



República Bolivariana de Venezuela
Universidad de Los Andes
Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes
División de Postgrado
Especialidad en Hematología



Linfopenia como parámetro de severidad en pacientes con infección por SARS-Cov-2 en el IAHULA en el período de Marzo 2020 a Septiembre 2021

www.bdigital.ula.ve

Autor

Alejandra Y. Zavala Yamarte

Residente del tercer año del Postgrado de Hematología

Tutor

Nallath Cecilia Donoso Martel

Especialista en Medicina Interna y Hematología

Mérida, septiembre del 2021

Linfopenia como parámetro de severidad en pacientes con infección por SARS-Cov-2 en el IAHULA en el período de Marzo 2020 a Septiembre 2021

www.bdigital.ula.ve

TRABAJO ESPECIAL DE GRADO PRESENTADO POR EL MÉDICO ALEJANDRA YOLIMAR ZAVALA YAMARTE, CI: V- 20.796.965 ANTE EL CONSEJO DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE LOS ANDES COMO CREDENCIAL DE MÉRITO PARA LA OBTENCIÓN DEL GRADO DE ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA.

Autor

Alejandra Y. Zavala Yamarte

Residente del tercer año del Postgrado de Hematología

Tutor

Nallath Cecilia Donoso Martel

Especialista en Medicina Interna y Hematología

www.bdigital.ula.ve

DEDICATORIA

Este logro va dedicado a Dios que colocó en mí este anhelo y este sueño de ser hematólogo. También va dedicado a mi familia quienes han sido siempre los que me motivan y me impulsan al cumplimiento de mis logros, los amo con la vida. Y como no dedicarle unas líneas a quien de pequeña me llenó de amor y cuidados “mi yeya”, por estar trabajando en este logro no pude estar contigo en los últimos momentos, pero sé que el amor y el orgullo hacia mí no te cabían en el pecho. A todos ustedes con especial cariño y amor, va dedicado esto.

www.bdigital.ula.ve

AGRADECIMIENTOS

El mérito de una excelente intervención quirúrgica nunca es del escalpelo, siempre es del cirujano; por eso extiendo mis agradecimientos a Dios que me guía y me sostiene en todo tiempo, del cual creo firmemente soy solo un instrumento. También a mí amada familia quienes durante toda mi vida han sido mi apoyo y mi lugar seguro, sin ustedes mi vida sería incompleta. Gracias a mis amigos y compañeros de postgrado por su ayuda y compañía durante esta hermosa carrera. Gracias a cada uno de mis pacientes por ser parte importante de mi formación tanto profesional como humana, espero puedan ganar su batalla y aquellos que se adelantaron o que ganaron de otra manera sigan brillando en el firmamento, infinitos agradecimientos sin ustedes simplemente no existiríamos. Gracias a mis apreciados especialistas pilares fundamentales en mi preparación como especialista por sus enseñanzas y ejemplo.

ÍNDICE DE CONTENIDO

	pp.
Introducción.....	11
Planteamiento del problema.....	13
Justificación.....	17
Antecedentes.....	18
Marco teórico.....	22
Objetivos general y específicos.....	30
Métodos.....	31
Tipo y diseño del estudio.....	31
Población y muestra.....	31
Criterios de inclusión y exclusión.....	31
Procedimiento.....	32
Sistema de variables.....	32
Análisis estadístico.....	33
Cronograma de actividades.....	33
Resultados.....	34
Discusión.....	43
Conclusiones.....	47
Recomendaciones.....	48
Bibliografía.....	49
Anexos.....	52

ÍNDICE DE TABLAS

	pp.
Tabla 1. Descriptivos de las variables sociodemográficas de los pacientes con COVID19.....	34
Tabla 2. Valores absolutos y frecuencias encontradas en los valores hematológicos de los grupos de pacientes evaluados con COVID-19.....	38
	40
Tabla 3. Valores de correlación del valor relativo de los linfocitos con las variables sociodemográficas y clínicas de ingreso y hospitalización.....	

www.bdigital.ula.ve

ÍNDICE DE GRÁFICAS

	pp.
Gráfico 1. Distribución de la forma de presentación clínica de la COVID-19 en los grupos de estudio.....	35
Gráfico 2. Medias de la saturación de oxígeno y días prodrómicos en los grupos de estudio de los pacientes con la COVID-19	36
Gráfico 3. Frecuencia en la distribución de comorbilidades asociadas y días de hospitalización en los grupos de estudio de los pacientes con la COVID-19.....	37
	41
Tabla 4. Frecuencia de distribución de los fármacos empleados en los pacientes con la COVID-19.....	
Tabla 5. Curvas ROC de los linajes celulares para predicción del resultado final de la infección COVID-19.....	42

RESUMEN

Linfopenia como parámetro de severidad en pacientes con infección por SARS-Cov-2 en el IAHULA

Autor: Alejandra Y. Zavala Yamarte
Tutor: Nallath Cecilia Donoso Martel
Mérida, septiembre del 2021

