



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
FACULTAD DE MEDICINA**

**“CORRELACIÓN ENTRE LA GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD POR SARS-COV2 Y LOS ÍNDICES NEUTRÓFILO-LINFOCITO (INL) Y PLAQUETA-LINFOCITO (IPL) EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL PERIODO COMPRENDIDO DEL 26 DE MARZO AL 31 DE DICIEMBRE DEL 2020 EN EL HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PETRÓLEOS MEXICANOS.”**

**TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA**

**MODALIDAD DE TITULACION: TESIS.**

**PRESENTA  
MEDICO CIRUJANO Y PARTERO: GERARDO LÓPEZ CISNEROS**

**DIRECTOR DE TESIS:  
DR. JOSÉ ÓSCAR TERÁN GONZÁLEZ**

**ASESORES:  
DRA. TERESA IVONNE GONZAGA LÓPEZ**

**CIUDAD DE MÉXICO OCTUBRE 2021.**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.



“Correlación entre la gravedad de la enfermedad por SARS-CoV2 y los índices neutrófilo-linfocito (INL) y plaqueta-linfocito (IPL) en pacientes hospitalizados en el periodo comprendido del 26 de marzo al 31 de diciembre del 2020 en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos.”

## DEDICATORIA

A mis padres:

Gerardo López Ibáñez

Carmen Rosa Cisneros Sánchez

A mis hermanos:

Pedro Iván López Cisneros

Sandra Ivette López Cisneros

Su amor me brindó todas las herramientas para poder ser el hombre que soy hoy.

A enseñarme que la familia es oro. Los amo.

## AGRADECIMIENTOS

Dra. Teresa Ivonne Gonzaga López

Dr. José Óscar Terán González

Dr. José German Carrasco Tobón

Dra. Ariadna Aguiñiga Rodríguez

Dra. Nadia del Carmen González Fernández

Dr. Dushan Meza Oviedo

Dra. Liliana Gil Salazar

Dr. Felipe García Hernández

Dr. Luis Javier Castro D´Franchis

Dr. Carlos Ricardo Pichardo Narváez

A todos mis compañeros de la residencia, pero con mención especial a todos aquellos que enriquecieron mi vida profesional y personal:

Eduardo Sánchez Ávila

Mario Ramón García Arias

Abish Angeles Acuña

Perla Marlene Guzmán

Kevin Giuseppe Enriquez Peregrino

Sandra Aidee Gómez Acosta

Julieta Medina Galindo

Luis Ángel Blancas Pérez

Ana Laura Gómez

Néstor David Azuara Negrete

Nallely González Alonso

Dereck Mario Niño López

Fabián Salazar Rodríguez

Edwin Thadeus Ortega Galicia

Cinthy Carolina Torres Román

Andrea Delgado García

## ÍNDICE

### Contenido

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	7
<b>2. MARCO TEÓRICO</b> .....	8
<b>3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	9
3.1 Pregunta de investigación.....	10
<b>4. JUSTIFICACIÓN</b> .....	10
<b>5. HIPÓTESIS</b> .....	11
5.1 Hipótesis nula.....	11
5.2 Hipótesis alterna .....	11
<b>6. OBJETIVOS</b> .....	12
6.1 Objetivo general.....	12
6.2 Objetivos específicos .....	12
<b>7. MÉTODO</b> .....	12
7.1 Diseño del estudio.....	13
7.2 Operalización de variables.....	14
7.3 Universo de estudio.....	16
7.4 Criterios de inclusión.....	16
7.5 Criterios de exclusión.....	16
7.6 Criterios de eliminación .....	17
7.7 Herramientas de recolección de datos.....	17
7.8 Desarrollo de proyecto.....	17
7.9 Cronograma.....	19
<b>8. IMPLICACIONES ÉTICAS</b> .....	19
<b>9. RESULTADOS</b> .....	20
<b>10. DISCUSIÓN</b> .....	37
<b>11. CONCLUSIONES</b> .....	42
<b>12. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	42

## 1. INTRODUCCIÓN

Los coronavirus son un grupo diverso de virus que infectan a muchas especies de animales y pueden causar infecciones respiratorias de leves a graves en los seres humanos. En 2002 y 2012 el SARS-CoV-1 y MERS-CoV, emergieron en humanos y causaron enfermedades respiratorias fatales, lo que convirtió a los coronavirus emergentes en un problema<sup>1</sup>.

En diciembre de 2019, varios establecimientos de salud en Wuhan, provincia de Hubei en China, informaron sobre grupos de pacientes con neumonía de causa desconocida. A finales de ese mismo año se identificó un nuevo coronavirus causante de esos casos, denominado SARS-CoV-2 que, al ser altamente transmisible, se ha extendido rápidamente por todo el mundo. Esta nueva enfermedad por coronavirus 2019 (conocida como COVID-19) ha superado abrumadoramente al SARS-CoV-1 y MERS-CoV tanto en términos del número de personas infectadas como del rango espacial de las áreas epidémicas<sup>1,2</sup>.

La transmisión directa de persona a persona por vía aérea, mediante la inhalación de partículas respiratorias, es el principal medio de infección<sup>2</sup>. El espectro de la enfermedad clínica varía de leve a crítica<sup>3</sup>. El primer caso confirmado en el país fue el 28 de febrero de 2020, con un total de casos acumulados confirmados hasta el 10 de abril de 2021 de 2.27 millones, de las cuales 206,613 son defunciones<sup>4</sup>.



## 2. MARCO TEÓRICO

La infección por SARS-CoV-2 puede ser asintomática o manifestarse (enfermedad por coronavirus 2019, COVID-19) dentro de una amplia gama de características clínicas, las cuales pueden ir desde leves hasta enfermedad crítica condicionando un síndrome de disfunción multiorgánica que conlleve a la muerte del paciente.

Aunque la mayoría de las infecciones no son graves, se han identificado ciertos factores de riesgo que predisponen para el desarrollo de este tipo de cuadro, así como esta, puede ocurrir en pacientes sanos todavía sin lograr identificar qué factores contribuyen a esa evolución.

Dentro de los factores de riesgo identificados se encuentran:

- La edad avanzada con rangos que van desde los 49 hasta los 80 años, aumentando considerablemente la mortalidad en aquellos más cercanos a la novena década de la vida <sup>5</sup>.
- Las comorbilidades que se han asociado a enfermedad grave y crítica, así como aumento en la mortalidad, han sido la enfermedad cardiovascular incluyendo la hipertensión arterial sistémica, diabetes, neumopatía, cáncer, enfermedad renal crónica, obesidad y tabaquismo<sup>6,7,8,9</sup>.
- El sexo también influye en el desarrollo de la gravedad del espectro clínico de COVID-19, siendo los que presentan más caso de enfermedad grave o crítica los hombres en comparación con las mujeres, así como mayores tasas de mortalidad<sup>6,7,8,9</sup>.

- La presencia de anomalías en los resultados de laboratorio como linfopenia, trombocitopenia, deshidrogenasa láctica elevada, marcadores inflamatorios elevados (proteína C reactiva, ferritina), aumento de la interleucina-6 (IL-6), dímero D elevado y la elevación de azoados se han asociado con desarrollo de enfermedad grave, crítica y aumento de la mortalidad<sup>10,11,12</sup>.

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

A nivel mundial la infección por SARS-CoV2 ha generado una alta carga económica en los servicios de salud que abarcan desde el método diagnóstico, tratamiento, hospitalización, complicaciones, secuelas y mortalidad en pacientes en edad productiva. Por todo lo anterior, se necesitan de indicadores accesibles, de rápida obtención y que se encuentren disponibles en cualquier momento para poder tomar decisiones terapéuticas que son cruciales para el desarrollo, evolución y supervivencia del paciente.

Debido a la presentación tan heterogénea de esta enfermedad y evolución impredecible de la misma, se necesitan predictores de gravedad disponibles en todo momento, accesibles y fácilmente calculables, desde el primer contacto con el paciente con sospecha de COVID-19.

Dentro de los marcadores que se han estudiado, los índice neutrófilo-linfocito (INL) y plaqueta-linfocito (IPL) han generado muchas expectativas debido al costo y acceso, para perfilarse como predictores de gravedad en COVID-19, debido a que

la fisiopatología de esta enfermedad condiciona un estado de inflamación importante.

Se estudiará la correlación de la gravedad clínica de la COVID-19 con los INL y IPL, al momento de la admisión hospitalaria en aquellos pacientes con resultado de RT-PCR positivo para genomas de SARS-CoV-2, así como su comparación con marcadores inflamatorios ya establecidos (ferritina, deshidrogenasa láctica y dímero D) y que también se encuentran bajo escrutinio para saber que tan útiles son en esta enfermedad.

### 3.1 Pregunta de investigación

¿Existe correlación entre los índices neutrófilo-linfocito (INL) y plaqueta-linfocito (IPL) con la gravedad de la enfermedad por SARS-CoV-2 en pacientes mayores de 18 años hospitalizados en el hospital central norte de petróleos mexicanos del 27 de marzo al 31 de diciembre de 2021?

## 4. JUSTIFICACIÓN

Los costos generados de la medición de marcadores de inflamación actualmente aprobados que se han asociado a un mayor índice de gravedad o progresión en la enfermedad causada por la infección por SARS-CoV-2 rebasan el gasto aprobado de la mayor parte de los servicios e instituciones de salud a nivel mundial. La biometría hemática tiene mayor accesibilidad, menor costo y los resultados se obtienen en pocos minutos; facilitando predecir que pacientes tienen alto riesgo de desarrollar enfermedad grave o crítica. De confirmarse la asociación entre estos

factores se puede facilitar el acceder a predictores de gravedad a un menor costo y tiempo, así como la optimización de recursos y toma de decisiones terapéuticas.

La correlación de los índices neutrófilo-linfocito y plaqueta-linfocito en este padecimiento, puede otorgarnos información sobre el estado de inflamación que cursa el paciente y hasta anticipar el desarrollo de enfermedad grave o crítica en los mismos; además de un fácil y rápido acceso a este valor. Se reconoce que el pilar del tratamiento está basado en el manejo con esteroide y modificadores de la respuesta inmunitaria, pudiendo tener un valor inicial y predictivo de seguimiento con el uso de estas terapias. Por lo que se realizará un análisis sobre la asociación de gravedad de la enfermedad y estos índices.

## **5. HIPÓTESIS**

### **5.1 Hipótesis nula**

No existe correlación entre la gravedad de la enfermedad por SARS-CoV-2 y los índices neutrófilo-linfocito (INL) y plaqueta-linfocito (IPL) en pacientes hospitalizados en el periodo comprendido del 26 de marzo al 31 de diciembre del 2020 en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos.

### **5.2 Hipótesis alterna**

Existe correlación entre la gravedad de la enfermedad por SARS-CoV-2 y los índices neutrófilo-linfocito (INL) y plaqueta-linfocito (IPL) en pacientes hospitalizados en el periodo comprendido del 26 de marzo al 31 de diciembre del 2020 en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos.

## **6. OBJETIVOS**

### **6.1 Objetivo general**

Evaluar la correlación entre la gravedad de la enfermedad por SARS-CoV-2 y los índices neutrófilo-linfocito (INL) y plaqueta-linfocito (IPL) en pacientes hospitalizados en el periodo comprendido del 26 de marzo al 31 de diciembre del 2020 en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos.

### **6.2 Objetivos específicos**

- Comparar los índice neutrófilo-linfocito (INL) y plaqueta-linfocito (IPL) contra los niveles de deshidrogenasa láctica, ferritina y dímero D al ingreso de hospitalización como predictores de enfermedad crítica y desenlace de la enfermedad (vivo o muerto).
- Asociar si los niveles de deshidrogenasa láctica, ferritina y dímero D al ingreso de hospitalización como predictores de enfermedad crítica y desenlace de la enfermedad (vivo o muerto).
- Asociar los índices neutrófilo-linfocito y plaqueta-linfocito al ingreso de hospitalización como predictores de enfermedad crítica y desenlace de la enfermedad (vivo o muerto).

## **7. MÉTODO**

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo del 27 de marzo al 31 de diciembre de 2020 en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos de pacientes hospitalizados adultos mayores de 18 años con definición

operacional de caso sospechoso para COVID-19 con prueba de RT-PCR positiva para SARS-CoV-2 y estudios de laboratorio (biometría hemática, deshidrogenasa láctica, ferritina y dímero D).

### 7.1 Diseño del estudio

Este es un estudio: observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo con riesgo mínimo.

