vigilarse de manera estrecha debido a la posibilidad de complicaciones(24).

Las infecciones virales pueden inducir trombocitopenia por la presencia de auto-anticuerpos en contra de las diferentes glicoproteínas (por ejemplo, Citomegalovirus (CMV), Virus de Inmunodeficiencia Adquirida(VIH), virus Coxsackie, virus de Epstein-Barr, dengue), disminución de la producción de Trombopoyetina por afección hepática (por ejemplo, Virus de Hepatitis C) o por replicación del virus directamente en el megacariocito (por ejemplo, VIH y CMV) (25,26).

Durante la pandemia por COVID-19 la mayor parte de las series iniciales reportaron un conteo de plaquetas en parámetros normales, inclusive sin evidenciar una diferencia significativa entre los casos que requirieron atención en la UCI o que pudieron ser atendidos de manera ambulatoria (27). Lippi y colaboradores en un meta-análisis de nueve estudios de pacientes afectados por COVID-19 (1779 casos), reportan 22.4% de pacientes en estado grave. En siete de los nueve estudios se identificó que conteos bajos de plaquetas mostraron una asociación directa con la mortalidad, también aquellos casos graves cuya media de plaquetas fue mucho menor ( $31 \times 10^3/\text{mcl}$ ) e incluso en cuatro de ellos se identificó que un conteo menor del rango normal se asoció a un riesgo significativo de infección severa por COVID-19 (28).

La trombocitopenia se encuentra documentada que es un factor de incremento de riesgo de enfermedad grave y de mortalidad; por lo que debe servir como un indicador clínico de agravamiento de la enfermedad durante la hospitalización. Dicha evidencia se ha documentado en diferentes series de casos y en un metaanálisis que incluyó nueve estudios clínicos con 1779 pacientes. En este documento se encontró que la trombocitopenia se asoció a un riesgo cinco veces mayor de presentar formas graves de la enfermedad (OR: 5.1; IC 95%, 1.8-14.6). (29)

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La infección por Coronavirus (COVID-19) es un problema de salud pública el cual ha complicado la respuesta de la mayor parte de los sistemas de salud alrededor del mundo. Al momento de la evaluación de los casos existen diferentes parámetros de laboratorio los cuales se han asociado directamente con la mortalidad. Semejante a lo utilizado en neumonía comunitaria el índice Neutrófilo Linfocito ha sido de utilidad para predecir complicaciones asociadas a infecciones respiratorias muy semejante a lo que realiza escalas como el CURB65 o el PSI. La predicción del pronóstico temprano utilizando estos índices hemáticos ha ayudado a reducir la mortalidad y aliviar la escasez de recursos médicos.

En infección por COVID-19 los parámetros como el conteo absoluto de leucocitos, la depleción linfocítica y la trombocitopenia son marcadores que se asocian directamente con la mortalidad o la progresión de la enfermedad. Debido a que la Linfopenia como la trombocitopenia son parámetros de severidad en COVID-19, el índice Linfocito –Plaqueta y el índice linfocitos monocito también se han establecido como un parámetro para identificar aquellos casos que pueden complicarse o con una menor respuesta al tratamiento.

### **3. JUSTIFICACIÓN.**

La mayor parte de la información sobre las características clínicas de la enfermedad se obtuvieron inicialmente de series de pacientes atendidos en la provincia de Wuhan, China. En esta población el índice linfocito-plaqueta al ingreso hospitalario ayudo a predecir aquellos casos con una mayor incidencia de complicaciones. En general el índice neutrófilo –linfocito no se aplicaba de manera general en los primeros meses de pandemia ya que la Linfopenia es el principal parámetro de la hematemetría alterado al momento del diagnóstico.

Posteriormente con publicaciones más recientes principalmente en población China y europea el índice neutrófilo linfocito ha demostrado ser el índice hemático de mayor utilidad para identificar un grupo de pacientes con alto riesgo de progresar a un deterioro de la función respiratoria y predecir un pronóstico adverso en una etapa temprana.

En México, debido a las características de la población (alta prevalencia de Diabetes y Obesidad) el número de casos puede ser mayor con un elevado número de complicaciones asociadas al fenómeno inflamatorio.

Esto finalmente puede condicionar que estos índices muestren otra distribución y puedan brindar una mayor predicción de complicaciones. A su vez la mayoría de los registros solo utiliza el parámetro al diagnóstico sin considerar su comportamiento durante la evolución del paciente. Debido a esto consideramos que es de gran utilidad el establecer el papel de estos índices y su correlación con otros parámetros de laboratorio con la finalidad de estratificar de una mejor manera a los pacientes y predecir aquellos casos que puedan contar con un desenlace no afortunado.

#### **Pregunta de investigación.**

¿Cuál es la correlación entre los índices hematológicos (índice Neutrófilo-Linfocito e Índice-Linfocito-Plaqueta) sobre la mortalidad y complicaciones respiratorias en pacientes con infección por COVID-19?

## Preguntas específicas.

- a. ¿Cuál es el impacto de la diferencia entre mediciones (delta) del índice Neutrófilo-Linfocito e Linfocito Plaqueta sobre las complicaciones respiratorias y mortalidad en pacientes con infección por COVID-19?

## 4. HIPÓTESIS

Acorde a la información recopilada de las series de pacientes en China, tanto la hematimetría como las pruebas de hemostasia son fundamentales dentro del modelo pronóstico de infección por COVID-19, hasta el momento la Linfopenia como la elevación drástica de dímero D o trombocitopenia son las más relevantes para mortalidad. Debido al proceso inflamatorio en conjunto con la activación de la respuesta inmune innata mediada por elementos celulares y complemento existe una depleción de linfocitos al igual que posiblemente una sobre-agregación plaquetaria lo que sugiere que aquellos casos con cuadros más severos muestren un conteo de plaquetas más bajo. Ante esto se establece la siguiente hipótesis:

*El índice Neutrófilo-Linfocito ha sido de utilidad para predecir el comportamiento clínico en pacientes con infecciones respiratorias, entonces si se muestra una alteración tanto en el índice Neutrófilo-Linfocito como en el índice Linfocito-Plaqueta se mostrará una correlación con la falla respiratoria o muerte en pacientes con infección por COVID-19.*

## 5. OBJETIVOS

### 5.1 Objetivos principales

1. Establecer la utilidad del índice Neutrófilo-Linfocito para predecir las complicaciones respiratorias (ventilación mecánica) y muerte en pacientes con COVID-19.
2. Establecer la utilidad del índice Linfocito-Plaqueta para predecir las complicaciones respiratorias (ventilación mecánica) y muerte en pacientes con COVID-19.

## 5.2 Objetivos secundarios

1. Identificar la utilidad de la diferencia del índice Neutrófilo-Linfocito (delta) realizado en diferentes puntos del internamiento sobre las complicaciones respiratorias y muerte asociadas a infección por COVID-19.