Introducción: en la infección por SARS-CoV-2 se ha documentado que la linfopenia es un marcador de gravedad y de complicaciones en el paciente con COVID-19. Objetivo: determinar la linfopenia como parámetro de severidad hematológico en los pacientes con infección por SARS-CoV-2. Tipo de estudio: observacional, analítico correlacional caso control de corte ambispectivo. Metodología: se revisaron 140 historias de pacientes con la COVID-19, divididos en los siguientes grupos: 70 historias de pacientes con alta médica y 70 historias de pacientes con desenlace fatal. Se registraron variables sociodemográficas, clínicas de ingreso y de hospitalización. En las historias de los pacientes se buscó los valores del hemograma y los biomarcadores séricos. Los datos fueron procesados en el paquete SPSS versión 22. Las asociaciones estadísticas se estimaron mediante las pruebas Chi^2 y t de student tomando como valor significativo valores de $p < 0,050$. Para las variaciones entre grupo se calculó el ANOVA de un solo factor. Las asociaciones se estimaron mediante la R de Pearson, y para la sensibilidad diagnóstica se elaboraron las curvas ROC. Resultados: El género más frecuente fue el masculino. El grupo etario más afectado fue el rango de los 61-75 años. Predominó la procedencia extraurbana. Las formas clínicas más sobresalientes fueron las formas moderada y severa. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos por los días del pródromo y oximetría inicial, pero sí con las comorbilidades y días de hospitalización. Cuando se analizó la correlación del valor relativo de los linfocitos, no se encontraron fuerzas de asociación con las variables, solo con la forma de presentación clínica (r^2 : -,290) y el resultado final de la enfermedad (-,333). En las curvas ROC solo el valor de los linfocitos mostró mejor rendimiento para predicción del desenlace de la enfermedad. Conclusiones: el uso del valor relativo de los linfocitos tiene un ABC:0,704 para predicción del resultado final de la COVID-19, por ende, se sugiere utilizar su valor durante el manejo terapéutico paciente.

Palabras claves: COVID-19, hematología, hemograma, linfocitos y neutrófilos.

ABSTRACT

Lymphopenia as a severity parameter in patients with SARS Cov2 infection in IAHULA

Introduction: In SARS-CoV2 infection, lymphopenia has been documented as a marker of severity and complications in patients with COVID-19. **Objective:** To determine lymphopenia as a severity parameter hematological in patients with SARS - CoV2 infection. **Type of study:** observational, correlational analytical case control of ambispective cut. **Methodology:** 140 COVID-19 patient stories were reviewed, divided into the following groups: 70 stories of patients with a medical discharge and 70 stories of patients with a fatal outcome. Sociodemographic, clinical admission and hospitalization variables were recorded. The patient's records were searched for blood count and serum biomarkers. The data were processed in the SPSS version 22 package. Statistical associations were estimated using Chi2 and Student's t tests, taking $p < 0.050$ as significant values. For the variations between groups, the 1-factor ANOVA was calculated. Associations were estimated using Pearson's R, and ROC curves were developed for diagnostic sensitivity. **Results:** The most frequent gender was the most masculine. The age group most affected was the 61-75 year-old range. The extra-urban origin predominated. The most outstanding clinical forms were the moderate and severe forms. There were no statistically significant differences between the groups for the days of the prodrome and initial oximetry, but there were with the comorbidities and days of hospitalization. When the correlation of the relative value of lymphocytes was analyzed, no association forces were found with the variables, only with the form of clinical presentation ($r^2: -, 290$) and the final result of the disease ($-, 333$). In the ROC curves, only the value of lymphocytes showed better performance for predicting the outcome of the disease. **Conclusions:** the use of the relative value of lymphocytes has an AUC: 0.704 for predicting the final result of COVID-19, therefore, it is suggested to use its value during patient management.

Key words: COVID-19, hematology, blood count, lymphocytes and neutrophils.

INTRODUCCIÓN

Diversos líquidos, humores y componentes del cuerpo humano frecuentemente sufren cambios en la concentración de sus componentes, como ocurre con la sangre, cuando están bajo diferentes estímulos estresantes, tanto internos como externos. Algunos agentes estresantes tienen influencias sobre las células hematopoyéticas tales como las etapas posteriores de quimioterapia, radioterapia, infecciones y los trasplantes. Estos eventos generan efectos bioquímicos y celulares notables en los pacientes que están relacionados con el grado de reconstitución inmunitaria, específicamente de los linfocitos T. La recuperación retardada o defectuosa del conjunto de linfocitos T, que se traduce en linfopenia, tiene consecuencias clínicas importantes, que pueden incluir eventos como inmunosupresión prolongada, respuestas deficientes a las vacunas, mayor riesgo de contraer infecciones y neoplasias malignas.¹

www.bdigital.ula.ve

En este mismo sentido, se ha descrito que en algunas infecciones respiratorias virales; como la influenza, existen tendencias en los comportamientos celulares hematológicos como la linfocitopenia en pacientes con neumonía. Quienes han estudiado y caracterizado este comportamiento, han establecido que la linfocitopenia como evento dentro del cuadro viral se puede interpretar como un factor de riesgo de sobreinfecciones bacterianas, que pudiera determinar un peor pronóstico, y se puede usar como un biomarcador independiente de mortalidad.²

La reciente aparición de la nueva enfermedad por coronavirus en el año 2019 (COVID-19) provocada por el virus causante del síndrome respiratorio agudo severo 2 (SARS-CoV-2) ha provocado una mortalidad sustancial en todo el mundo, colapsando los sistemas de salud. Esta es una enfermedad que se propaga rápidamente cuando ocurre el contacto de persona a persona y con superficies contaminadas. Se ha identificado que la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) presente en los pulmones humanos es el receptor principal del virus.