Todos los datos demográficos, características clínicas, laboratorios, tratamientos, clasificación y desenlace de los pacientes fueron tomados del expediente electrónico del Sistema Integral de Administración Hospitalaria (SIAH) de los servicios de salud de Petróleos Mexicanos. El índice neutrófilo-linfocito (INL) fue calculado con el conteo absoluto de neutrófilos dividido por el conteo absoluto de linfocitos y el índice plaqueta-linfocito (IPL) fue calculado con el conteo absoluto de plaquetas dividido por el conteo absoluto de linfocitos. La realización de las muestras (biometría hemática con diferencial, deshidrogenasa láctica, ferritina y dímero D) fueron realizadas en el hospital central norte con los estándares adecuados y avalados para su procesamiento.

Este estudio fue aprobado por el comité de enseñanza e investigación y el comité de ética en investigación hospitalario.

## 7.2 Operalización de variables

<b>DETERMINACIÓN DE VARIABLES</b>				
<b>VARIABLE</b>	<b>CLASIFICACIÓN</b>	<b>DEFINICIÓN OPERACIONAL</b>	<b>INDICADOR</b>	<b>ESCALA DE MEDICIÓN</b>
Grupos de edad	Cuantitativo discreta	Conjunto de personas de la misma edad o edad similar	Números cerrados de acuerdo con la edad correspondiente.	1) 18-40 años 2) 41-60 años 3) 61-75 años 4) >75 años
Género	Cualitativa dicotómica	Genero biológico del paciente	Género biológico del paciente	1) Hombre 2) Mujer
Gravedad	Cuantitativa continua	Progresión clínica de la enfermedad como resultado de la infección por SARS-CoV-2	Si cumplió con definición para enfermedad grave o crítica por la OMS	1) Grave: SpO2 <90% aire ambiente, frecuencia respiratoria >30, signos de dificultad respiratoria 2) Crítica: Soporte vital, síndrome de distrés respiratorio agudo, sepsis, choque séptico
Mortalidad	Cualitativa dicotómica	Muerte del paciente directa o indirectamente causada por el resultado de la infección por	Mortalidad secundaria de manera directa o indirecta de la infección por SARS-CoV-2	0) Vivo 1) Muerto

		SARS-CoV-2		
Prueba de PCR o antígeno para SARS-CoV2	Cualitativa dicotómica	Técnica molecular de detección de material genómico por amplificación de ácidos nucleicos	Resultado positivo o negativo de prueba de Reacción en cadena de la polimerasa	0) Negativo 1) Positivo
Índice Neutrófilo/linfocito	Cuantitativa continua	Relación del número absoluto o porcentaje en el diferencial de la biometría hemática de neutrófilos y linfocitos por microlitro	Resultado de la relación se categoriza para valorar estrés fisiológico	1) <5.49 2) 5.5-7.9 3) >8
Índice plaqueta/linfocito	Cuantitativa continua	Plaquetas por microlitro en la biometría hemática	Relación del número absoluto de plaquetas y número de linfocitos	1) <192.99 2) >193
Ferritina	Cuantitativa continua	Nanogramos por mililitros en química sanguínea	Correlacionar los aumentos de este marcador con el estado de inflamación	40-200 Nanogramos por mililitros en química sanguínea
Dímero D	Cuantitativa continua	Nanogramos por mililitros en química sanguínea	Correlacionar los aumentos de este marcador con el estado de inflamación	> .50 Microgramos por mililitros en química sanguínea



### 7.3 Universo de estudio

Se analizó la información de 1000 pacientes hospitalizados del 27 de marzo al 31 de diciembre de 2020 con COVID-19 y RT-PCR positiva para genomas de SARS-CoV-2. Se realizó un cálculo de muestra aleatoria simple con un 95% de intervalo de confianza con heterogeneidad del 50% y margen de error del 2% obteniéndose una muestra de 707 pacientes.

### 7.4 Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años.
- Resultado de RT-PCR positivo para genomas de SARS-CoV-2.
- Con criterios de hospitalización.
- Contaran con biimetría hemática completa, deshidrogenasa láctica, ferritina y dímero D a su ingreso.

### 7.5 Criterios de exclusión

- Pacientes menores de 18 años.
- Resultado de RT-PCR negativo para genomas de SARS-CoV-2.
- Sin criterios de hospitalización.
- Pacientes con diagnóstico de insuficiencia hepática crónica.
- Pacientes con diagnóstico de neoplasias sólidas o hemáticas que estuvieran o no en tratamiento con quimioterapia.

- Pacientes con uso de medicamentos inmunosupresores o inmunomoduladores previos.

#### 7.6 Criterios de eliminación

- Sin biometría hemática completa, deshidrogenasa láctica, ferritina y dímero D a su ingreso.

#### 7.7 Herramientas de recolección de datos

- Expediente electrónico del Sistema Integral de Administración Hospitalaria (SIAH) de los servicios de salud de Petróleos Mexicanos.
- Programa de hojas de cálculo Excel versión 2018 por Microsoft incluidos en el paquete “Microsoft 360” para Windows 10 Pro.
- Programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) por IBM versión 26.0.09.

#### 7.8 Desarrollo de proyecto

Se inició el proyecto con la presentación de propuesta al comité de enseñanza e investigación del hospital central norte, siendo aprobado por los comités correspondientes.

Se realizó recolección de datos clínicos, bioquímicos y desenlace del expediente electrónico de cada paciente.

Se analizó la información de 1000 pacientes hospitalizados del 27 de marzo al 31 de diciembre de 2020 con COVID-19 y RT-PCR positiva para genomas de SARS-CoV-2. Se realizó un cálculo de muestra aleatoria simple con un 95% de intervalo de confianza con heterogeneidad del 50% y margen de error del 2% obteniéndose una muestra de 707 pacientes.

Se clasificaron de acuerdo con los lineamientos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en enfermedad grave y crítica. Se utilizó el conteo absoluto (no porcentaje) de neutrófilos, linfocitos y plaquetas en la biometría hemática de ingreso de los pacientes y se calcularon los índices neutrófilo-linfocito (INL) y plaqueta-linfocito (IPL), así como se recabaron los resultados de deshidrogenasa láctica, ferritina y dímero D del ingreso a hospitalización

Se analizó la evolución y desenlace, determinado por el egreso hospitalario o muerte del paciente, de los participantes y la correlación de los valores de ambos índices con los marcadores inflamatorios.

Se determinó la estadística descriptiva e inferencial de las variables respecto a los objetivos planteados en el estudio.

## 7.9 Cronograma

Actividad / Fecha	Marzo	Abril-Mayo	Junio-Julio	Agosto	Septiembre
Presentación de protocolo (Inicio)					
Recolección de datos (Realización)					
Proceso de datos					
Análisis de datos					
Presentación de resultados					
Envío para su publicación					

## 8. IMPLICACIONES ÉTICAS

Este estudio cumple con los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos contenidos en la declaración de Helsinki adoptada por la Asociación Médica Mundial (AMM) desde su 18a asamblea médica mundial en junio de 1964 y enmendada en cada una de las asambleas subsecuentes siendo la última la 64ª celebrada en Fortaleza, Brasil en 2013.

Se cumplen las disposiciones establecidas en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, publicado el 6 de enero de 1987 con última reforma publicada en el diario oficial de la federación el 2 de abril de 2014.

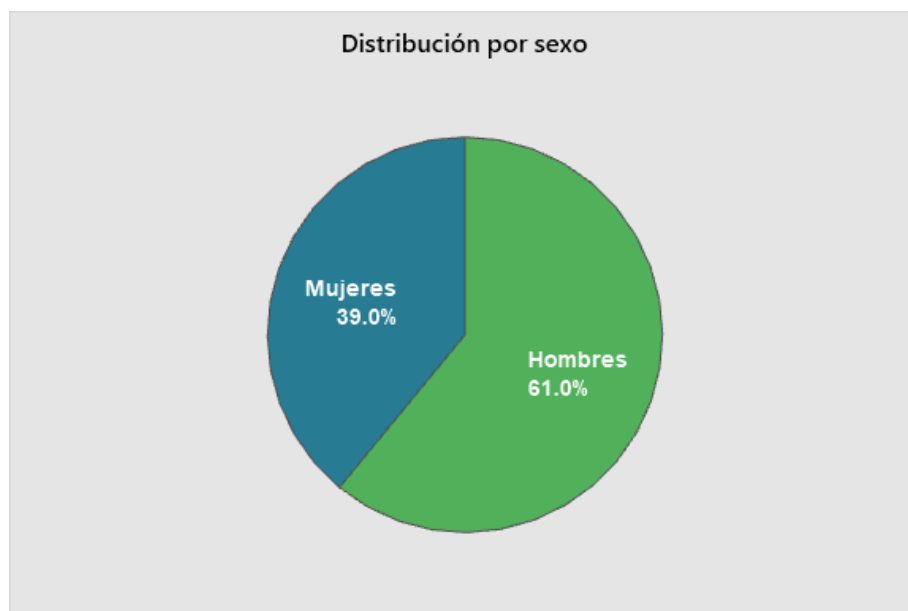
Toda la información obtenida de los sujetos de estudio se obtuvo del expediente electrónico institucional y fue manejada con estricta confidencialidad totalmente

apegada a las disposiciones establecidas en la NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos publicada en el diario oficial de la federación el 4 de enero de 2013. Solos los investigadores responsables tuvieron acceso a la información necesaria para el desarrollo del estudio.

Es un estudio de investigación con riesgo mínimo evaluado y aprobado por el comité de ética en investigación del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos.

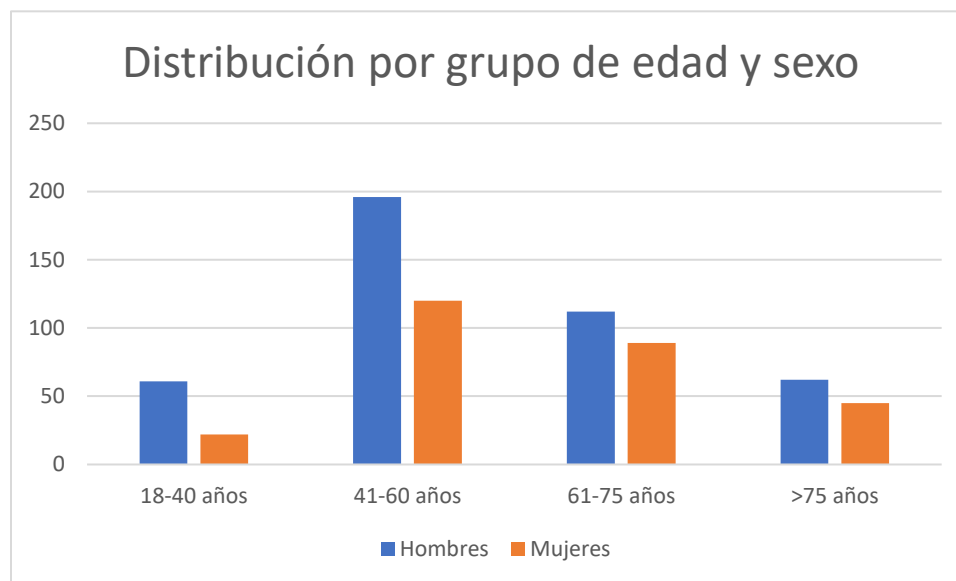
## 9. RESULTADOS

La distribución por sexo de los 707 pacientes hospitalizados con enfermedad respiratoria aguda confirmada por SARS-CoV-2 en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos, el 61% fueron hombres y el 39% mujeres, representados en la gráfica 1.