## 6. METODOLOGIA.

### 6.1 Tipo de estudio.

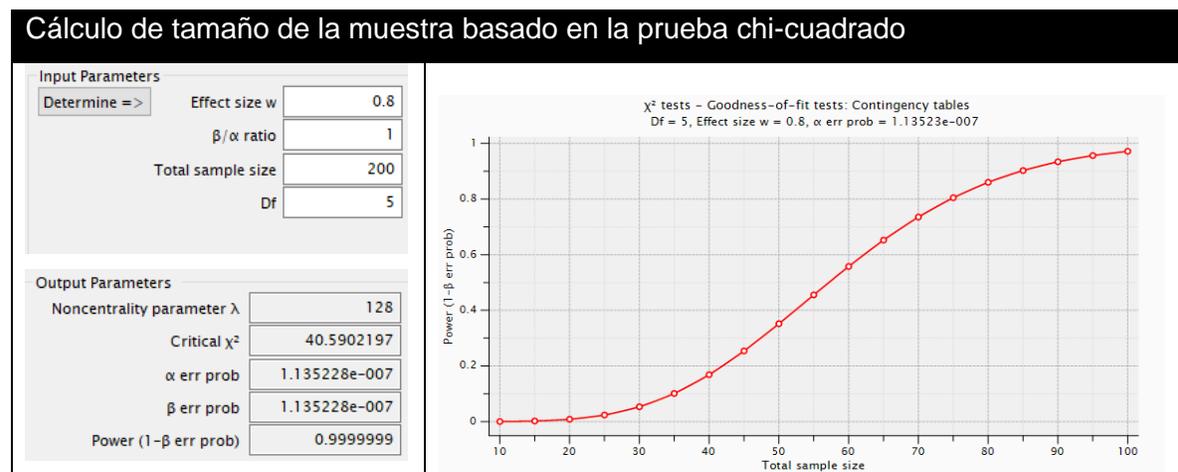
Retrospectivo, observacional, longitudinal.

### 6.2 Universo de trabajo.

Registro clínico de expedientes de pacientes con diagnóstico por Infección por COVID-19 atendidos en el Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

### 6.3 Cálculo de tamaño de la muestra

Se realiza el cálculo de tamaño de la muestra mediante el Software G-power con la finalidad de identificar el tamaño del efecto deseado del índice Neutrófilo-Linfocito sobre la mortalidad. Se realiza un cálculo estimado para la obtención del tamaño del efecto del resultado y para aquellos casos que se desea un efecto superior a 0.8 se requiere una muestra de 75 casos.



## 6.4. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES.

### Variables demográficas

| Variable independientes                    | Definición conceptual   | Definición operacional   | Indicador   | Tipo de variable             |
|--|---|--|---|------------------------------|
| <b>Edad</b>                                | Tiempo de existencia desde el nacimiento al momento actual  | Edad cuantificada acorde a fecha de nacimiento                               | Años  | <b>Cuantitativa continua</b> |
| <b>Género</b>                              | Condición orgánica que distingue al macho de la hembra en los seres humanos                                       | Genero del paciente  | Masculino =1<br>Femenino= 2                             | <b>Cualitativa nominal</b>   |
| <b>Diabetes Mellitus</b>                   | Enfermedad metabólica crónica debido a una falta de secreción de la insulina o un defecto en su utilización       | Presente o ausente   | Presente= 1<br>Ausente= 0                               | <b>Cualitativa nominal</b>   |
| <b>Índice de Masa corporal</b>             | Razón matemática entre el peso y la altura para clasificar el normopeso, sobrepeso y la obesidad                  | Infrapeso= < 18.5<br>Normal= 18.5 a 25<br>Sobrepeso= 25 a 30<br>Obesidad >30 | Infrapeso= 0<br>Normal= 1<br>Sobrepeso= 2<br>Obesidad=3 | <b>Cualitativa ordinal</b>   |
| <b>Enfermedades respiratorias crónicas</b> | Complicaciones respiratorias asociadas (Enfermedad pulmonar obstructiva crónica o Asma) que requieren tratamiento | EPOC<br>Asma   | Presente =1<br>Ausente= 0                               | <b>Cualitativa nominal</b>   |

### 6.4.1. Variables Independientes

| Variable independientes | Definición conceptual  | Definición operacional              | Indicador          | Tipo de variable      |
|-------------------------|--|-------------------------------------|--------------------|-----------------------|
| Hemoglobina             | Pigmento proteico colorante de los eritrocitos rojos que permite el transporte de oxígeno en los vertebrados | Valor obtenido mediante laboratorio | Expresado en g/dl  | Cuantitativa continua |
| Plaquetas               | Fragmento citoplasmático carentes de núcleos, esenciales en la hemostasia de la sangre de los mamíferos      | Valor obtenido mediante laboratorio | Expresado en mg/dl | Cuantitativa continua |

|                             |  |                                     |                                  |                       |
|-----------------------------|--|-------------------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| Neutrófilo                  | Leucocito que presenta granulaciones citoplasmáticas, que son  | Valor obtenido mediante laboratorio | Expresado en 10 <sup>3</sup> /mm | Cuantitativa continua |
| Linfocitos                  | Leucocito que proviene de la diferenciación linfoide de las células madre hematopoyéticas, regulador de la respuesta inmunitaria adaptativa. | Valor obtenido mediante laboratorio | Reportado en 10 <sup>3</sup> /mm | Cuantitativa continua |
| Índice neutrófilo/linfocito | Relación existente entre los neutrófilos absolutos y los linfocitos absolutos  | Valor obtenido mediante laboratorio |                                  | Cuantitativa continua |
| Índice Linfocito/Plaquetas  | Relación existente entre el conteo de linfocitos absoluto y las plaquetas  | Valor obtenido mediante laboratorio |                                  | Cuantitativa continua |

#### 6.4.2. Variables Dependientes

| VARIABLE dependiente        | Definición conceptual   | Definición operacional  | Método de medición      | Tipo de variable       |
|-----------------------------|---|---|-------------------------|------------------------|
| Muerte                      | Ausencia de signos vitales  | Situación clínica en la cual existe ausencia de signos vitales        | 0.Ausente<br>1.Presente | Cualitativa dicotómica |
| Uso de ventilación mecánica | Requerimiento de soporte ventilatorio en cualquier momento de internamiento | Situación clínica en la que el paciente requiere soporte ventilatorio | 0.Ausente<br>1.Presente | Cualitativa dicotómica |

#### 6.5. GRUPOS DE ESTUDIO

E.1.1. Infección con COVID-19 clínicamente estable

E.1.2. Infección por COVID-19 clínicamente activa (requerimiento de uso de oxígeno)

E.1.3. Infección por COVID-19 grave (requerimiento de ingreso a UCI o ventilación mecánica)

## **6.6 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN**

### **6.6.1 Criterios de inclusión.**

A.1. Expedientes de Pacientes Mexicanos adultos con infección confirmada por COVID-19 que requieran atención hospitalaria atendidos en el Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

A.2. Edad superior a 18 años

A.3 Ambos géneros

A.4. Expedientes de Pacientes con o sin factores de riesgo asociados a infección por COVID-19 (Diabetes, Obesidad, Hipertensión)

### **6.6.2 Criterios de no inclusión**

B.1 Falla hepática o renal graves.

B.2. Enfermedades hematológicas previas (Leucemia) que les condicionen alteraciones en los conteos sanguíneos.