Esta distribución explica la primoinfección en las vías respiratorias superiores e inferiores. Los síntomas asociados con la COVID-19 varían de asintomáticos a enfermedad grave que conduce a la muerte. El período de incubación puede ir desde 2 días hasta 2 semanas después de la exposición al virus y los síntomas comunes incluyen la tétada de fiebre elevada, malestar, tos y disnea; sin embargo, debido a la presión selectiva mutacional del virus, se han dilucidado más síntomas órgano específicos. En relación con la carga de morbilidad, el 81% de los pacientes llega a presentarse como asintomáticos o levemente sintomáticos. Por otro lado, cerca del 14% de los pacientes puede avanzar hacia una presentación de enfermedad grave, incluyendo los indicadores comunes de hipoxia y disnea; y aproximadamente el 5% llega con la presentación de enfermedad grave de insuficiencia cardiovascular o respiratoria. Informando de esta manera que el riesgo de mortalidad se ubica en 2,3%.³⁻⁵

Sin embargo, la forma de presentación leve de la COVID-19 puede recuperarse poco después de una intervención clínica adecuada. Los pacientes de tipo moderado, especialmente los ancianos o los que tienen alguna comorbilidad, pueden empeorar y agravarse, lo que indica una alta tasa de mortalidad. Hasta el momento, identificar indicadores eficientes de la gravedad de la enfermedad, la adecuada respuesta terapéutica y el resultado de la enfermedad siguen estudiándose. Es de suponer que la amplia distribución de la ECA2, provoca que la infección puede ocurrir en diferentes tejidos y células del cuerpo. Por ende, es razonable considerar que pueda aparecer cualquier hallazgo anormal en las pruebas de perfil metabólico y/o de función orgánica, en el seguimiento de la COVID-19.⁶

Como herramienta que orienta el diagnóstico, el laboratorio clínico proporciona información fundamental a los médicos con respecto al pronóstico, el curso de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. El seguimiento de los pacientes con la COVID-19 incluyen el hemograma completo, perfil de coagulación y pruebas bioquímicas séricas (incluidos la función renal y hepática, creatina cinasa, lactato deshidrogenasa y electrolitos).⁷ En la infección por el SARS-CoV-2 se ha descrito un efecto notable sobre los parámetros hematológicos. Las alteraciones del hemograma y los datos de laboratorio referentes a la hemostasia/trombosis se han identificado como biomarcadores de gravedad pronosticando el grado de la enfermedad y la mortalidad. Entre las alteraciones se pueden señalar la linfopenia, neutrofilia, leucocitosis,

trombocitopenia, prolongación del tiempo de protrombina (TP) y tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), y productos de degradación de fibrina y dímero D elevados.⁸

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Muchos son los estudios que han determinado una correlación con la gravedad de la enfermedad en la COVID-19 y la linfopenia, una condición definida por recuentos anormalmente bajos de linfocitos. Especialmente en los ancianos, donde hay una mayor tasa de mortalidad, la linfopenia se presenta con mayor frecuencia, y aún más en los casos graves. Una mayor comprensión de los mecanismos subyacentes que conducen a la linfopenia puede ayudar a comprender mejor la patogénesis de la enfermedad y proporcionar información sobre el manejo de dichos pacientes; especialmente en aquellos pacientes con comorbilidades. Hasta el momento se han planteado 4 teorías que soportan este comportamiento celular: la tormenta de citocinas, el agotamiento celular, el amplio tropismo celular y la diferenciación celular⁹; que a continuación se explicarán.

En la infección por el SARS-CoV-2, como consecuencia del efecto citopático del ciclo replicativo viral, se induce la muerte celular programada y las lesiones bioquímicas en las células y tejidos infectados del cuerpo. La infección y replicación viral en las células epiteliales de las vías respiratorias podrían causar altos niveles de piroptosis. Este evento de muerte celular es un probable desencadenante de la posterior respuesta inflamatoria, principalmente mediado por la elevada producción de IL-1 β . Además de la participación de los receptores de reconocimiento del patrón (RRP) de patógenos, se produce una ola de inflamación local, que implica un aumento de la secreción de las citocinas proinflamatorias y quimiocinas tales como IL-6, IFN γ , MCP1 e IP-10 en la sangre de los pacientes afectados. Estas citocinas son indicadoras de una respuesta polarizada de los linfocitos T ayudadores 1 (TH1). La secreción de dichas citocinas y quimiocinas atrae a las células inmunitarias, en particular a los monocitos y linfocitos T, pero no a los neutrófilos, de la sangre al sitio de la infección. El reclutamiento pulmonar de las células inmunitarias de la sangre y la infiltración de linfocitos en las vías respiratorias pueden explicar la linfopenia y el aumento de la relación

neutrófilos-linfocitos que se observa en alrededor del 80% de los pacientes con infección por SARS-CoV-2.¹⁰