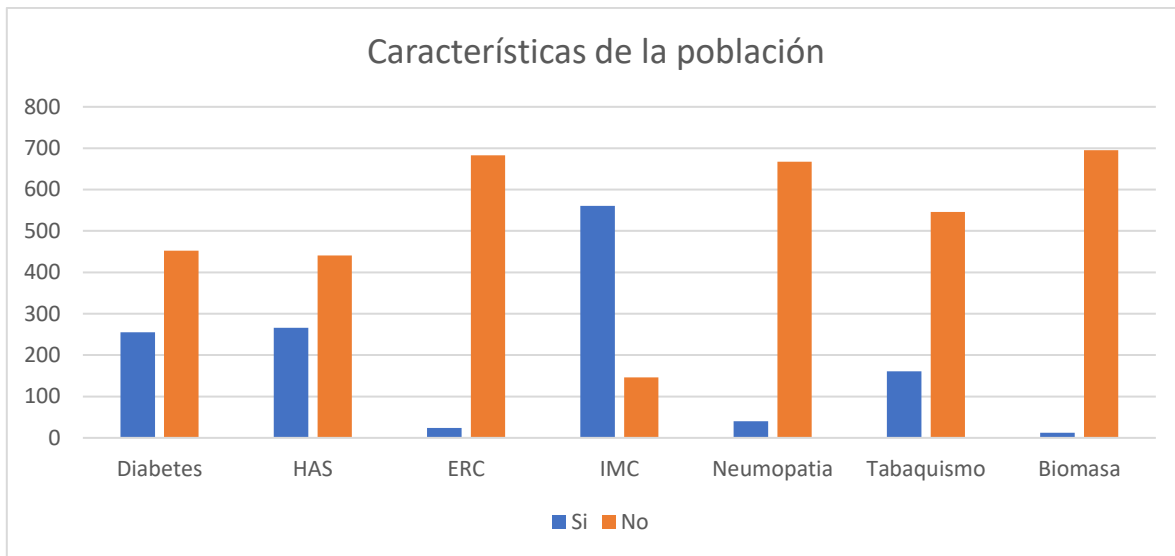
Gráfica 1. Distribución por sexo

El promedio de edad de la población fue de 58.61 años (43.71-73.53, IC 95%) con mayor distribución en el grupo de 41-60 años, además que en todos los grupos hay mayor proporción de hombres que mujeres, representados en la gráfica 2.



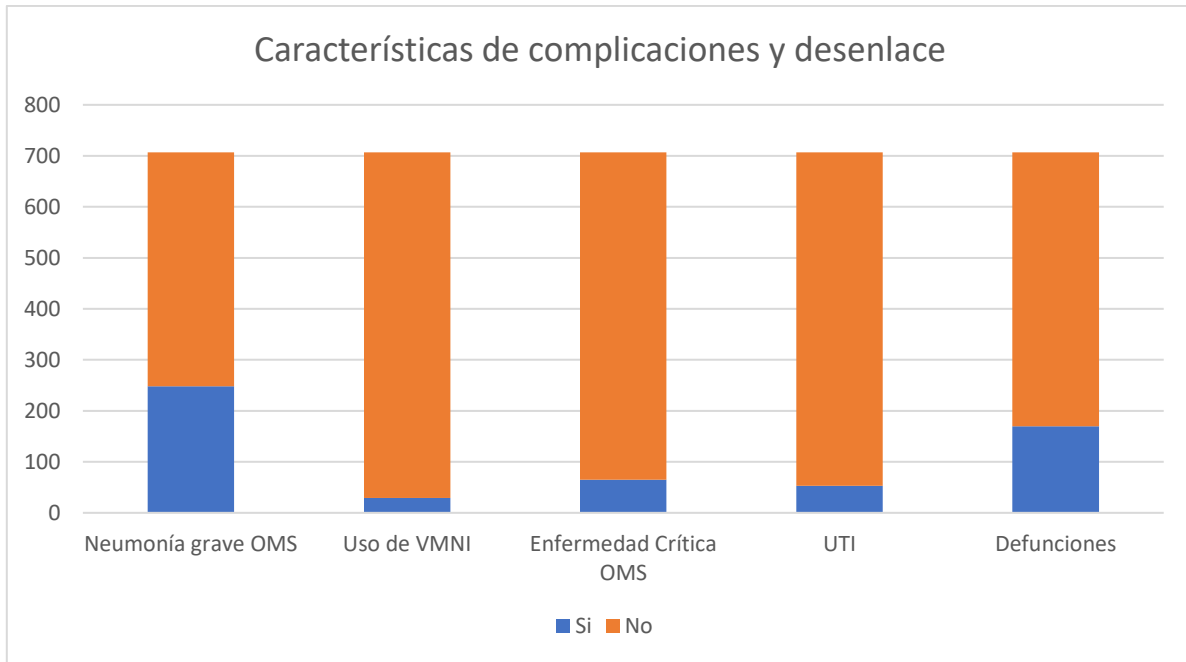
Gráfica 2. Distribución por grupo de edad y sexo

De la población estudiada, la mayoría presentaba un índice de masa corporal (IMC) mayor a 25 kg/m<sup>2</sup> representando el 79.34%, seguido de hipertensión arterial sistémica (HAS) con el 37.6% y diabetes con el 36.06%. El tabaquismo solo estuvo presente en el 22.77% de todo el grupo, la neumopatía crónica en el 5.65%, la enfermedad renal crónica en el 3.39% y la exposición a biomasa, con mucho menor porcentaje, solo representó el 1.69% de la población total (gráfica 3).



Gráfica 3. Características base de la población

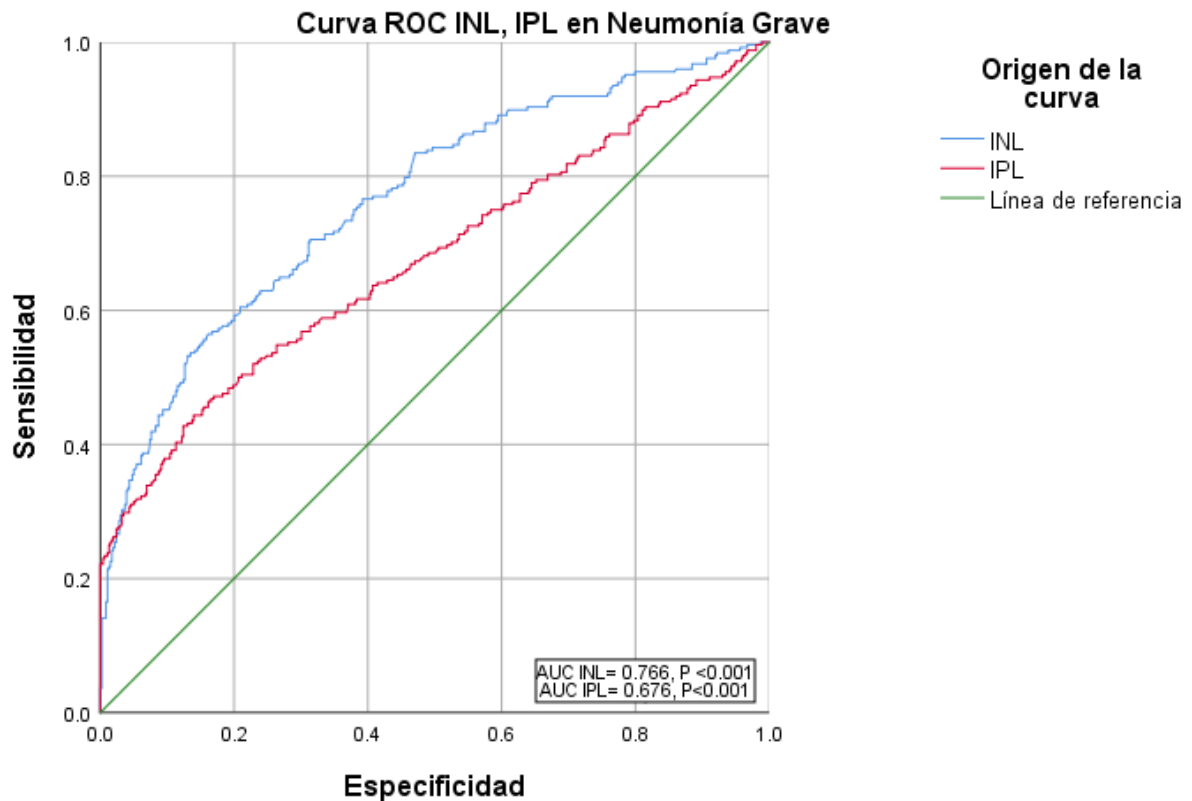
Respecto a la gravedad del cuadro clínico, 248 pacientes hospitalizados cumplieron criterios para neumonía grave por los lineamientos de la Organización mundial de la salud (OMS) lo que corresponde al 35% de la muestra total, 65 pacientes cumplieron para enfermedad crítica siguiendo los lineamientos de la OMS representando el 9.1% de la muestra total y 53 de ellos (7.49%) ingresaron a la unidad de terapia intensiva. El porcentaje de mortalidad es del 24% lo que corresponde a 170 pacientes de la muestra del estudio (gráfica 4).



Gráfica 4. Características de complicaciones y desenlace

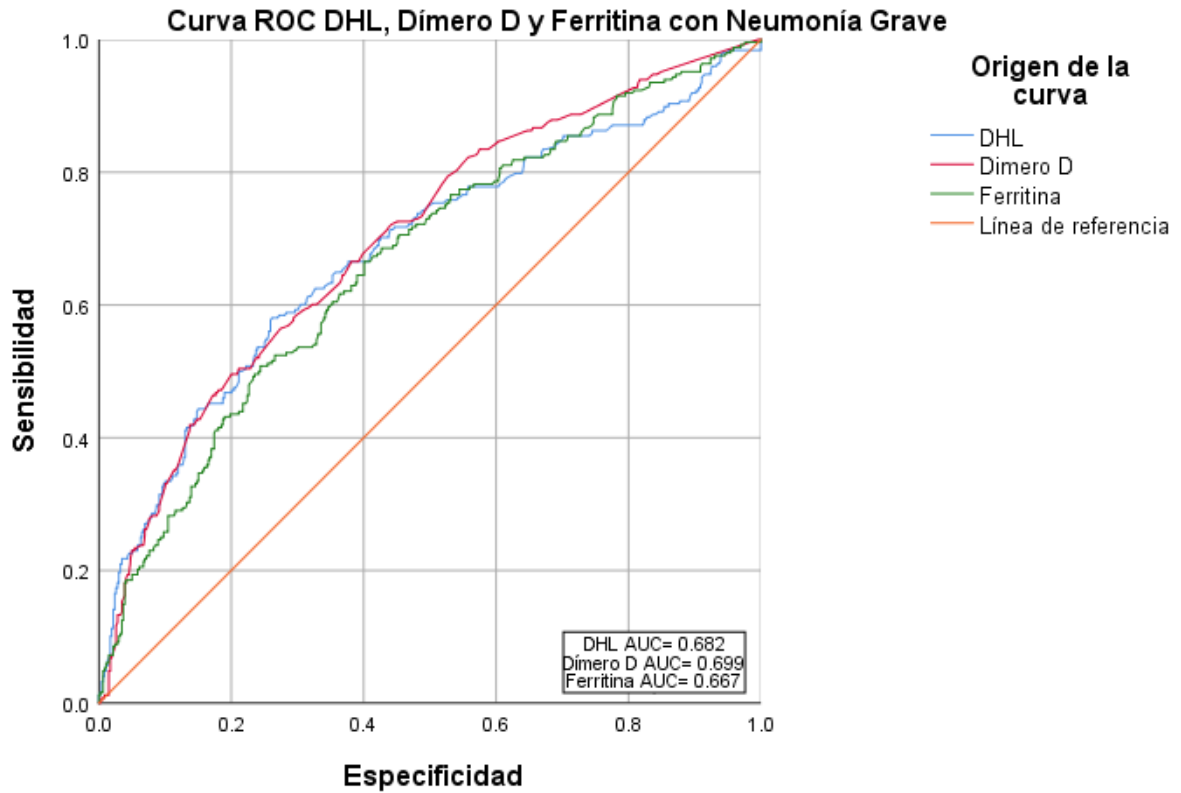
Se realizó análisis por curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para evaluar la capacidad del índice neutrófilo-linfocito (INL) y plaqueta-linfocito (IPL) para identificar a los pacientes con enfermedad grave (definida como neumonía grave por los criterios de la Organización Mundial de la Salud, OMS) a su ingreso, así como compararlos con otros marcadores séricos de inflamación (deshidrogenasa láctica, ferritina y dímero D) a su ingreso a hospitalización. Se encontró que un punto de corte mayor a 4.5 del INL con área bajo la curva (AUC) de 0.766 tiene la mayor sensibilidad con 77% y especificidad con 59%, así como un OR de 4.83 (95% IC 3.4-6.8). Respecto al IPL se encontró que con un punto de corte de 178 con área bajo la curva (AUC) de 0.676 tiene la mayor sensibilidad con 68% y especificidad con 51.6% con un OR de 2.28 (95% IC 1.65-3.15) (gráfica 5).