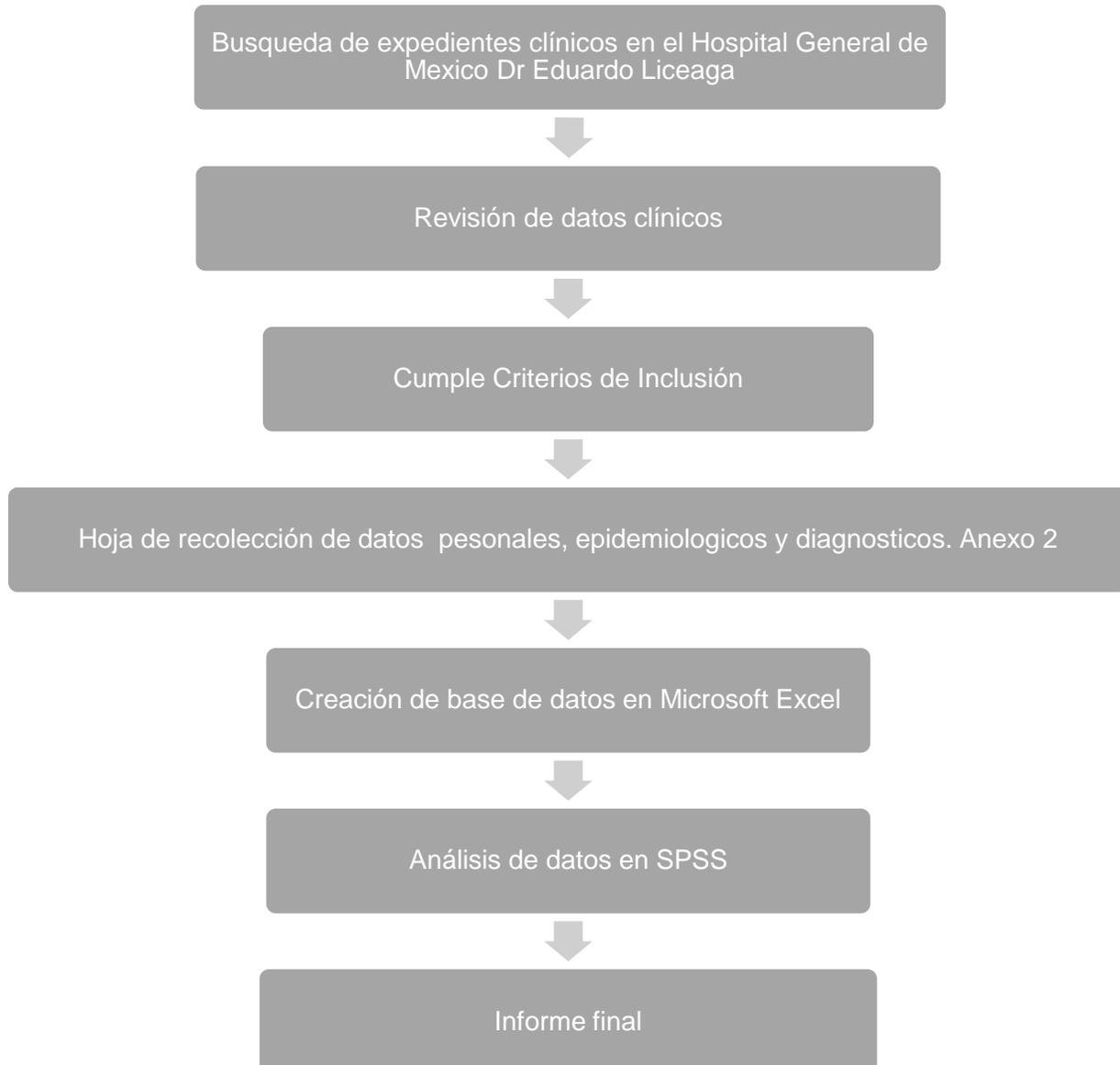
B.3. Tratamiento con cualquier tipo de inmunosupresores previo a su ingreso que condicione conteos bajos de linfocitos

B.4. Cáncer activo o no activo.

## **7. PROCEDIMIENTO.**

Posterior a la identificación de los casos, se procedió a la captura de los datos de laboratorio, así como las características clínicas recopilada de los expedientes de los pacientes para identificar los desenlaces (muerte o requerimiento de ventilación mecánica), posterior a la captura de datos se procedió al análisis estadístico para identificar la utilidad de los diferentes índices basados en la hematimetría sobre el pronóstico de los pacientes con infección por COVID-19.

## 8. FLUJOGRAMA



## 9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se utilizó el software estadístico SPSS versión 20.0 para el análisis de los datos. Para la descripción de las características generales de los grupos de trabajo se utilizaron pruebas de estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión de variables cuantitativas y con frecuencias simples en números absolutos y relativos para variables categóricas. Para el análisis de los índices Neutrófilo-Linfocito y Linfocito-Plaqueta se realizó una diferencia de medias entre diferentes grupos, en aquellos los cuales solo sean datos dicotómicos (por ejemplo. Diabetes: Presente versus Ausente) se analizó mediante la prueba T de student, considerándose como significativa a un valor de  $p \leq 0.05$ , 95% IC, para aquellos casos como variables ordinales se realizó una prueba de ANOVA a una vía. Se realizó a su vez la diferencia de medias de todos los parámetros de la hematimetría mediante la prueba de T- student. Para el cálculo de riesgos sobre las complicaciones como fracaso respiratorio (requerimiento de ventilación mecánica) o muerte se calculará el Odds Ratio de cada uno de ellos. Finalmente, para identificar la utilidad de las mediciones subsecuentes de los índices Linfocito-Plaqueta y Neutrófilo-Linfocito se calculó la delta entre ellos con la finalidad de identificar el parámetro de corte predictor de complicaciones respiratorias o muerte.

## 10. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio se sometió al comité de investigación del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga considerado como riesgo ausente ya que se realizó de datos recabados directamente del expediente electrónico, resguardados bajo la normativa de la institución y la información de los pacientes como de sus resultados se mantuvieron de manera confidencial.

El estudio se consideró como de riesgo AUSENTE O MINIMO para el paciente y no cuenta con INTERVENCIÓN.

## 11. RECURSOS UTILIZADOS

Nuestro hospital aportó las pruebas de laboratorio básicas de atención (hematimetría) que se utilizan de manera rutinaria para la atención de los casos COVID-19. Se realizó la captura de las diferentes variables y el desenlace clínicos, no se realizó un gasto específico adicional en el proyecto, solo con los recursos ya brindados por el Hospital como parte del diagnóstico y seguimiento de los pacientes.

## 12. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Posterior al inicio del proyecto, se completó el tamaño de la muestra a finales del mes de Junio. Se realizó un primer análisis posterior a la obtención de los primeros 50 casos con los cuales se estableció una tendencia, se completó un segundo análisis al contar con la totalidad del tamaño de la muestra.

Durante la primera semana de julio se realizó el análisis de datos, en la primera semana de agosto se presentaron los resultados al equipo de trabajo.

Se redactó el manuscrito durante la tercera semana de agosto, se presentó al equipo de trabajo para su posterior traducción y sometimiento en la fecha establecida por la Dirección de Educación médica.

| Cronograma de Actividades      | 2020 |       |       |        |           |
|--------------------------------|------|-------|-------|--------|-----------|
|                                | Mayo | Junio | Julio | Agosto | Diciembre |
| Captura de base de datos       |      |       |       |        |           |
| Primer análisis (50 casos)     |      |       |       |        |           |
| Completar tamaño de la muestra |      |       |       |        |           |
| Análisis de datos              |      |       |       |        |           |
| Presentación de resultados     |      |       |       |        |           |
| Redacción de informe final     |      |       |       |        |           |
| Presentación de Tesis a jurado |      |       |       |        |           |

## 13. RESULTADOS.

### 13.1 *Características clínicas.*

Se estudiaron un total de 228 pacientes con diagnóstico de Infección por SARS-CoV2 que requirieron atención hospitalaria para soporte continuo de oxígeno. Semejante a todos los registros la mayoría de casos correspondieron al género masculino (65.8%, n=150). La media de edad fue de 52 años (rango de 18 a 84 años), sin existir una diferencia significativa en cuanto al género (50 versus 53 años, p=0.125, 95%IC). Al dividir los casos acordes a la edad, el 25.3% (n=58) correspondieron a pacientes por encima de los 60 años. En cuanto al índice de masa corporal, solo un 73.2% (n=167) contaron con determinación de peso y talla al internamiento, de estos la mayoría contaron con sobrepeso (n=68, 29.5%) y obesidad grado I (n=25, 15.4%).