La incapacidad del cuerpo para eliminar la infección, junto a las células infectadas, conduce a una activación descontrolada del sistema inmunológico con una producción excesiva de diferentes citocinas; tal es el caso del impacto supresor del TNF- α sobre la hematopoyesis que conduce a la citopenia. Se ha confirmado que el aumento de las citocinas proinflamatorias desempeña un papel fundamental en la inducción de linfopenia. Además de la actividad antiviral, el IFN α/β puede tener expresión antiproliferativa, proapoptótica y de citocinas y receptores de citocinas, lo que provoca la modulación inmunitaria, particularmente TCD8+ específica contra virus. Las citocinas proinflamatorias proporcionan una correlación inversa entre la inducción de granulopoyesis y linfopoyesis en la médula ósea de pacientes con infección por SARS-CoV. El mayor número de monocitos y granulocitos produce cada vez más citocinas inflamatorias y esta retroalimentación positiva perjudicial empeora el estado del paciente. El desafío se agudiza cuando se agotan los pocos linfocitos circulantes.¹¹

La primera autopsia de un paciente con COVID-19 arrojó una acumulación de células mononucleares (probablemente monocitos y linfocitos T) en los pulmones, a la par con niveles bajos de linfocitos T hiperactivos en la sangre periférica. Junto con informes de linfopenia y niveles reducidos de linfocitos T periféricos en pacientes, estos hallazgos sugieren que los linfocitos T son atraídos desde la sangre hacia el sitio infectado para controlar la infección viral. En pacientes con COVID-19, el rápido agotamiento de los linfocitos T y la reducción de la diversidad funcional han predicho una enfermedad grave. También se ha encontrado que el virus puede infectar otras células del cuerpo diferente a las pulmonares. Específicamente, se ha detectado el virus en los linfocitos T, macrófagos y células dendríticas. La muerte directa de linfocitos, producto del ciclo replicativo viral podría ser una de las formas para contribuir a la linfopenia observada en los pacientes.¹⁰

Los hallazgos clínicos y patológicos en pacientes con COVID-19 indican que la inmunosupresión es un determinante crítico de los resultados. Las infecciones secundarias adquiridas en el hospital ocurren en el 50% de los pacientes que mueren. En esta misma línea

argumentativa, se han encontrado cuerpos de inclusión celular, consistentes con la persistencia viral, en pulmones, riñones y otros órganos. Los estudios de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real o cuantitativa (RCPq) específica ha revelado una alta carga viral en los pulmones de la mayoría de los pacientes, lo que es consistente con una incapacidad para eliminar el patógeno. En conjunto, estos estudios indican que la competencia inmune deteriorada es un mecanismo patogénico importante en la COVID-19.¹²

En la forma de presentación grave de la enfermedad, parece que existe una disminución de los linfocitos citotóxicos, células NK, linfocitos T de memoria y los linfocitos B. Un estudio que evaluó las características hematológicas de los pacientes ingresados en el Hospital de Wuhan, China mostró un nivel de linfocitos significativamente más bajo y una mayor proporción de neutrófilos/linfocitos en pacientes con una enfermedad crítica, que en aquellos con una enfermedad grave o moderada. Este estudio mostró un recuento medio de linfocitos más bajo ($0,54 \times 10^9/L$) en los que se presentaban con enfermedad grave que en los que padecían enfermedad moderada ($1,2 \times 10^9/L$). Además, se cree que una proporción elevada de neutrófilos a linfocitos es el resultado de la respuesta inflamatoria grave observada en la sepsis, así como después de la destrucción de linfocitos causada por el SARS-CoV-2.¹³

Los ensayos y estudios *in vitro* han arrojado que la infección por el SARS-CoV-2 puede interferir con la expansión de los linfocitos T. Se propone que algunos genes implicados están regulados negativamente en la activación de linfocitos T y la función en pacientes graves con COVID-19; estos son los genes *MAP2K7* y *SOS1*. La expresión de la mayoría de estos genes volvió a niveles normales tras la recuperación del paciente. Esto puede ser el resultado del cambio dramático en el medio de las citocinas durante la infección. Se necesitan más estudios para comprender mejor cómo se ven afectadas la proliferación y la actividad de los linfocitos T durante la progresión de la enfermedad.¹⁴

La condición clínica de entrada es muy importante considerarla, ya que el estado de gravedad puede dar indicios sobre este comportamiento. La cuenta de linfocitos y de leucocitos en pacientes con casos graves o críticos contra los casos leves con COVID-19, han demostrado ser sustancialmente diferentes. En grupo de pacientes a los que se les tomó valores de laboratorio al momento de la admisión del paciente y luego clasificados; mostraron que los

pacientes con enfermedad grave tendían a tener cifras de linfocitos más bajas (IC del 95%: -0,50 a -0,22; $p < 0,05$) y cuentas de leucocitos más altos (IC del 95%: 0,62 a 2,02; $p < 0,05$). Otro informe mostró una disminución de los linfocitos en 28/82 (70,7%) pacientes en el grupo no grave y 46/56 (82,1%) en el grupo grave.¹⁵