Gráfica 5. Curva ROC de comparación entre índice neutrófilo-linfocito (INL), índice plaqueta-linfocito (IPL) en pacientes con neumonía grave

Los resultados anteriores se compararon con otros marcadores séricos (deshidrogenasa láctica, ferritina y dímero D) al ingreso de hospitalización para identificar a pacientes con neumonía grave encontrándose que para deshidrogenasa láctica con un punto de corte en 535 UI/L y AUC de 0.682 tiene la mejor sensibilidad en 69% y especificidad en 58% con un OR de 3 (95% IC 2.2-4.2), dímero D a partir de 0.5 ng/mL y AUC de 0.699 con una sensibilidad en 71.4% y especificidad 56.4% con un OR de 3.2 (95% IC 2.3-4.4), así como la ferritina con un punto de corte en 557 ng/mL y AUC de 0.667 con sensibilidad de 66% y especificidad del 58% con un OR de 2.89 (95% IC 2-3.9).



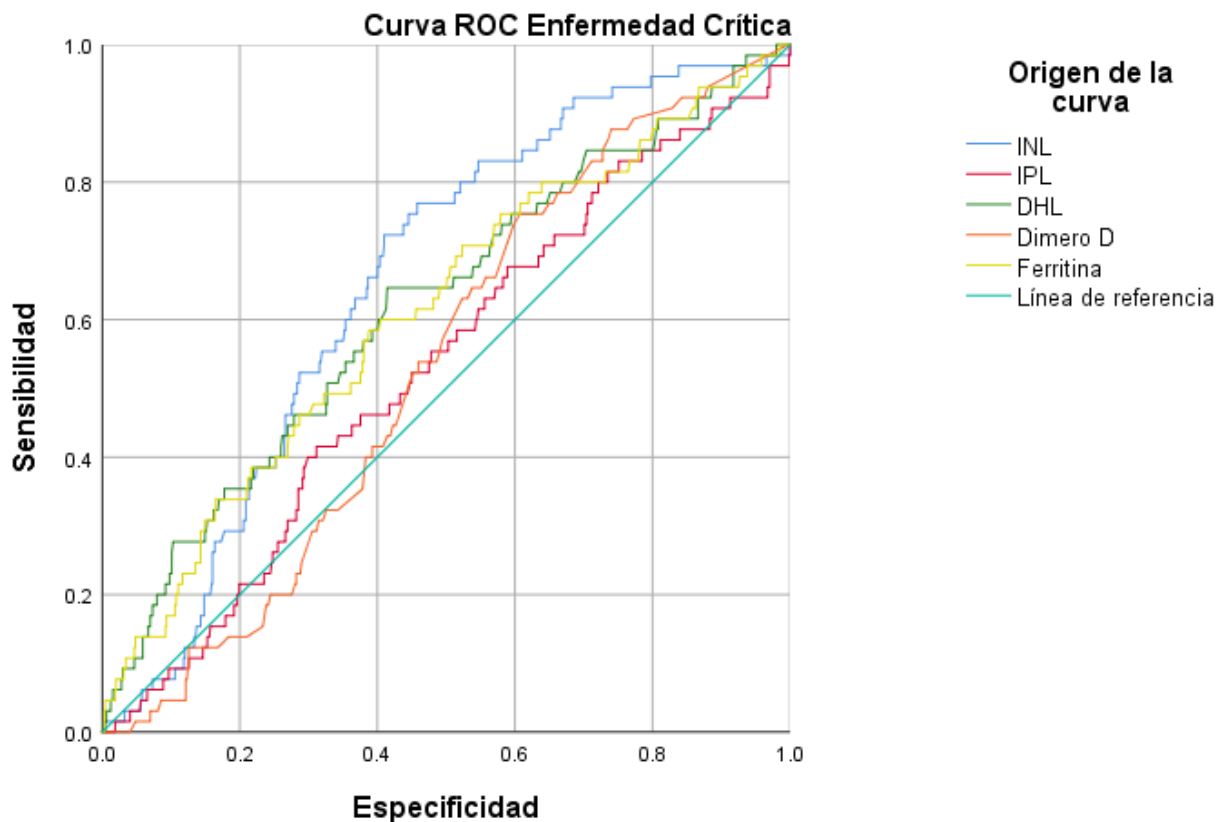
Gráfica 6. Curva ROC de comparación entre deshidrogenasa láctica (DHL), dímero D y ferritina en pacientes con neumonía grave.

Respecto a la predicción de enfermedad crítica e ingreso a la unidad de terapia intensiva (UTI), los resultados tanto los índices como del resto de los marcadores séricos se resumen en los resultados de la tabla 1 y 2, así como en la gráfica 7 y 8.

## Área bajo la curva Enfermedad Crítica

Variables de resultado de prueba	Área	95% de intervalo de confianza asintótico	
		Límite inferior	Límite superior
INL	.654	.593	.715
IPL	.532	.460	.603
DHL	.619	.545	.693
Dimero D	.534	.471	.597
Ferritina	.611	.538	.685

Tabla 1. Análisis ROC de comparación entre índice neutrófilo-linfocito (INL), índice plaqueta-linfocito (IPL), deshidrogenasa láctica (DHL), dímero D y ferritina en pacientes con enfermedad crítica.

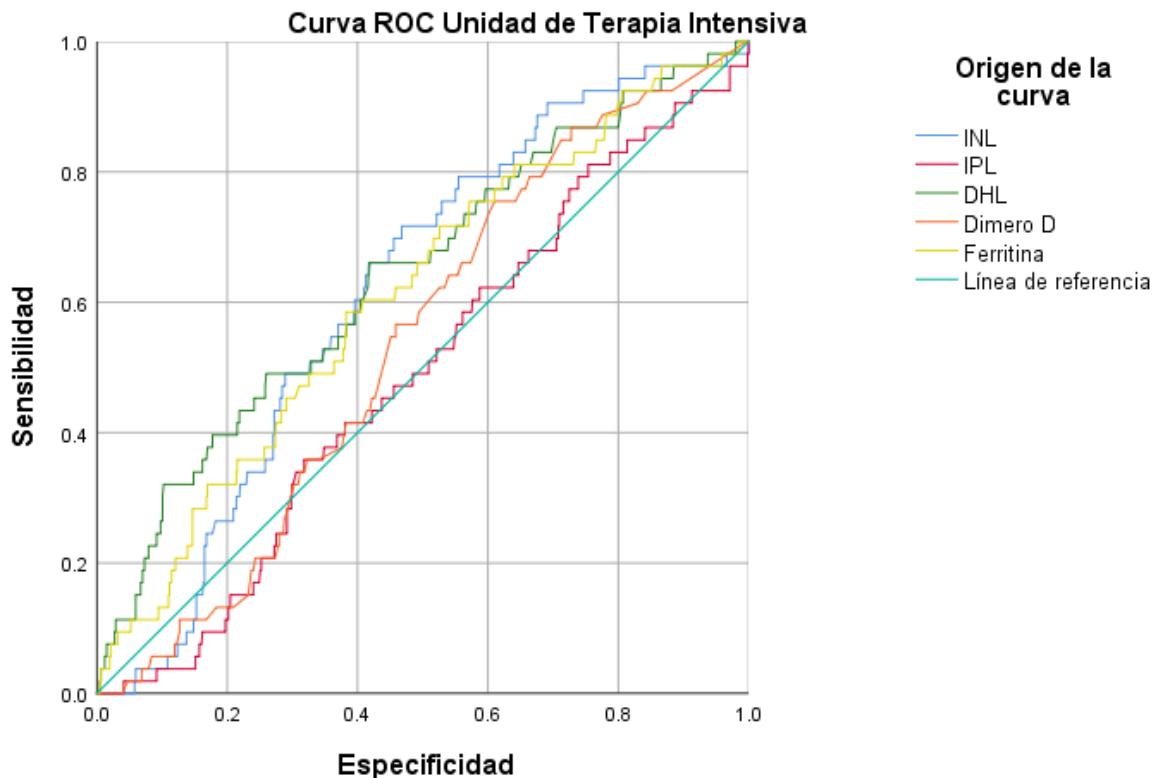


Gráfica 7. Curva ROC de comparación entre índice neutrófilo-linfocito (INL), índice plaqueta-linfocito (IPL), deshidrogenasa láctica (DHL), dímero D y ferritina en pacientes con enfermedad crítica.

## Área bajo la curva Unidad de Terapia Intensiva

Variables de resultado de prueba	Área	95% de intervalo de confianza asintótico	
		Límite inferior	Límite superior
INL	.617	.550	.685
IPL	.488	.413	.564
DHL	.640	.560	.720
Dimero D	.538	.468	.608
Ferritina	.610	.533	.687

Tabla 2. Análisis ROC de comparación entre índice neutrófilo-linfocito (INL), índice plaqueta-linfocito (IPL), deshidrogenasa láctica (DHL), dímero D y ferritina en pacientes con enfermedad crítica.



Gráfica 8. Curva ROC de índice neutrófilo-linfocito (INL), índice plaqueta-linfocito (IPL), deshidrogenasa láctica (DHL), dímero D y ferritina en pacientes con enfermedad crítica.

Para la predicción de desenlace (vivo o muerto) se analizaron los índice neutrófilo-linfocito (INL) y plaqueta-linfocito (IPL), así como su comparación contra los demás

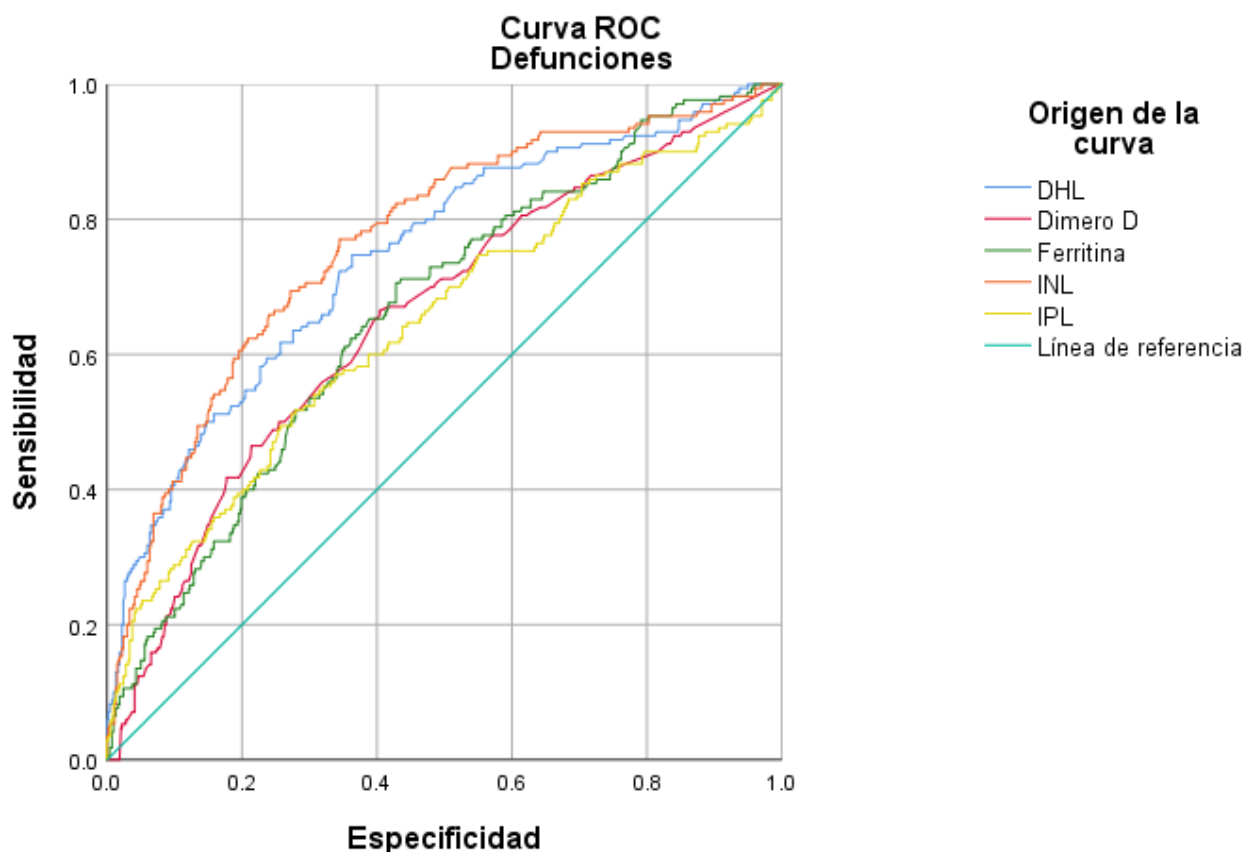
marcadores séricos (deshidrogenasa láctica, dímero D y ferritina). En los resultados arrojados el INL obtuvo un AUC de 0.768 seguido de deshidrogenasa láctica con una AUC de 0.745, ferritina con AUC de 0.662, dímero D 0.655 y al final el IPL con 0.645, correspondiendo a los puntos de corte en 561 U/L, 5.5, 589 ng/mL, 0.56 ng/mL y 193 respectivamente.