### 13.2 *Parámetros de laboratorio.*

#### 13.2.1 *Conteo sanguíneo inicial:*

La media de leucocitos al diagnóstico fue de  $10.1 \times 10^3/\text{mcl}$  (rango de 2.7 a  $55.4 \times 10^3/\text{mcl}$ ) con una cifra promedio de neutrófilos de  $8.6 \times 10^3/\text{mcl}$  (1.2-50.26  $\times 10^3/\text{mcl}$ ) y de  $0.96 \times 10^3/\text{mcl}$  para los linfocitos (0.1-3.5  $\times 10^3/\text{mcl}$ ), el conteo promedio de monocitos fue  $0.47 \times 10^3/\text{mcl}$  (rango de 0- 2.6  $\times 10^3/\text{mcl}$ ) y  $0.02 \times 10^3/\text{mcl}$  (0-0.5  $\times 10^3/\text{mcl}$ ) para la cifra de eosinofilos. Al analizar acorde a los conteos, el 41.2% de los pacientes contó con leucocitosis superior a  $10 \times 10^3/\text{mcl}$ , mientras que un 61.8% contó con conteo de neutrófilos superior a  $8 \times 10^3/\text{mcl}$ . Al analizar el conteo de eosinofilos el 87.7% contó con eosinopenia (n=200) y un 3.1% con trombocitopenia (n=7).

#### 13.2.2 *Dímero D.*

El valor de Dímero D promedio al diagnóstico fue de 4532 ng/ml (rango de 41- 41,923 ng/ml), al estratificar acorde al valor de Dímero D, el 57.5% (n=131) contaron con un rango superior a 1000ng/ml al diagnóstico. Al estratificar acorde al número de veces el valor límite

el 42.5% (n=97) se encontraron con un límite de 1000ng/ml, un 40.8% (n=93) contaron con un rango límite de 5,000 ng/ml, 7.9% (n=18) con un valor tres veces mayor al rango superior y un 8.8% (n=20) con valores por encima de 15,000ng/ml.

### 13.2.3 Índices hemáticos.

Se analizaron tres índices hemáticos basados en los conteos sanguíneos (índice neutrófilos/linfocito, índice linfocito/monocito, linfocito/plaqueta) al momento del diagnóstico. El promedio del índice neutrófilo-linfocito (INL) fue de 12.1 (rango de 0.17 a 92), 2.8 para el índice monocito-linfocito (0.29-32.3) y 413.5 para la índice plaqueta a linfocito (3.6-3680). Al analizar los casos acordes al puntaje de riesgo el 61.4% (n=140) contó con un puntaje superior a 7, 49.6% (n=113) contó con un puntaje monocito-linfocito mayor de 2 y 49.1% (n=112) un valor superior a 300. La media del volumen plaquetario medio fue de 8.31fl (5.8 a 10.9fl), al analizar el MPV/PT de riesgo (>0.031) el 53.5% contaron con un riesgo alto.

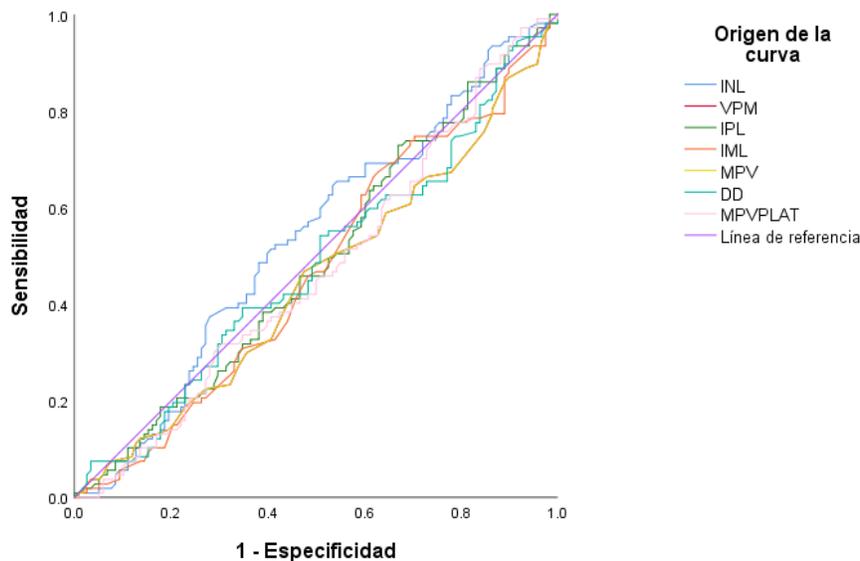
| Características                    | Diagnóstico SARS-CoV2<br>(N=228) |
|------------------------------------|----------------------------------|
| Edad (años)                        | 52 (18-84)                       |
| Hombre                             | 65.8% (n=150)                    |
| Sobrepeso                          | 29.5% (n=68)                     |
| Obesidad                           | 15.4% (n=25)                     |
| Leucocitos (10 <sup>3</sup> /mcl)  | 10.1 (2.7 a 55.4)                |
| Neutrófilos (10 <sup>3</sup> /mcl) | 8.6 (1.2-50.26)                  |
| Linfocitos (10 <sup>3</sup> /mcl)  | 0.96 (0.1-3.5)                   |
| Monocitos (10 <sup>3</sup> /mcl)   | 0.47 (0 - 2.6)                   |
| Eosinofilos (10 <sup>3</sup> /mcl) | 0.02 (0-0.5)                     |
| INL                                | 12.1 (0.17 a 92)                 |
| IML                                | 2.8 (0.29-32.3)                  |
| IPL                                | 413.5 (3.6-3680)                 |
| DD (ng/ml)                         | 4532 (41- 41,923 ng/ml)          |

Tabla 1.0 Características demográficas basales de población de estudio y parámetros de laboratorio. Abreviaciones. Índice neutrófilo-linfocito (INL) Índice monocito-linfocito (IML) Índice plaqueta-linfocito (IPL). DD(Dímero D)

Al correlacionar los valores con el índice Neutrófilo a Linfocito, el 35% de los casos con un  $INL > 7$  contaron con un IML superior a 2 ( $p=0.0008$ , 95%IC), mientras que para la índice plaqueta a linfocito el 63.6% de los casos con un  $INL > 7$ .

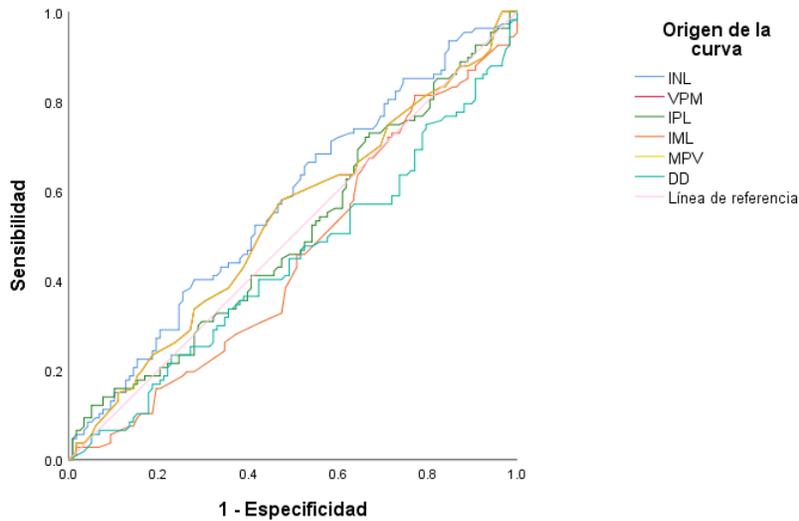
### 13.2.4 Curva ROC.