También se ha observado cierta variabilidad geográfica con respecto a los reportes de linfopenia. Se ha informado sobre una serie de pacientes con COVID-19 en Singapur que tenían un porcentaje mucho menor a lo habitual de pacientes con linfopenia. Lo mismo se encontró un análisis retrospectivo de pacientes con COVID-19 de la provincia de Zhejiang, que se encuentra aproximadamente a 450 millas de Wuhan. Por el contrario, en una serie de pacientes de Italia, los pacientes que acudieron al servicio de urgencias mostraron una linfopenia casi que, presente en todos los pacientes. Las razones de estas y otras variaciones y discrepancias no están claras, aunque probablemente sean multifactoriales. Una de las razones que podría explicar este fenómeno son las aparentes mutaciones genómicas virales, esto se traduce en una respuesta inmunológica que va en relación a los cambios virales, conforme este se haya establecido en cada país.¹⁶

Por otro lado, valdría la pena caracterizar la población en adultos, puesto que la linfopenia en niños es mucho menos común. Se han reportado grupos de pacientes donde solo se encontró linfopenia en el 3% de los pacientes pediátricos. Esto contrasta con otras infecciones virales similares, como el SARS, en la que la linfopenia fue un hallazgo mucho más común en los niños.¹⁶

En general, la linfopenia y el aumento de los niveles de ciertas citocinas, como IL-6, se han asociado estrechamente con la gravedad de la enfermedad. Es probable que los linfocitos T desempeñen un papel fundamental en la configuración de la respuesta inmune inicial. Casi siempre se observa una disminución notable en los recuentos de linfocitos T en casos graves. Los pacientes ingresados en la UCI muestran una disminución dramática de los linfocitos T, especialmente la subpoblación TCD8+. Los estudios de otros coronavirus similares sugieren que la respuesta de los linfocitos TH1 y la inmunidad celular es el mecanismo principal de control de la infección.⁹

JUSTIFICACIÓN

La COVID-19 es la tercera enfermedad por coronavirus humano altamente patógena hasta el momento. Hasta la presente fecha, el brote de SARS-CoV-2 ha durado más de medio año y es probable que este virus emergente establezca un nicho en los humanos y coexista por mucho tiempo con el humano. A pesar de esto, la comunidad científica sigue buscando entender los mecanismos moleculares de la patogénesis de la infección por SARS-CoV-2, puesto que las interacciones virus-hospedador siguen siendo poco claros. Por otro lado, la comunidad clínica trata de abordar esta epidemia bajo un trabajo a largo plazo que requiere el esfuerzo de cada personal y la colaboración internacional de científicos, autoridades y público para comprender el comportamiento y manejo clínico de los pacientes.¹⁷ Los análisis de laboratorio han demostrado que las personas con signos y síntomas de COVID-19 muestran en su mayoría resultados anormales en las pruebas de hematologías e inmunohematología de rutina, además, de las anomalías en las pruebas bioquímicas. Estos resultados pueden considerarse como pruebas de apoyo para el manejo del paciente.¹⁸

Conforme la pandemia ha transcurrido el tiempo, el auge de literatura científica ha permitido caracterizar el comportamiento de los pacientes hospitalizados según su diversidad y distribución geográfica, pero a su vez se generan numerosas lagunas de conocimiento, tales como realizar el seguimiento a largo plazo de los datos hematológicos, establecer biomarcadores de pronóstico y resultado de la enfermedad, diseño de guías acerca de las buenas prácticas por especialidad y recomendaciones sobre cómo implementar lapsos de tiempo para el estudio hematológico. Hasta el momento los estudios publicados han buscado aclarar el papel de la coagulopatía en la fisiopatología de la COVID-19 severa y el uso de parámetros de coagulación y hematología automatizados como biomarcadores de enfermedad.¹⁹ Es por ello, que se planteó el siguiente proyecto de investigación cuyo objetivo fue establecer la linfopenia como parámetro de severidad en pacientes con infección por SARS-Cov-2 que fueron en el IAHULA, pues como centro centinela de atención para esta patología emergente puede contribuir datos beneficiosos para la región.

ANTECEDENTES

Autor, lugar y año	Título del estudio	Objetivo del estudio	Tipo de estudio	Resultados
Kazancioglu y colaboradores, Turquía. 2020 ²⁰	El rol de los parámetros hematológicos en los pacientes con COVID-19 e infección por el virus de la influenza	Evaluar los datos de laboratorio de 120 pacientes COVID-19, 100 pacientes con influenza y 61 controles sanos	Estudio descriptivo correlacional de tipo caso control	Se encontraron niveles bajos de linfocitos, eosinófilos, basófilos y plaquetas; pero un índice delta de neutrófilos (IDN), relación de neutrófilos/linfocitos (RNL) y una proporción de plaquetas/linfocitos (RPL) más altos en los grupos con COVID-19 e influenza en comparación con los controles sanos. El valor p fue <0,05 para todos. La RNL, el valor de corte óptimo fue 3,58, lo que resultó en una sensibilidad de 30,8 y una especificidad de 100 (ABC: 0,677, p<0,05). También se encontraron niveles más altos de leucocitos, neutrófilos, IDN, RNL, RPL; pero bajos para linfocitos, glóbulos rojos, hemoglobina, hematocrito en pacientes graves al final del tratamiento.
Liao y colaboradores. China, 2020 ²¹	Características hematológicas y factores de riesgo en la clasificación y pronóstico de la COVID-19	Explorar las características hematológicas y los factores de riesgo relacionados en pacientes con COVID19.	Estudio retrospectivo – cohorte.	El número de linfocitos y eosinófilos fue significativamente menor en pacientes con enfermedad crítica que en aquellos con enfermedad grave o moderada (p <0,05). También el tiempo de protrombina, dímero D y los productos de degradación de la fibrina aumentaron significativamente con