El INL tuvo una sensibilidad del 77.1% y una especificidad del 65.5% con un OR en 6.3 (95% IC 4.2-9.5), siguió la deshidrogenasa láctica con una sensibilidad del 74.7% y especificidad del 63% con un OR de 5 (95% IC 3.4-7.4). Los marcadores de dímero D, ferritina e IPL tuvieron una sensibilidad del 67.1%, 66.5% y 64.7%, su especificidad fue del 58.3%, 58.5% y 55.3%; un OR de 2.84 (95% IC 1.97-4), 2.79 (95% IC 1.9-4) y 2.26 (95% IC 1.5-3.2) respectivamente. Estos resultados se representan en la tabla 3 y gráfica 9.

### Área bajo la curva Defunciones

Variables de resultado de prueba	Área	Desviación estándar	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
DHL	.745	.022	.701	.789
Dímero D	.655	.024	.607	.703
Ferritina	.662	.023	.616	.708
INL	.768	.021	.726	.809
IPL	.645	.025	.595	.695

Tabla 3. Análisis ROC de comparación entre índice neutrófilo-linfocito (INL), índice plaqueta-linfocito (IPL), deshidrogenasa láctica (DHL), dímero D y ferritina en desenlace de enfermedad (defunción).



Gráfica 9. Curva ROC de comparación entre índice neutrófilo-linfocito (INL), índice plaqueta-linfocito (IPL), deshidrogenasa láctica (DHL), dímero D y ferritina en desenlace de enfermedad (defunción).

De los 53 pacientes que requirieron de terapia intensiva el 83% correspondían a hombres y el 17% a mujeres, con una media de edad de  $57.3 \pm 12.5$  ( $p < 0.001$ ). Del total de pacientes con el desenlace muerte, 118 (69.4%) corresponden a hombres y 52 (30.6%) a mujeres con una media de edad de  $69.1 \pm 12.96$  ( $p < 0.001$ ). Los hombres presentaron con mayor frecuencia cuadros graves de neumonía que las mujeres (167 contra 81, 67.3% y 32.7% respectivamente,  $p < 0.01$ ) así como mayor requerimiento de ventilación mecánica invasiva (53 que corresponde al 81.5%,  $p < 0.00$ ) cumpliendo por enfermedad crítica que las mujeres (12 que corresponde al 18.5%,  $p < 0.00$ ), sin embargo, no hubo diferencia en el uso de ventilación mecánica no invasiva (17 hombres y 12 mujeres, que corresponde

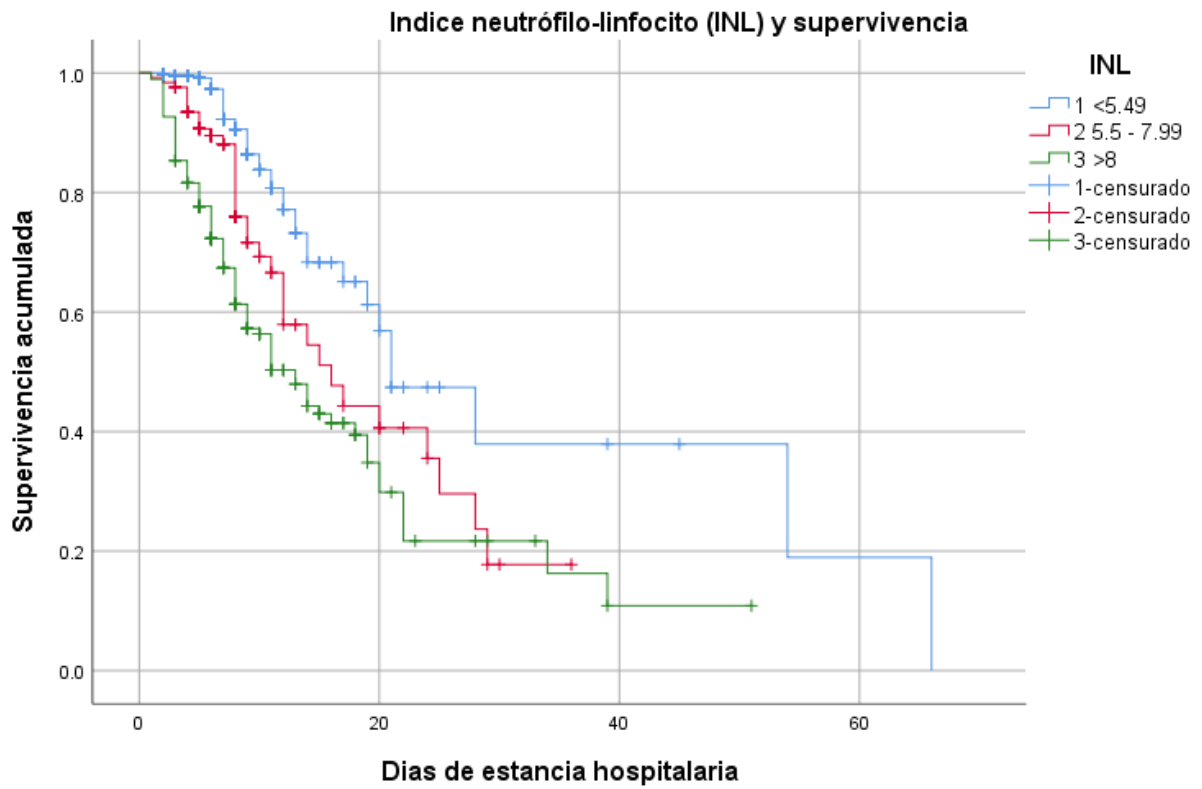
al 58.6% y 41.4% respectivamente, p 0.792). La media de edad del grupo de neumonía grave fue de  $65.9 \pm 14.6$  y de enfermedad crítica  $54 \pm 12.28$ .

Se realizó análisis de supervivencia por Kaplan Meier donde la mediana de supervivencia global fue de 19 días. Se realizó comparación con Log Rank para los grupos con INL calculado a su ingreso mayor de 5.5 y 8 fue menor comparado con el grupo donde el índice fue menor de 5.5, siendo estadísticamente significativo (mediana de supervivencia de 16 y 13 días contra 21 días, IC 95% 10.2-21.1 días y 10.1-15.8 días respectivamente, p 0.000) (gráfica 10). Respecto al IPL la mediana de supervivencia para aquellos con más de 193 fue de 18 días (IC 95%, 14.5-21.4) comparado con el grupo con menos de esa cifra con 21 días (IC 95% 13.8-28.1) siendo estadísticamente significativo (p 0.002) (gráfica 11).

La presencia de comorbilidades como la hipertensión arterial sistémica (mediana de 13 días con IC 95% 11-14.9 días, p 0.000), diabetes (mediana de 15 días con IC 95% 10.9-19 días, p 0.000), neumopatía (mediana de 8 días con IC 95% 7-8.9 días, p 0.000), enfermedad renal crónica (mediana de 11 días con IC 95% 5.1-16.8 días, p 0.014) y tabaquismo (mediana de 13 días con IC 95% 10.2-15.7 días, p 0.042) influyeron en la disminución de la supervivencia de los pacientes (gráficas 12-16), excepto el IMC  $>25 \text{ kg/m}^2$  (mediana de 20 días con IC 95% 17.2-22.7 días, p 0.141) que no fue estadísticamente significativo (gráfica 17) .

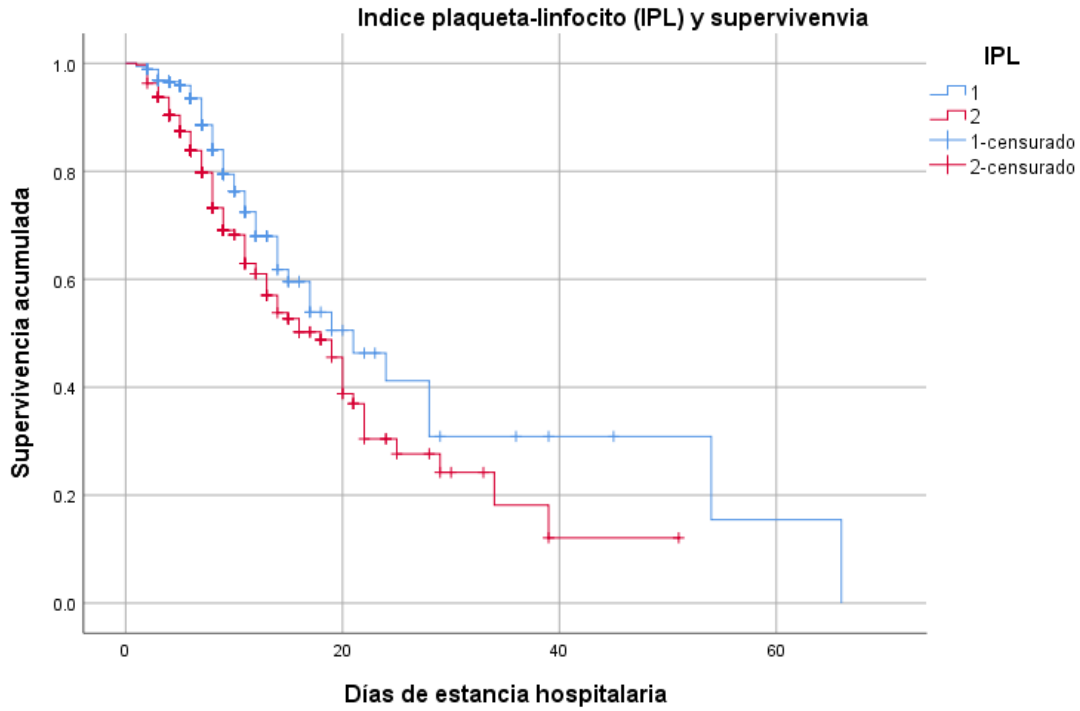
Respecto a los marcadores inflamatorios como la deshidrogenasa láctica (mediana de 14 días con IC 95% 10.6-17.3 días, p 0.000), dímero D (mediana 15 días con IC 95% 11-18.9 días, p 0.000) y ferritina (mediana 16 días con IC 95%

12.5-19.4 días, p 0.005) analizados al ingreso, también influyeron en la disminución de la supervivencia de los pacientes (gráficas 18-20).

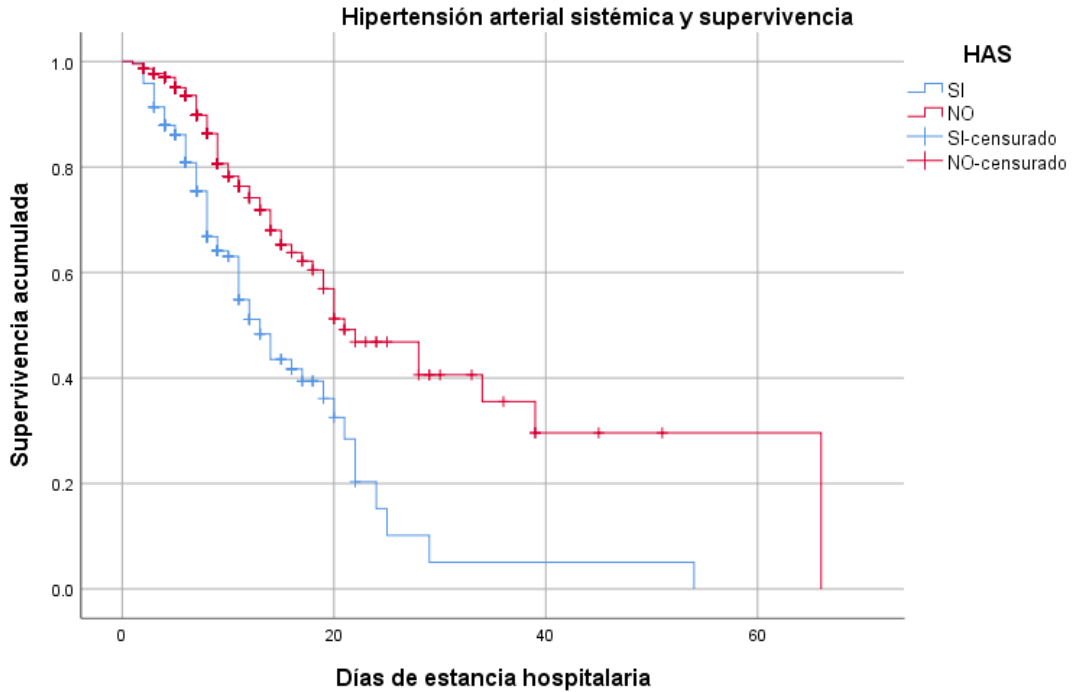


Gráfica 10. Curva Kaplan-Meier donde se compara la supervivencia entre tres grupos de pacientes divididos por intervalos del índice neutrófilo-linfocito (INL).