Se analizó la curva ROC de los diferentes índices en conjunto con el dímero D tanto sobre la supervivencia como sobre la necesidad de soporte ventilatorio. Para supervivencia, el índice que mostró una mayor área debajo de la curva fue el INL (0.530), seguido del IPL (0.484), Dímero D (0.479), IML (0.472), VPM/Plaqueta (0.471) y el volumen plaquetario medio (0.451). Para el soporte ventilatorio. Al analizar el área por debajo de la curva con los diferentes índices incluyendo el volumen plaquetario medio y el dímero D, el parámetro que demostró una mayor área fue el INL (0.570) seguido del VPM (0.530) y del IPL (0.501), el área del DD fue menor en comparación a los diferentes índices (0.440). (Gráfico 1.0 y 2.0).



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Gráfico 1.0 Curvas de ROC de supervivencia del Índice neutrófilo linfocito (INL), Índice plaqueta Linfocito (IPL), Índice Monocito Linfocito (IML), Índices celulares Volumen Plaquetario Medio (VPM), Volumen Plaquetario Medio /Plaqueta (MPVPLAT), Dímero D (DD).



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Gráfico 2.0 ROC de progresión a ventilación mecánica del Índice neutrófilo linfocito (INL), Índice plaqueta Linfocito (IPL), Índice Monocito Linfocito (IML), Volumen Plaquetario Medio (VPM), Dímero D (DD).

### 13.2 Asociación del dímero D con los índices hemáticos.

Se realizó un análisis factorial para identificar la asociación del dímero D con los diferentes índices hemáticos, se extrajeron dos componentes (Tabla 2.0), el primero incluyó índices de tipo celular (INL, IML, IPL), pero en el segundo incluyó componentes plaquetarios (VPM, índice VPM/Plaqueta), en conjunto con el dímero D.

Tabla 2.0 Matriz de componente rotado.

| Matriz de componente rotado <sup>a</sup>                   |            |       |
|--|------------|-------|
|  | Componente |       |
|  | 1          | 2     |
| MPV/PLAT   | .049       | .701  |
| MPV  | -.073      | .803  |
| IPL  | .868       | -.270 |
| IML  | -.423      | -.069 |
| INL  | .899       | -.070 |
| DD   | .080       | -.494 |
| Método de extracción: análisis de componentes principales. |            |       |
| Método de rotación: Varimax con normalización Kaiser.      |            |       |
| a. La rotación ha convergido en 3 iteraciones.             |            |       |

Al analizar la asociación de estos volúmenes con el valor de DD, no se demostró una asociación lineal entre los índices plaquetarios con el DD, pero su distribución fue constante en la relación cuadrática ( $R^2=0.046$ ) a diferencia de la asociación del DD con los índices celulares ( $R^2= 0.005$ ). La asociación de los diferentes índices con el DD se presenta en el Gráfico 3.0 y Gráfico 4.0.

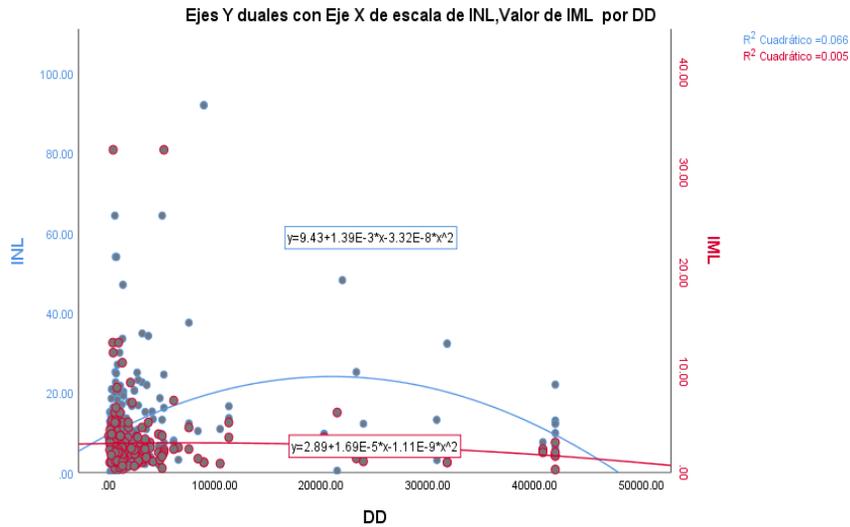


Gráfico 3.0 Relación cuadrática entre el Dímero D y los índices hemáticos.

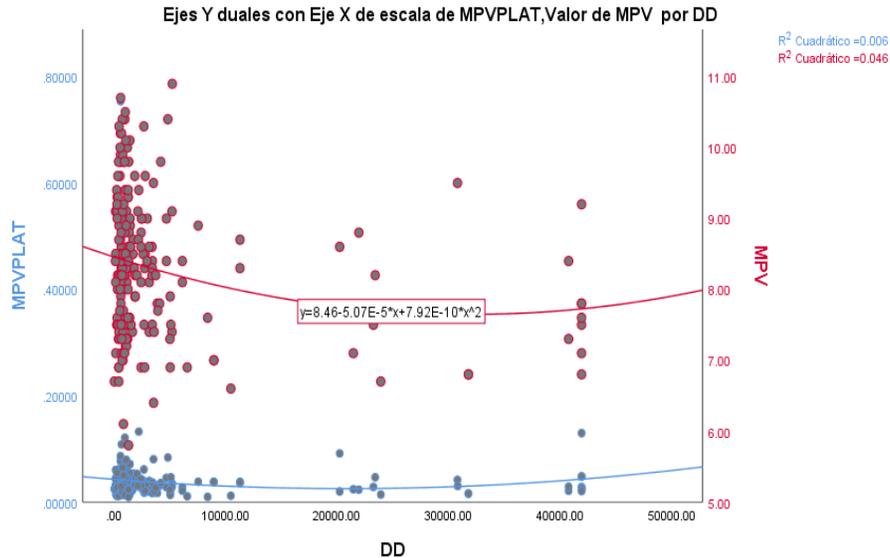
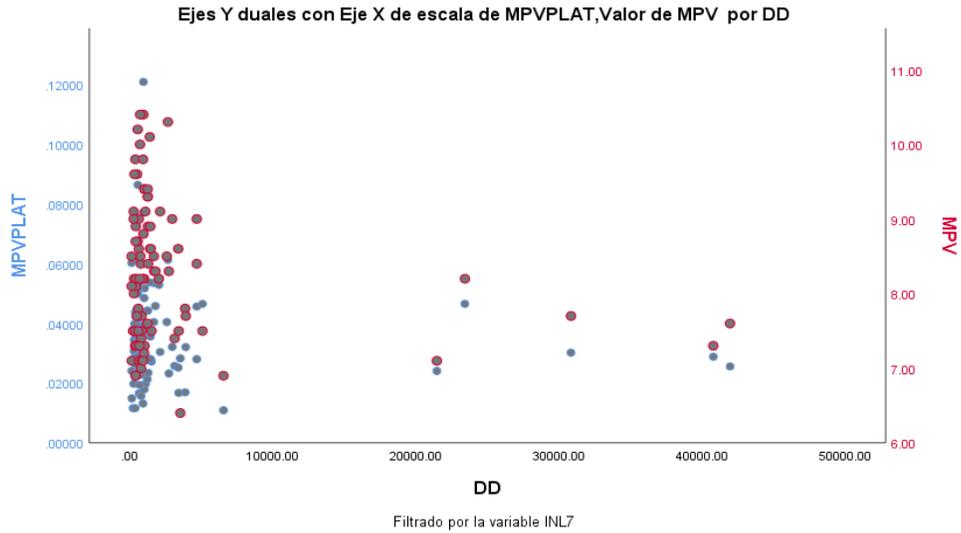
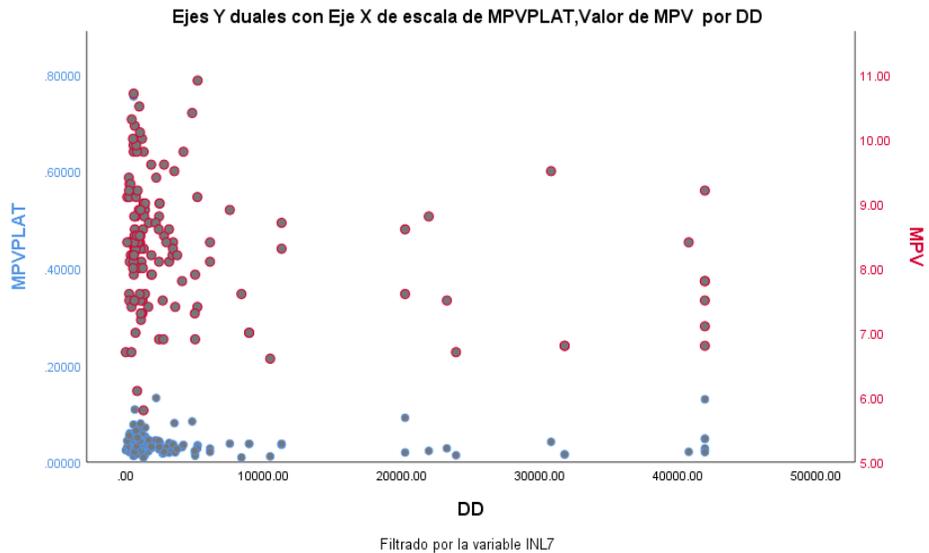