				<p>el aumento de la gravedad de la enfermedad ($p < 0,05$).</p> <p>En los análisis multivariados, la muerte se asoció con un aumento de la proporción de neutrófilos/linfocitos ([OR] 5,39, $p = 0,0042$), trombocitopenia ($< 100 \times 10^9 / L$; OR 8,33, $p = 0 \cdot 00045$).</p> <p>Los episodios trombóticos y hemorrágicos fueron complicaciones frecuentes en los pacientes que fallecieron [19 (35%) de 55].</p>
Liu y colaboradores. China, 2020. ²²	Características de la respuesta de los linfocitos y perfil de citoquinas en sangre periférica de pacientes infectados con SARS- CoV-2.	Estudiar los cambios dinámicos de las subpoblaciones linfocitarias y los perfiles de citocinas de los pacientes con COVID-19.	Estudio longitudinal	<p>De los 40 pacientes con COVID-19, 13 casos graves mostraron disminuciones significativas y sostenidas en las cuentas de linfocitos [0,6 (0,6-0,8)] pero aumentos en los recuentos de neutrófilos [4,7 (3,6-5,8)]. Un análisis posterior demostró disminuciones significativas en las cuentas de linfocitos T, especialmente células T CD8 +, así como aumentos en los niveles de IL-6, IL-10, IL-2 e IFN-γ en la sangre periférica. Además, la relación de neutrófilos/linfocitos (RNL) (ABC= 0,93) y neutrófilos/ TCD8+ (ABC= 0,94) se identificaron como factores pronósticos muy buenos para predecir el pronóstico de la COVID-19 en la presentación grave de la enfermedad.</p>
Liu y colaboradores.	Linfopenia como predictor	Investigar la importancia de	Estudio unicéntrico	47% de los pacientes tenían linfopenia al ingreso. En el grupo

China, 2020. ²³	de severidad de enfermedad COVID-19.	la linfopenia en la gravedad de la enfermedad.	retrospectivo.	<p>de linfopenia predominó la comorbilidad de hipertensión (30,8% frente a 10,0%, p=0,006) y enfermedad coronaria (3,6% frente a 0%, p=0,029), que en el grupo sin linfopenia. También predominaron los pacientes con leucopenia (48,1% vs 14,8%, p <0,001) y eosinopenia (92,6% vs 54,1%, p <0,001). La linfopenia también se correlacionó con los grados de gravedad de la neumonía (p <0,001) y el nivel de proteína C reactiva (PCR) (p = 0,0014). La linfopenia se asoció con una duración prolongada de la hospitalización (17,0 días frente a 14,0 días, p = 0,002). La recuperación de linfocitos apareció más temprano, antes de la PCR y las radiografías de tórax, en los casos graves, lo que sugiere su valor predictivo para la mejora de la enfermedad.</p>
Shahbaz y colaboradores. India, 2020. ²⁴	Significado clínico de la linfopenia en pacientes mayores con COVID-19.	Evaluar la importancia clínica de la linfopenia como marcador de diagnóstico y pronóstico de la infección por Covid-19 en pacientes mayores.		<p>Los niveles de linfocitos mostró ser $0,85 \times 10^9/L$ (rango: 0,21-0,75) en el grupo COVID-19 positivo o $1,02 \times 10^9 / L$ (rango: 0,23 - 2,26) en el grupo COVID-19 negativo. El análisis estadístico utilizando la prueba t para datos no apareados demostró que no había diferencias significativas en el número absoluto de linfocitos al ingreso entre los dos grupos (p = 0,258). La mortalidad en el grupo COVID-19 positivo</p>

				<p>fue del 47,4%, mientras que el 52,6% fue dados de alta. El análisis de regresión binomial mostró que la cifra absoluta de linfocitos en el momento del ingreso era un predictor independiente de mortalidad ($p < 0,05$) incluso cuando se ajustaba por edad.</p>
<p>Lee y colaboradores. Corea, 2021.²⁵</p>	<p>Linfopenia como marcador biológico de gravedad en pacientes con COVID-19</p>	<p>Identificar si la linfopenia es un marcador pronóstico confiable para COVID-19</p>	<p>Cohorte longitudinal</p>	<p>Ellos identificaron una cohorte de $n = 770$; estratificándolos como: grupo I - pacientes con linfopenia grave [valores absolutos de linfocitos (VAL): $< 500/\text{mm}^3$, $n=110$]. El grupo II - pacientes con linfopenia leve a moderada (VAL): $\geq 500 - < 1000/\text{mm}^3$, $n = 330$), y el grupo III - pacientes sin linfopenia (VAL) $\geq 1000/\text{mm}^3$, $n=330$). Se encontró que la tasa de mortalidad era significativamente mayor, y que esta se asoció con la gravedad de la linfopenia. A los 28 días, la supervivencia global inferior estimada estuvo asociada con la linfopenia intensificada: 62,7% en el grupo I, 79,9% en el grupo II y 89,0% en el grupo III ($p < 0,001$). La linfopenia contribuyó significativamente a una mayor necesidad de intervenciones en todos los grupos.</p>