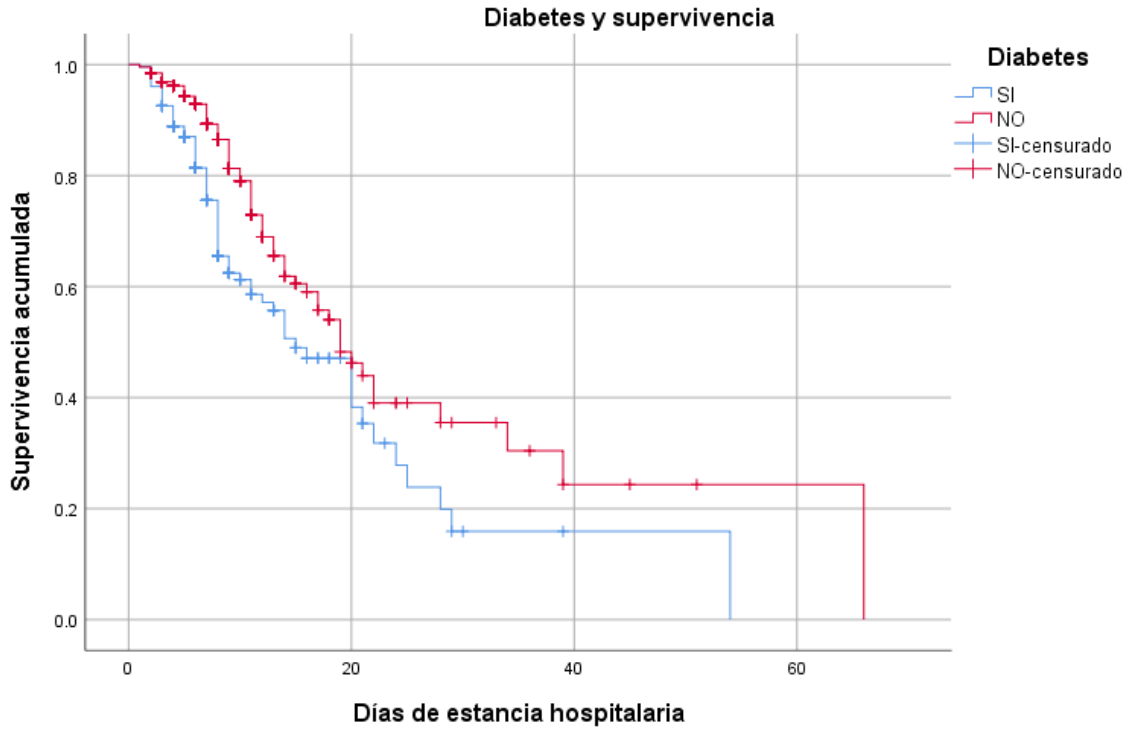




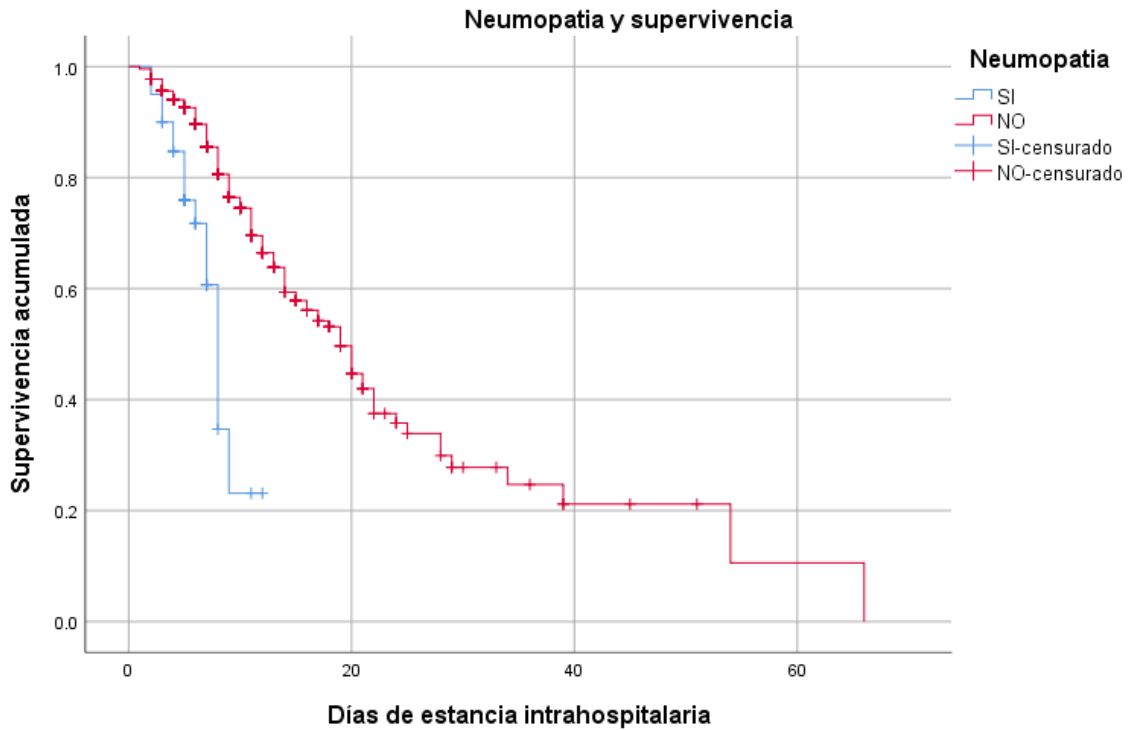
Gráfica 11. Curva Kaplan-Meier donde se compara la supervivencia entre los dos grupos de pacientes divididos por intervalos del índice plaqueta-linfocito (IPL).



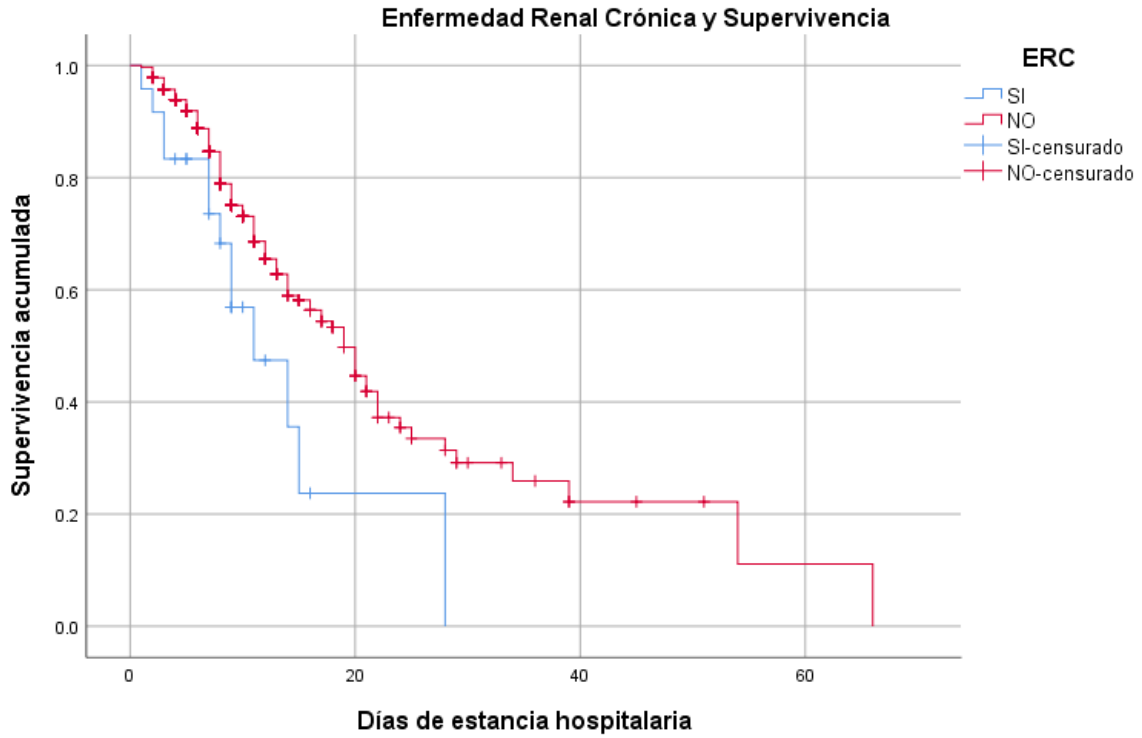
Gráfica 12. Curva Kaplan-Meier donde se compara la supervivencia entre los pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial sistémica (HAS) y los que no.



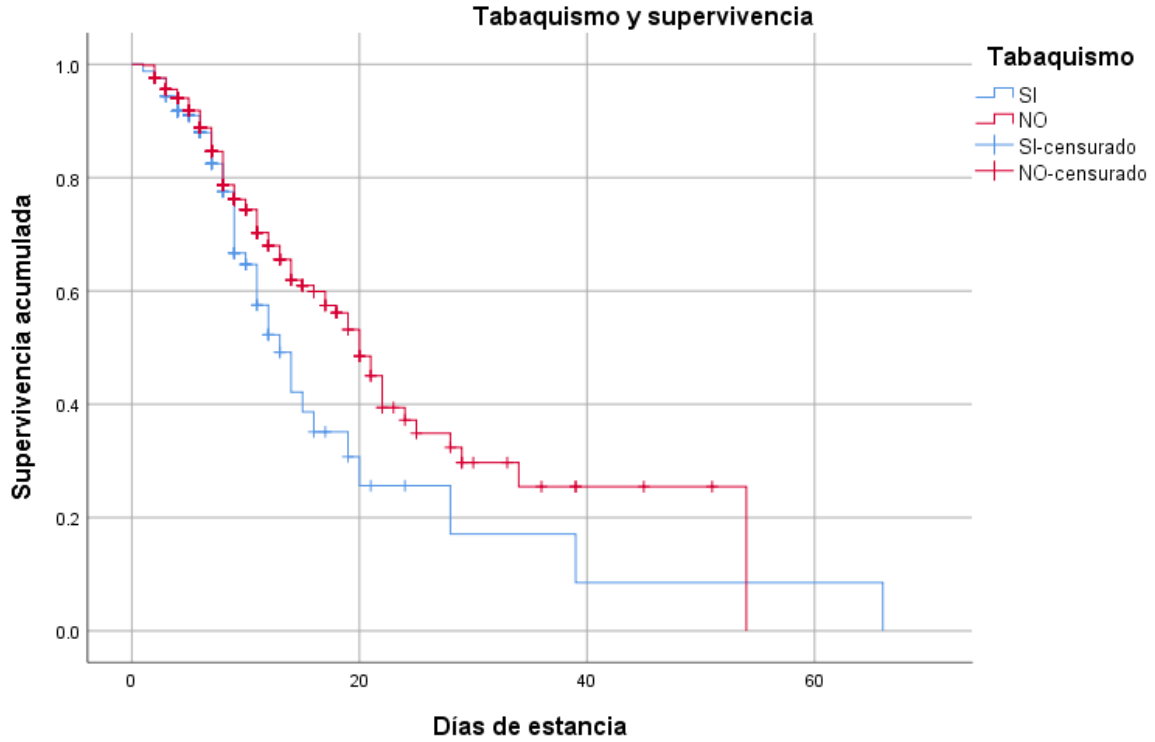
Gráfica 13. Curva Kaplan-Meier donde se compara la supervivencia entre los pacientes con diagnóstico de diabetes y los que no.