Gráfico 4.0 Relación cuadrática entre el Dímero D y los índices hemáticos.

Al analizar la distribución acorde al índice neutrófilos a linfocito, la distribución es más homogénea con un índice menor a 7 y más dispersa con un valor superior a 7 sugiriendo un comportamiento distinto en los individuos con un valor superior a 7. Grafico 5.0 y 6.0



**Grafico 5.0** Relación cuadrática entre el Dímero D, los índices celulares y el INL.



### 13.4 Impacto en las complicaciones asociadas

La media de seguimiento fue de 28 días (23 a 33 días), con una mortalidad del 47.4% (n=108). Al analizar el impacto individual tanto del INL como los valores de DD sobre el pronóstico, no se mostró una asociación significativa (Log Rank:0.691 para el INL y de 0.576 para los puntos de corte de DD). (Gráfico 7.0 Y 8.0)

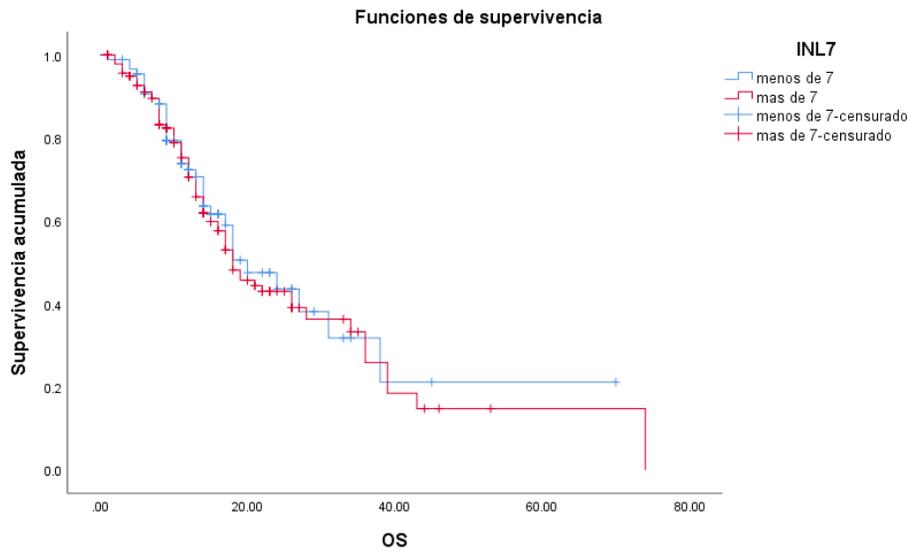


Grafico 7.0 Curva de Kaplan Meyer de acuerdo con el nivel de INL.

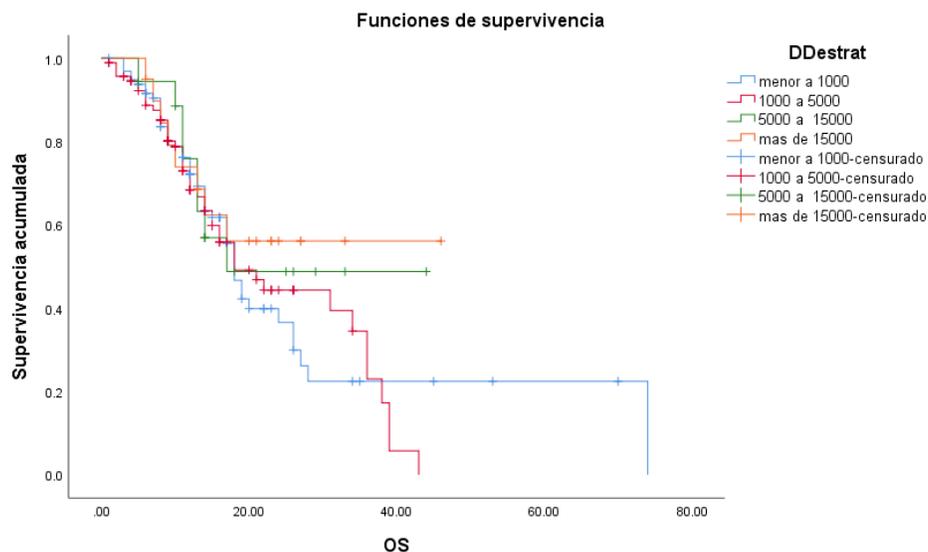


Gráfico 8.0 Curva de supervivencia de acuerdo con el nivel de DD.

En el análisis multivariado al analizar el efecto de los diferentes índices basados en conteos celulares, alteraciones de hemostasia o parámetros clínicos, solo el IPL mostró un impacto significativo. El análisis multivariado se presenta en la tabla 3.0.

**Tabla 3.0 Análisis multivariado de las diferentes variables sobre el pronóstico.**

| Variables en la ecuación |         |         |       |    |      |        |
|--------------------------|---------|---------|-------|----|------|--------|
|                          | B       | SE      | Wald  | df | Sig. | Exp(B) |
| IML2                     | .005    | .214    | .001  | 1  | .981 | 1.005  |
| INL7                     | .315    | .257    | 1.499 | 1  | .221 | 1.370  |
| IPL300                   | -.475   | .243    | 3.821 | 1  | .051 | .622   |
| MPVPT                    | -.201   | .230    | .767  | 1  | .381 | .818   |
| DD1000                   | -.018   | .205    | .008  | 1  | .929 | .982   |
| Plaqu100                 | -12.220 | 192.950 | .004  | 1  | .950 | .000   |
| EOS0                     | -.223   | .325    | .470  | 1  | .493 | .800   |
| WBC10                    | .282    | .269    | 1.101 | 1  | .294 | 1.325  |
| NEU80                    | -.404   | .301    | 1.811 | 1  | .178 | .667   |
| edad60                   | .273    | .214    | 1.624 | 1  | .203 | 1.314  |
| DM                       | .124    | .205    | .363  | 1  | .547 | 1.132  |
| Genero                   | -.095   | .213    | .201  | 1  | .654 | .909   |
| Hipertensión             | .187    | .227    | .680  | 1  | .409 | 1.206  |

Al analizar de manera individual el impacto de las diferentes variables sobre las complicaciones (muerte o soporte ventilatorio), la edad por encima de los 60 años fue un factor de riesgo constante inclusive por encima del género en el caso del soporte ventilatorio. En cuanto los conteos sanguíneos individuales, la leucocitosis fue un factor de riesgo constante, siendo más marcado por un conteo sanguíneo superior a  $8 \times 10^3/\text{mcl}$ . La eosinopenia en el caso del soporte ventilatorio también brindó un riesgo (OR 1.800), no así las determinaciones de dímero D, la cuales no mostraron un impacto individual sobre las complicaciones.