MARCO TEÓRICO

Taxonomía

Los *Orthocoronaviridae* son los agentes etiológicos del síndrome respiratorio agudo severo. En el mismo se encuentran el SARS-CoV-1 y 2. Taxonómicamente en la familia *Coronaviridae* que incluyen genogrupos filogenéticamente similares de virus ARN monocatenario con una nucleocápside helicoidal y puntas en forma de corona en la superficie del virus de donde esta familia adquiere su nombre. Existen 4 géneros de coronavirus: 1. *Alfacoronavirus*: anteriormente conocido como Coronavirus grupo 1 (CoV-1) con 12 subgéneros y 17 especies. 2. *Betacoronavirus*: anteriormente conocido como Coronavirus grupo 2 (CoV-2) con 5 subgéneros y 11 especies. 3. *Deltacoronavirus*: con 4 subgéneros y 7 especies. 4. *Gammacoronavirus*: con 2 subgéneros y 2 especies.²⁶

Desde el punto de vista eco-epidemiológico se pueden clasificar en dos grupos: coronavirus adquiridos en la comunidad (o coronavirus humanos, HCoV) y coronavirus zoonóticos. Los *betacoronavirus* están relacionados con coronavirus de murciélagos, los cuales podrían haber sido la fuente para el hombre, ya sea directamente o a través de un hospedero intermediario; dicho intermediario para el SARS-CoV fue la civeta, un animal silvestre del grupo de los vivérridos, y para el MERS-CoV fue el dromedario.²⁷

Morfología viral

Los Coronavirus tienen forma esférica o irregular, con un diámetro aproximado de 125 nm. El genoma está constituido por ARN de cadena sencilla, con polaridad positiva, y con una longitud aproximada de 30.000 ribonucleótidos.²⁸ El genoma del virus SARS-CoV-2 codifica 4 proteínas estructurales: la proteína S (spike protein), la proteína E (envelope), la proteína M (membrane) y la proteína N (nucleocapsid). La glucoproteína S es la responsable del proceso de entrada a las células del huésped. Dicha proteína contiene dos subunidades, S1, que se

encarga de la adherencia y S2, responsable de la fusión. El receptor al cual se une la proteína S del virus es el de la enzima convertidora de angiotensina 2 humana (hECA2). EL genoma cuenta con un UTR 5', el cual tiene un gorro ocap, y un extremo UTR 3' con una cola depoli (A), que le permiten actuar como ARN mensajero (ARNm).^{29, 30}

Epidemiología

El 31 de diciembre de 2019, la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan (provincia de Hubei, China) informó sobre un grupo de 27 casos de neumonía de etiología desconocida, con una exposición común a un mercado mayorista de marisco, pescado y animales vivos en la ciudad de Wuhan, incluyendo siete casos graves. El inicio de los síntomas del primer caso fue el 8 de diciembre de 2019. El 7 de enero de 2020, las autoridades chinas identificaron como agente causante del brote un nuevo tipo de virus de la familia *Coronaviridae* que posteriormente ha sido denominado SARS-CoV-2, cuya secuencia genética fue compartida por las autoridades chinas el 12 de enero.³¹

El 11 de febrero, la OMS nombró a la enfermedad COVID-19, abreviatura de "enfermedad identificada por coronavirus 2019". El mismo día, el Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV, por sus siglas en inglés) lo anunció como "coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV- 2)" siendo este el nombre del nuevo virus que causa COVID-19. El 11 de marzo del 2020, la COVID-19 fue declarada como una pandemia por el Director General de la OMS.³²

Varios factores podrían explicar estas diferencias: 1) factores demográficos, como población con mayor edad y mayor interacción social en los países con mayor mortalidad; 2) nivel de muestreo, siendo mayor en países con menor mortalidad debido a que se realizan pruebas diagnósticas a mayor número de personas, incluyendo oligosintomáticos y asintomáticos; y 3) capacidad y nivel de preparación del sistema de salud.³²

Mecanismo de transmisión

Existen tres rutas principales de transmisión de la COVID-19: 1) transmisión por gotitas, 2) transmisión por contacto y 3) transmisión por aerosoles. La transmisión de gotitas ocurre cuando las gotitas respiratorias (como se producen cuando una persona infectada tose o estornuda) son ingeridas o inhaladas por personas cercanas a distancias de hasta 2 metros; la transmisión por contacto puede ocurrir cuando un sujeto toca una superficie u objeto contaminado con el virus y posteriormente se toca la boca, la nariz o los ojos; y la transmisión por aerosoles puede ocurrir cuando las gotitas respiratorias se mezclan con el aire, formando aerosoles y pueden causar infección cuando se inhalan altas dosis de aerosoles en los pulmones en un ambiente relativamente cerrado.³³