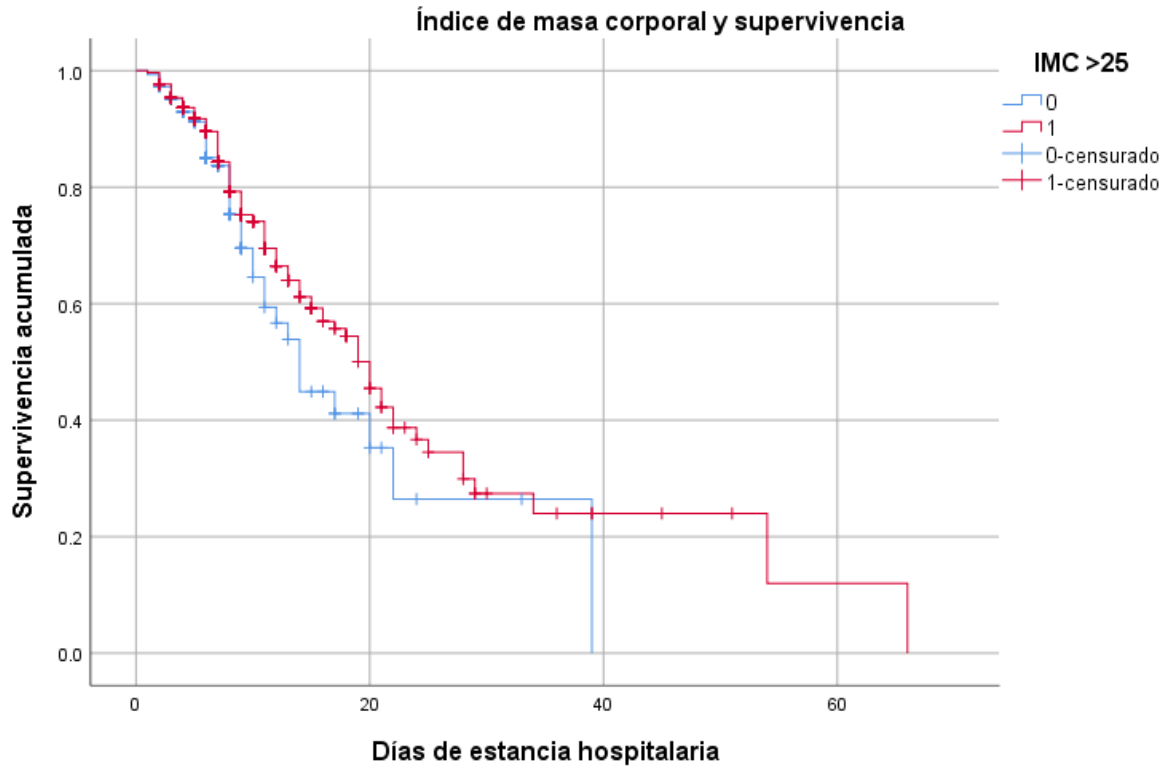
Gráfica 14. Curva Kaplan-Meier donde se compara la supervivencia entre los pacientes con diagnóstico de neumopatía y los que no.



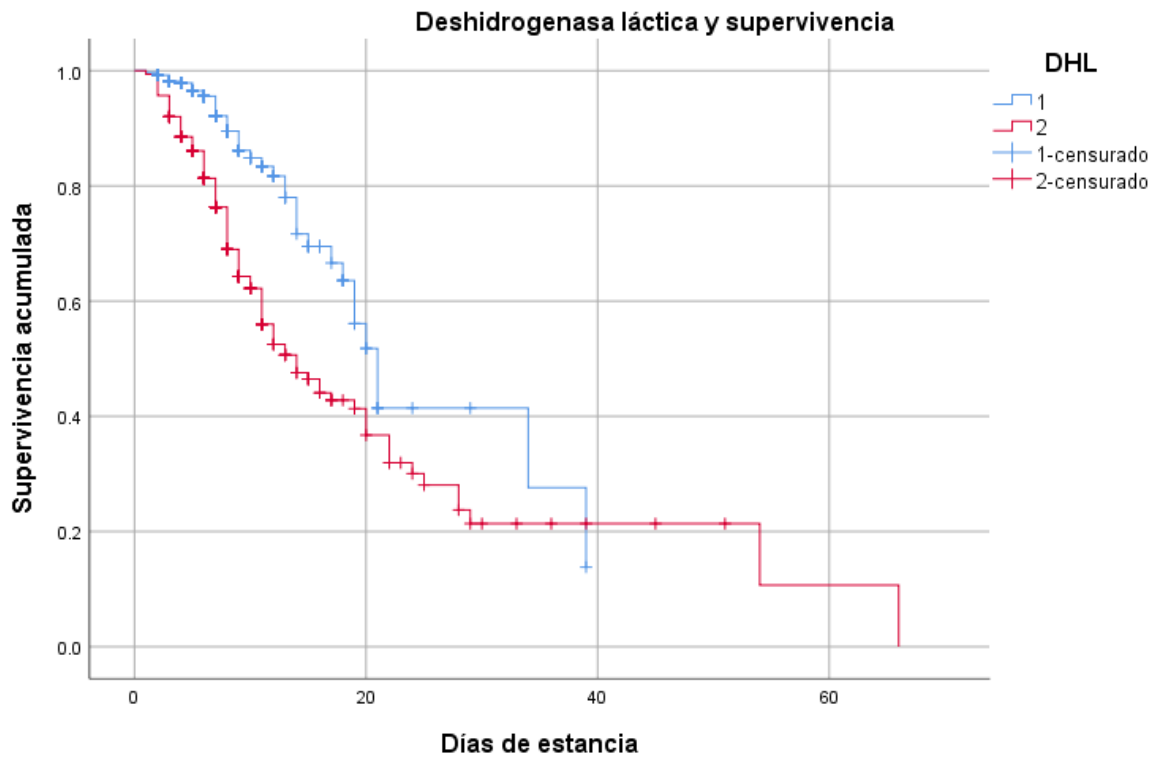
Gráfica 15. Curva Kaplan-Meier donde se compara la supervivencia entre los pacientes con diagnóstico de enfermedad renal crónica (ERC) y los que no.



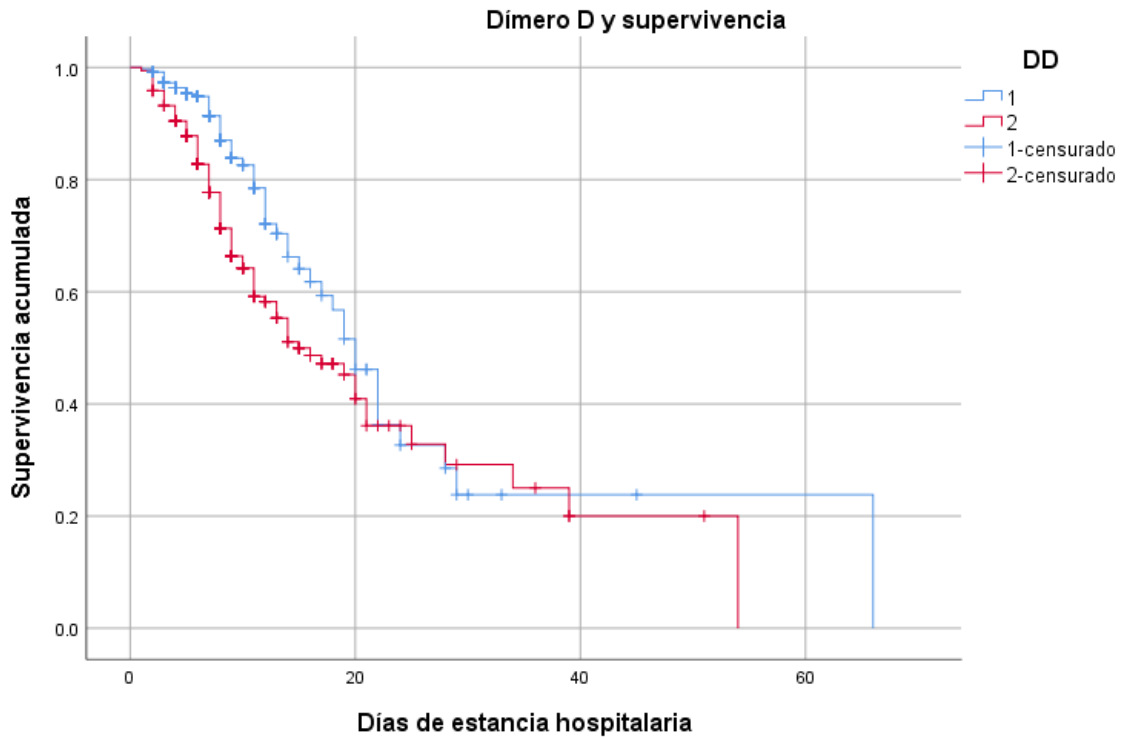
Gráfica 16. Curva Kaplan-Meier donde se compara la supervivencia entre los pacientes con tabaquismo y los que no.



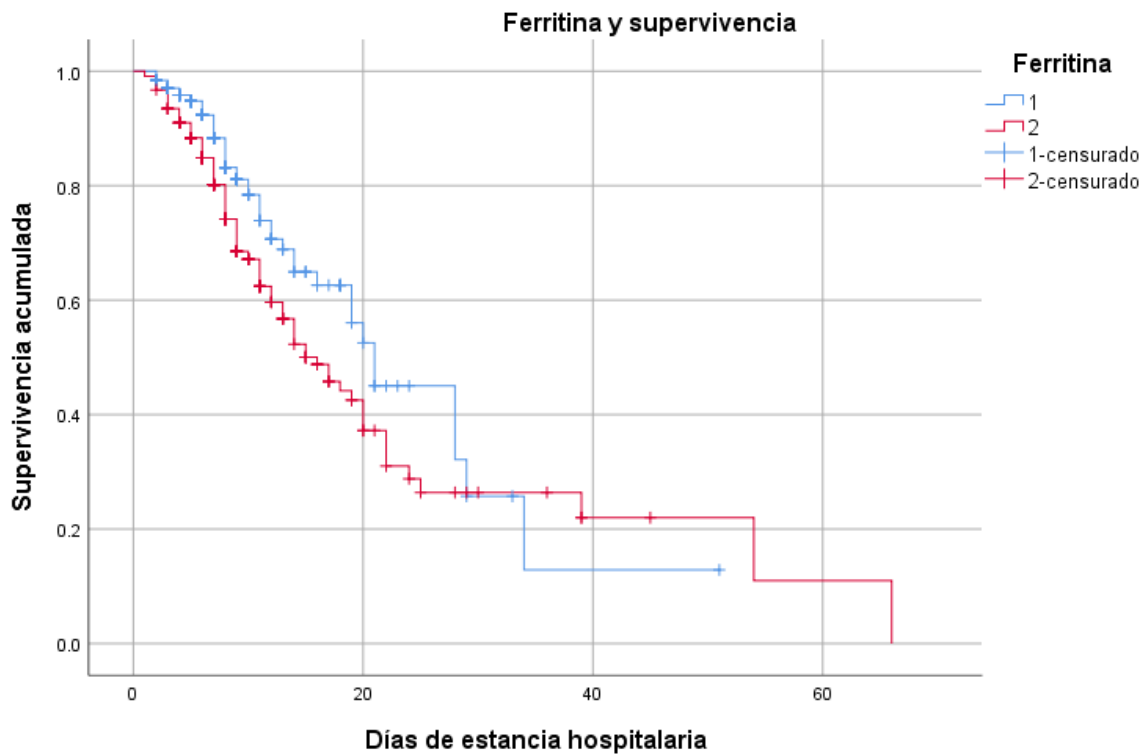
Gráfica 17. Curva Kaplan-Meier donde se compara la supervivencia entre los pacientes con un índice de masa corporal mayor a 25 kg/m<sup>2</sup> y los que se encuentran menor a 25 kg/m<sup>2</sup>.



Gráfica 18. Curva Kaplan-Meier donde se compara la supervivencia entre los pacientes con un punto de corte mayor de 561 UI/L de deshidrogenasa láctica (DHL) y por debajo del mismo.



Gráfica 19. Curva Kaplan-Meier donde se compara la supervivencia entre los pacientes con un punto de corte mayor de 0.56 mcg/mL de dímero D (DD) y por debajo del mismo.



Gráfica 20. Curva Kaplan-Meier donde se compara la supervivencia entre los pacientes con un punto de corte mayor de 589 ng/mL de ferritina y por debajo del mismo.

## 10.DISCUSIÓN

La emergencia sanitaria derivada de la enfermedad secundaria a la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19) ha condicionado que la mayor parte de los países busquen alternativas diagnósticas, terapéuticas y predictores de gravedad para poder dar una atención integral al paciente. El impacto que ha tenido en el sistema de salud, no solo en México, ha provocado el colapso de estos y la imposibilidad de poder acceder a estudios que se han convertido en esenciales para entender y tratar esta enfermedad (tomografía de tórax de alta resolución, RT-PCR, etc.).