En cuanto a los índices sanguíneos, solo el INL  $>7$  mostró un impacto significativo sobre la supervivencia (OR 1.4118) así como para el soporte ventilatorio (OR 1.7473).

Los Índices como el IML o el IPL no mostraron impacto sobre las complicaciones asociadas a COVID-19. Los diferentes valores de riesgo individual se describen en la Tabla 4.0

**Tabla 4.0 Impacto de las diferentes variables sobre el pronóstico.**

| Variable                                   | Soporte ventilatorio |            |                  | Muerte |            |                  |
|--|----------------------|------------|------------------|--------|------------|------------------|
|  | OR                   | Valor de P | Rango            | OR     | Valor de p | Rango            |
| Diabetes                                   | 0.9545               | 0.8535     | 0.5826-1.5640    | 1.1718 | 0.5192     | 0.7236-1.8975    |
| Hipertensión                               | 0.9332               | 0.8036     | 0.5410-1.6096    | 0.8840 | 0.6576     | 0.5126-1.5246    |
| Género masculino                           | 1.3291               | 0.3109     | 0.7666-2.3042    | 0.9211 | 0.7686     | 0.5326-1.5928    |
| Edad >60 años                              | 1.5771               | 0.1376     | 0.8643 – 2.8779  | 2.0220 | 0.0231*    | 1.1015 – 3.7120  |
| Leucocitos $>10 \times 10^3/\text{mcl}$    | 1.4015               | 0.2113*    | 0.8256-2.3792    | 1.2333 | 0.2441     | 0.7245-2.0994    |
| Lymphocytes $< 0.5 \times 10^3/\text{mcl}$ | 1.1481               | 0.5937     | 0.6912-1.9073    | 0.7335 | 0.2202     | 0.4469-1.2038    |
| Neutrophils $> 8 \times 10^3/\text{mcl}$   | 1.6883               | 0.0579*    | 0.9825-2.9011    | 1.2713 | 0.3810     | 0.7430-2.1753    |
| Eosinopenia                                | 1.8000               | 0.1607     | 0.7918-4.0919    | 1.2308 | 0.61202    | 0.5540-2.7343    |
| Dímero D $>1000\text{ng/ml}$               | 0.5529               | 0.0279     | 0.3260-0.9377    | 0.9271 | 0.7777     | 0.5480-1.5682    |
| IPL $>300$                                 | 1.0455               | 0.8668     | 0.6213 to 1.7595 | 0.8077 | 0.4213     | 0.4800-1.3592    |
| IML $>2$                                   | 1.0449               | 0.8686     | 0.6209-1.7586    | 0.7808 | 0.3514     | 0.4639 to 1.3140 |
| INL $>7$                                   | 1.7473               | 0.0432*    | 1.0173 to 3.0010 | 1.4118 | 0.0250*    | 0.8286 to 2.4279 |
| MPV/Plaquetas                              | 1.1633               | 0.5696     | 0.6907 to 1.9592 | 0.7647 | 0.3140     | 0.4537 to 1.2890 |

## 14. DISCUSIÓN

Durante los últimos 6 meses, miles de casos confirmados por infección por SARS CoV2 se reportan diario en todo el mundo con una distribución y un comportamiento muy heterogéneo entre los diferentes individuos con un porcentaje importante de pacientes que cursaran con una enfermedad grave y/o un desenlace fatal. Diversas investigaciones recientes han identificado biomarcadores tempranos de enfermedad grave en pacientes con neumonía por SARSCoV2 que requieren de manejo intrahospitalario, algunos de mayor utilidad y de más fácil acceso. La identificación temprana de enfermedad crítica es indispensable para dirigir los recursos médicos en casos potencialmente complicables y disminuir costos con aquellos pacientes que cursaran con una enfermedad estable.

Entre las alteraciones de laboratorio iniciales que se han documentado y las han asociado con enfermedad grave es la trombocitopenia (24) la leucocitosis (30), una proporción de plaquetas a linfocitos [24), la proporción de linfocitos-proteína C reactiva (LCR) como marcadores de inflamación sistémica en pacientes con COVID-19 (31).

El NLR se ha utilizado ampliamente para la evaluación de la gravedad de las infecciones bacterianas y el pronóstico de los pacientes con neumonía y tumores sólidos. (32, 33, 34, 35, 36, 37, 38).

Estudio en Beijing demostró un valor predictivo de NLR de 3.13 con una sensibilidad de 0.875 y una especificidad de 0.717, a partir de este valor determinaron como algoritmo de manejo, traslado directo a UCI a mayores de 50 años con un INL >3.13 y para pacientes menores de 50 años e INL <3.13 aislamiento domiciliario y manejo ambulatorio. (39)

En nuestro estudio se corrobora la utilidad del INL con valor >7 como predictor de riesgo de enfermedad severa en pacientes con Covid-19, con impacto pronostico negativo en la evolución clínica del paciente hacia el soporte ventilatorio y/o muerte semejante al reportado en otros estudios. Con anterioridad este índice hemático es ampliamente utilizado para la evaluación de la gravedad de infecciones bacterianas y progresión de tumores sólidos.

De acuerdo con publicaciones similares los índices hemáticos aquí descritos han sido de utilidad y de muy fácil acceso al ingreso hospitalario del paciente con infección por COVID-19. En nuestro estudio el IPL ni el IML alcanzaron significancia estadística en el pronóstico de la enfermedad.

La edad por encima de los 60 años fue un factor de riesgo constante del grupo de pacientes que requieren de soporte ventilatorio como se reporta en la literatura los pacientes críticos o fallecidos con infección por COVID-19 en su mayoría son de edad avanzada y con comorbilidades.

En cuanto al conteo sanguíneo al ingreso hospitalario la leucocitosis fue un factor de riesgo constante, siendo más marcado por un conteo sanguíneo superior a  $8 \times 10^3/\text{mcl}$ . Un alto recuento de leucocitos es común en pacientes críticamente enfermos por citocinas proinflamatorias inmunomediadas a una hiperactivación de macrófagos y serie granulocitaria. La eosinopenia también presentó un riesgo para la progresión a soporte ventilatorio.

No así las determinaciones de dímero D, no mostraron un impacto individual sobre las complicaciones, resultado que difiere con resultados de otros estudios, donde la elevación del Dímero D y/o productos de degradación de fibrinógeno y diversas alteraciones hemostáticas en el perfil de coagulación se asocian a una mayor tasa de morbilidad.

## **15. CONCLUSION**

El INL es un factor predictivo independiente para la evolución de una enfermedad grave por COVID-19.

Es importante realizar futuros estudios prospectivos multicéntricos que incluyan dentro de los parámetros hematológicos y hemostáticos este índice hemático para mejorar la estratificación de riesgo temprano y compararlo con características demográficas que varían entre poblaciones que ayuden a predecir la evolución de una enfermedad grave por Covid 19.

**16. ANEXOS**

**Hoja recolectora de datos**

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
 FACULTAD DE MEDICINA  
 DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**Comparación de dos índices hemáticos (Neutrófilo/Linfocito e Índice Linfocito/Plaquetas) entre pacientes con infección por COVID-19 y su asociación con las complicaciones y mortalidad.**

No. Expediente clínico único: \_\_\_\_\_ No. Boleta: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Fecha de Nacimiento: \_\_\_\_\_ Sexo: F  M

Diagnóstico de COVID 19: Positivo  Sospecha

Fecha de Diagnóstico: \_\_\_\_\_

Comorbilidades: \_\_\_\_\_

| Hematimetría de ingreso |            |             |            |           |          |          | De seguimiento |     |      |      |
|-------------------------|------------|-------------|------------|-----------|----------|----------|----------------|-----|------|------|
| No. caso                | Leucocitos | Neutrofilos | Linfocitos | Plaquetas | I<br>N/L | I<br>L/P | Leu            | Neu | Linf | Plaq |
|                         |            |             |            |           |          |          |                |     |      |      |
|                         |            |             |            |           |          |          |                |     |      |      |
|                         |            |             |            |           |          |          |                |     |      |      |

Fecha de egreso. \_\_\_\_\_

Motivo de egreso. Defunción  Alta a domicilio

## 17. REFERENCIAS

1. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. (accessed Dec 01, 2020).
2. Weston S, Frieman MB. COVID-19: Knowns, Unknowns, and Questions. *mSphere*. 2020;5(2):e00203-20.
3. Kamel Boulos MN, Geraghty EM. Geographical tracking and mapping of coronavirus disease COVID-19/severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) epidemic and associated events around the world: how 21st century GIS technologies are supporting the global fight against outbr. *Int J Health Geogr*. 2020;19(1):8.
4. 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 (London, England)*. 2020;395(10229):1054–62.
5. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020; 8 (20) 475–81 .
6. Gao Y, Li T, Han M, Li X, Wu D, Xu Y, et al. Diagnostic Utility of Clinical Laboratory Data Determinations for Patients with the Severe COVID-19. *J Med Virol*. 2020; 17 (10) 1002.
7. Zhang J-J, Dong X, Cao Y-Y, Yuan Y-D, Yang Y-B, Yan Y-Q, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497.
8. Cheng ZJ, Shan J. 2019 Novel coronavirus: where we are and what we know. *Infection*. 2020;48(2):155–63.
9. Du Y, Tu L, Zhu P, Mu M, Wang R, Yang P, et al. Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan: A Retrospective Observational Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(11):1372-1379.
10. Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Deng Y, Weng Z, Yang L, Lymphopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A systemic review and meta-analysis, *Int J Infect Dis*. 2020 Jul; 96: 131–135
11. Chen J, Qi T, Liu L, Ling Y, Qian Z, Li T, et al. Clinical progression of patients with COVID-19 in Shanghai, China. *J Infect*. 2020 e1–e6



12. Zhang HF, Ge YL, Wang HY, Zhang Q, Li WQ, Chen Y, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Improves the Accuracy and Sensitivity of Pneumonia Severity Index in Predicting 30-Day Mortality of CAP Patients. *Clin Lab*. 2019;65(10).
13. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10223):470–3.
14. Yang A.P., Liu J.P., Tao W.Q., Li H.M., The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharm*. 2020; 84: 106504.
15. Liang W., Liang H., Ou L., Chen B., Chen A., et al, Development and validation of a clinical risk score to predict the occurrence of critical illness in hospitalized patients with COVID-19. *JAMA internal medicine*. 2020; 180: 1081-1089
16. Ciccullo A., Borghetti A., Zileri Dal Verme L., Tosoni A., et al., Neutrophil-to-lymphocyte ratio and clinical outcome in COVID-19: a report from the Italian front line. *Int J AntimicrobAgents*. 2020; 106017.
17. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020
18. Liu F, Xu A, Zhang Y, et al. Patients of COVID-19 may benefit from sustained lopinavir-combined regimen and the increase of eosinophil may predict the outcome of COVID-19 progression. *Int J Infect Dis*. 2020;95:183-191.
19. Rosenberg HF, Dyer KD, Domachowske JB. Respiratory viruses and eosinophils: exploring the connections. *Antiviral Res*. 2009;83(1):1–9.
20. Wen T, Rothenberg ME. The Regulatory Function of Eosinophils. *Microbiol Spectr*. 2016;4(5).
21. Shi H-Z. Eosinophils function as antigen-presenting cells. *J Leukoc Biol*. 2004;76(3):520–7.
22. Wang H-B, Ghiran I, Matthaei K, Weller PF. Airway eosinophils: allergic inflammation recruited professional antigen-presenting cells. *J Immunol*. diciembre de 2007;179(11):7585–92.
23. Drake MG, Bivins-Smith ER, Proskocil BJ, Nie Z, Scott GD, Lee JJ, et al. Human and Mouse Eosinophils Have Antiviral Activity against Parainfluenza Virus. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2016;55(3):387–94.
24. Qu R, Ling Y, Zhang Y-H-Z, Wei L-Y, Chen X, Li X-M, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *J Med Virol*. 2020;10.1002.



25. Assinger A. Platelets and Infection- An Emerging Role of Platelets in Viral Infection. *Front Immunol.* 2014;5:649.
26. Hottz ED, Bozza FA, Bozza PT. Platelets in Immune Response to Virus and Immunopathology of Viral Infections. *Front Med.* 2018;5:121.
27. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061.
28. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020;506:145–8.
29. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2020 Jul;506:145-148.
30. Shi Y, Wang Y, Shao CA-O, Huang J, Gan J, Huang X, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ.* 2020;27(5):1451–4.
31. Lagunas-Rangel FA-O. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *J Med Virol.* 2020.3;10.1002
32. Liu WJ, Zhao M, Liu K, Xu K, Wong G, Tan W, et al. T-cell immunity of SARS-CoV: implications for vaccine development against MERS-CoV. *Antivir Res.* 2017;137:82–92.
33. Berhane M, Melku M, Amsalu A, Enawgaw B, Getaneh Z, Asrie F. The role of neutrophil to lymphocyte count ratio in the differential diagnosis of pulmonary tuberculosis and bacterial community-acquired pneumonia: a cross-sectional study at Ayder and Mekelle Hospitals. Ethiopia. *Clin Lab.* 2019;65(4):527–33.
34. Chen XQ, Xue CR, Hou P, Lin BQ, Zhang JR. Lymphocyte-to-monocyte ratio effectively predicts survival outcome of patients with obstructive colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2019;25(33):4970–84.
35. Feng DY, Zhou YQ, Zhou M, Zou XL, Wang YH, Zhang TT. Risk factors for mortality due to ventilator-associated pneumonia in a Chinese hospital: a retrospective study. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 2019;25:7660–5.
36. Ge YL, Zhang HF, Zhang Q, Zhu XY, Liu CH, Wang N, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in adult community-acquired pneumonia patients correlates with unfavorable clinical outcomes. *Clin Lab.* 2019;65(5):839–44.



37. Zhang HF, Ge YL, Wang HY, Zhang Q, Li WQ, Chen Y, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio improves the accuracy and sensitivity of pneumonia severity index in predicting 30-day mortality of CAP patients. *Clin Lab*. 2019;65(10):1867–73.
38. Liu H, Zhang H, Wan G, Sang Y, Chang Y, Wang X, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio: a novel predictor for short-term prognosis in acute-on-chronic hepatitis B liver failure. *J Viral Hepatit*. 2014;21(7):499–507.
39. Liu, J., Liu, Y., Xiang, P. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J Transl Med* 18, 206 (2020)