El número alarmante de aumento de casos de manera episódica que condiciona saturaciones en la atención médica y parálisis de las diferentes instituciones que forman el sistema de salud en México, tanto público como privado, ha incentivado a buscar herramientas accesibles, de bajo costo, eficaces y eficientes para poder identificar a los pacientes graves y también poder generar modelos de predicción para aquellos casos que puedan llevar a un desenlace fatal o complicaciones (secuelas que condicionen discapacidad) que aumenten aún más la carga económica en el país.

Dentro de la literatura mundial, el índice neutrófilo-linfocito (INL) es un marcador hematológico rápido, simple, económico y fácilmente calculable que se ha utilizado en pacientes con neoplasias, enfermedades crónicas como insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica y en la última década como predictor de gravedad en sepsis. El índice plaqueta-linfocito (IPL) se ha utilizado en estados inflamatorios debido a la respuesta plaquetaria que se produce en estos escenarios.

Aunque ambos índices ya tienen un par de décadas que se han estudiado en diferentes patologías, no se ha llegado a definir puntos de corte y solo se ha encontrado asociación que entre mayor sea el índice, peor pronóstico y evolución tienen los pacientes, siempre funcionando como una variable independiente de riesgo.

En el contexto de la COVID-19, se ha encontrado que estos marcadores pueden funcionar como predictores de gravedad y desenlace, lo que podría ofrecer ventaja para poder anticipar la evolución del paciente y la optimización de recursos para aquel que requiera de cuidados en una unidad de terapia intensiva o algún tipo de ventilación mecánica. Se han propuesto diferentes puntos de corte para el INL como factor de riesgo independiente asociado con una presentación grave de la enfermedad con rangos que van desde 3.3-5.9<sup>13,14</sup> y 4.7<sup>15</sup>, así como diferentes resultados donde evalúan distintos intervalos para predecir gravedad (3.3-5.9<sup>14,16,18,19</sup>) y mortalidad (7.9 y 11.8<sup>17, 20</sup>). Respecto al índice plaqueta-linfocito también se han propuesto diferentes puntos de corte que van a partir del 126<sup>21,22</sup>, 233<sup>23</sup>, siendo los más aceptados 180<sup>14</sup> derivado del estudio de Yang et al. y 226.67<sup>16</sup> del estudio de Sun et al. con sensibilidad del 77% y 59.2% con especificidad del 44% y 80% respectivamente.

En este estudio se encontró que un punto de corte del INL por arriba de 4.4 predice e identifica a aquellos con enfermedad grave, pero no para enfermedad crítica, uso de ventilación mecánica o cuidados intensivos, al igual que un punto de corte del IPL por arriba de 178 y los demás marcadores séricos (ferritina, dímero D y deshidrogenasa láctica) tuvieron el mismo comportamiento de

predicción. Para el desenlace (vivo o muerto) el INL fue el que mejor rendimiento tuvo con una AUC de 0.76 (punto de corte en 5.5) con una sensibilidad de 77% y especificidad del 65% seguido de la deshidrogenasa láctica con una AUC 0.74, sensibilidad del 74.7% y especificidad del 63%; al final quedó el IPL con una AUC 0.64 (punto de corte 193), sensibilidad del 64.7% y especificidad del 55.3%.

Los puntos de corte previos del INL Y IPL se asemejan mucho a los reportados en la literatura a nivel mundial para predicción de gravedad y desenlace, si bien no se tienen puntos establecidos, la orientación de la cercanía de los valores sugiere que nuestra población puede tener el mismo comportamiento con el INL, pero no con el IPL. De las series donde se reportan estos casos, la mayoría de las muestras de estudio oscila entre 100 y menos de 500 pacientes, siendo algunas cuantas las que rebasen los 1000 sujetos de estudio, por lo que nuestra muestra, a pesar de quedar en medio de la gran mayoría de los estudios, reproduce bien los resultados con un IC del 95% y margen de error menor del 5% con una heterogeneidad de la población del 50%.

Es importante mencionar que, aunque la predicción para enfermedad grave está muy bien establecida tanto con los INL y IPL junto con los demás marcadores inflamatorios, en el contexto de enfermedad crítica (donde se incluyen aquellos con uso de ventilación mecánica invasiva) o terapia intensiva no tienen un adecuado rendimiento. Esto podría deberse a criterios de selección del ingreso a una unidad de cuidados intensivos, el rechazo del paciente a los mismos, la baja capacidad de hospitalización de pacientes en esta unidad debido a las estancias prolongadas por la propia evolución de la enfermedad, además de que esto solo



es reflejo de una unidad médica, por lo que un análisis multicéntrico de distintas unidades de terapia intensiva en el país podría aportar aún más sobre el comportamiento de estos marcadores en este tipo de presentación clínica; ya que en lo reportado a nivel mundial estos índices tienen muy buen desempeño, pero la mayoría de los resultados publicados provienen de series con mayor número de pacientes con estas características.

Llama la atención la presencia de la deshidrogenasa láctica como marcador predictor, aunque ya se conoce su elevación en procesos neumónicos tanto virales como bacterianos, podría utilizarse con un buen rendimiento acompañado del INL y ILP.

Dentro del estudio la mayor población hospitalizada fueron hombres, también se conoce como un factor que condiciona enfermedad grave el sexo, siendo corroborado en nuestros resultados, así como quienes presentaron mayor presencia de complicaciones y muerte como desenlace. La media de edad tanto de enfermedad grave, crítica, requerimiento de terapia intensiva y desenlace tipo muerte rondo en el grupo 2 y 3 (40-75 años).

Las comorbilidades también influyeron en la supervivencia de los pacientes, siendo la de mayor relevancia la hipertensión arterial sistémica, seguida de diabetes, neumopatía, enfermedad renal crónica y tabaquismo. Es importante mencionar que en el grupo del IMC no hubo significancia estadística, además de mostrar tendencia a que a mayor IMC aumentaba la supervivencia en días de hospitalización, sin embargo, aunque el seguimiento fue hasta el día 66, no se

sabe el verdadero desenlace de este grupo, por lo que un seguimiento a 90 días podría cambiar los resultados.

Además, se ha demostrado que enfermedades crónicas pueden influir en el recuento leucocitario e influir en la evolución del paciente, principalmente la hipertensión arterial sistémica, diabetes, enfermedad cardiovascular o enfermedad pulmonar obstructiva crónica<sup>24</sup>.

Dentro de las principales debilidades del estudio se encuentra la muestra, ya que es más grande a comparación de las demás series reportadas lo que podría conllevar a esos puntos de corte que no están alejados de los estudios internacionales. No se incluyeron pacientes con neoplasias a diferencia de otras publicaciones, debido al alto impacto que tienen sobre el INL pudiendo condicionar sesgo aumentando el rendimiento de esta, por lo que en un futuro se deberá valorar la inclusión de estos pacientes. A diferencia de la tendencia epidemiológica del país, nuestro número de pacientes con diabetes e hipertensión es menor a la media nacional por lo que se ve reflejado en la evolución y desenlace de la enfermedad. En algunos grupos como los pacientes con neumopatía, enfermedad renal crónica, exposición a biomasa y tabaquismo; se requerirán mayores cohortes para valorar realmente si contribuyen a un desenlace de tipo muerte de la enfermedad. La mayoría de nuestra población entra en categoría de sobrepeso, pocos en grado I de obesidad y un porcentaje mucho menor en los grados II y III, por lo que será necesario valorar aumento de la muestra y seguimiento durante 90 días para valorar impacto de esta patología.

## **11. CONCLUSIONES**

El índice neutrófilo-linfocito es una herramienta que debe ser considerada como predictor de gravedad para ayudar a identificar a pacientes de manera temprana y oportuna, que si se combina con otras variables como comorbilidades (hipertensión y diabetes), índice plaqueta-linfocito y deshidrogenasa láctica podría aumentar el rendimiento y ayudar a la toma de decisiones para el tratamiento de pacientes.

En nuestro estudio se encontró que el comportamiento de estos índices sigue la tendencia global, por lo que, en un futuro, se podría valorar normar puntos de corte para estos y estandarizar su uso e interpretación, además de optimizar recursos y disminuir costos económicos.

## **12. BIBLIOGRAFÍA**

1. Hu, B., Guo, H., Zhou, P. et al. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* 19, 141–154 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>
2. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med*. 2021 Jan;174(1):69-79. doi: 10.7326/M20-5008. Epub 2020 Sep 17. PMID: 32941052; PMCID: PMC7505025.

3. Liu Y, Mao B, Liang S, et al. Association between age and clinical characteristics and outcomes of COVID-19. *Eur Respir J.* 2020;55(5):2001112. Published 2020 May 27. doi:10.1183/13993003.01112-2020
4. V. Suárez, M. Suarez Quezada, S. Oros Ruiz, E. Ronquillo De Jesús, Epidemiología de COVID-19 en México: del 27 de febrero al 30 de abril de 2020, *Revista Clínica Española*, Volume 220, Issue 8, 2020, Pages 463-471,ISSN 0014-2565, <https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.05.007>.
5. Liu, Y. et al. Association between age and clinical characteristics and outcomes of COVID-19. *Eur. Respir. J.* 55, 2001112 (2020).
6. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239–1242. doi:10.1001/jama.2020.2648
7. Petrilli, Christopher M et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)* vol. 369 m1966. 22 May. 2020, doi:10.1136/bmj.m1966
8. Zhou, Fei 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)* vol. 395,10229 (2020): 1054-1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
9. Harrison, Stephanie L et al. Comorbidities associated with mortality in 31,461 adults with COVID-19 in the United States: A federated electronic medical record

analysis. PLoS medicine vol. 17,9 e1003321. 10 Sep. 2020, doi:10.1371/journal.pmed.1003321

10. Liao, Danying et al. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study The Lancet. Haematology vol. 7,9 (2020): e671-e678. doi:10.1016/S2352-3026(20)30217-9

11. Del Valle, Diane Marie et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. Nature medicine vol. 26,10 (2020): 1636-1643. doi:10.1038/s41591-020-1051-9

12. Wu, Chaomin et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA internal medicine vol. 180,7 (2020): 934-943. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994

13. Verity, Robert et al. "Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis." The Lancet. Infectious diseases vol. 20,6 (2020): 669-677. doi:10.1016/S1473-3099(20)30243-7

14. Yang AP, Liu JP, Tao WQ, Li HM. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. Int Immunopharm 2020;84: 106504.

15. Xia X, WenM, Zhan S, He J, Chen W. An increased neutrophil/lymphocyte ratio is an early warning signal of severe COVID-19. Nan fang yi ke da xue xue bao ¼ Journal of Southern Medical University 2020;40(3):333e6.

16. Sun S, Cai X, Wang H, et al. Abnormalities of peripheral blood system in patients with COVID-19 in Wenzhou, China. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2020;507:174-180.
17. Yan X, Li F, Wang X, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as prognostic and predictive factor in patients with coronavirus disease 2019: A retrospective cross-sectional study. *Journal of medical virology*. 2020.
18. Song C-Y, Xu J, He J-Q, Lu Y-Q. COVID-19 early warning score: a multi-parameter screening tool to identify highly suspected patients. *medRxiv*. 2020:2020.2003.2005.20031906.
19. Ma YS, Nannan, Fan Y, Wang J, et al. Predictive Value of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) for Diagnosis and Worse Clinical Course of the COVID-19: Findings from Ten Provinces in China. Available at SSRN. 2020.
20. Cheng BG, Tang-Meng, Tong Y, Chen J, Huang L, Zhoue J. Clinical Features Predicting Mortality Risk in Older Patients with COVID-19. Available at SSRN 3569846. 2020.

21. Kazancioglu S, Bastug A, Ozbay BO, Kemirtlek N, Bodur H. The role of haematological parameters in patients with COVID-19 and influenza virus infection. *Epidemiol Infect.* 2020;148:e272. <https://doi.org/10.1017/S095026882000271X>
22. Qu R, Ling Y, Zhang YH, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *J Med Virol.* 2020;92(9):1533-1541. <https://doi.org/10.1002/jmv.25767>
23. Zhao Y, Yu C, Ni W, Shen H, Qiu M, Zhao Y. Peripheral blood inflammatory markers in predicting prognosis in patients with COVID-19. Some differences with influenza A. *J Clin Lab Anal.* 2021;35(1):e23657. <https://doi.org/10.1002/jcla.23657>
24. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis : Off Publ Inf Dis Soci Am* 2020;71(15):762e8. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>.