Además de estas tres rutas, un estudio también indicó que el sistema digestivo es una posible ruta de transmisión de la infección por COVID-19. Dado que los pacientes presentaban molestias abdominales y síntomas de diarrea, los investigadores analizaron cuatro conjuntos de datos con transcriptomas unicelulares del sistema digestivo y encontraron que la ECA2 se expresaba en gran medida en los enterocitos absorbentes del íleon y el colon.³⁴

Período de incubación

El período de incubación habitual para el SARS-CoV-2 es de 4 a 6 días tras la exposición, con un rango que suele oscilar entre 1 y 14 días, tiempo utilizado habitualmente como margen de seguridad en las cuarentenas. Sin embargo, se han publicado casos con transmisión del virus hasta después de 30 días tras el contagio en sujetos asintomáticos.³⁵

Distribución por edad y sexo

Aunque puede afectar a todos los grupos de edad, la mediana de edad de los pacientes está comprendida entre 47 y 56 años, con un predominio de varones. Se han descrito pocos casos en niños, casi todos con pocos síntomas y buen pronóstico.⁶

Factores de riesgo

Se consideran factores de riesgo para desarrollar enfermedad severa COVID-19: personas de 60 o más años, hombres, personal sanitario, personas con ciertas comorbilidades que aumentan el riesgo de contraer una enfermedad grave a causa del virus, siendo estas el cáncer, enfermedad renal crónica, EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), afecciones cardíacas, como insuficiencia cardíaca, enfermedad de las arterias coronarias o cardiomiopatías, estado inmunodeprimido (sistema inmunológico debilitado) por trasplante de órganos sólidos, obesidad [índice de masa corporal (IMC) de $30 \text{ kg} / \text{m}^2$ o más, pero $<40 \text{ kg} / \text{m}^2$], obesidad severa ($\text{IMC} \geq 40 \text{ kg} / \text{m}^2$), embarazo, anemia drepanocítica, hábito de fumar, diabetes mellitus tipo 2.

También se consideran otras condiciones patológicas de riesgo el asma (moderada a grave), la ECV (afecta los vasos sanguíneos y el suministro de sangre al cerebro), la fibrosis quística, la hipertensión arterial sistémica, el estado inmunosupresión, por trasplante de sangre o médula ósea, inmunodeficiencias, VIH, uso de corticosteroides o uso de otros medicamentos que debilitan el sistema inmunológico, las condiciones neurológicas, como la demencia, enfermedades del hígado, el sobrepeso ($\text{IMC} > 25 \text{ kg} / \text{m}^2$, pero $<30 \text{ kg} / \text{m}^2$), la fibrosis pulmonar, la talasemia y la diabetes mellitus tipo 1.³⁶

Fisiopatología

La patogénesis de COVID-19 comienza cuando el virus, por medio de la glicoproteína S, se adhiere al receptor celular hECA2, El SARS-CoV-2 penetra en la célula empleando como receptor a la enzima convertidora de angiotensina 2, una exopeptidasa de membrana presente en el riñón, los pulmones y el corazón. Luego se fusiona con la membrana de la célula epitelial respiratoria, ingresando a la misma por endocitosis. Al ingresar al citoplasma de la célula, empieza su proceso de replicación, que termina cuando los viriones pueden liberarse por citólisis. Desde el primer contacto, se desencadena una respuesta inmune.^{37,38}

Se activa el sistema inmune innato generando una respuesta excesiva que podría estar relacionada con una mayor lesión pulmonar y peor evolución clínica. Las observaciones clínicas apuntan a que, cuando la respuesta inmunitaria no es capaz de controlar eficazmente el virus, como en personas mayores con un sistema inmune debilitado, el virus se propagaría de forma más eficaz produciendo daño tisular pulmonar, lo que activaría a los macrófagos y granulocitos y conduciría a la liberación masiva de citoquinas proinflamatorias.³⁸

Se promueve la vía inmunitaria por medio de la Activación de linfocitos T helper (Th) CD4+ y CD8+ aberrantes (con mayor expresión de marcadores inflamatorios, comparados con controles sanos), lo que conlleva a una respuesta inflamatoria. Esta hiperactivación sin embargo resulta insuficiente para controlar la infección y conduce a una depleción linfocitaria que se asocia con un mayor daño tisular, que es observable clínicamente en pacientes graves que presentan linfopenia e hiperferritinemia.³⁹

Esta hiperactivación se ha denominado síndrome de liberación de citocinas (CRS, por sus siglas en inglés), que estaría asociada con el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda o Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto (SDRA) que se ha descrito como la principal causa de mortalidad en COVID-19. El CRS se produce cuando se activan grandes cantidades de leucocitos (neutrófilos, macrófagos y mastocitos) y liberan grandes cantidades de citoquinas proinflamatorias.⁴⁰

Las principales citoquinas implicadas en la patogénesis del CRS incluyen la interleucina (IL)-6, la IL-10, el interferón (IFN), la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1) y el factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF); otras citoquinas como el factor de necrosis tumoral (TNF), IL-1, IL-2, IL-2-receptor e IL-8. Se ha observado una mayor concentración plasmática de varias citocinas (IL-1 β , IL-6, IL2, IL-2R, IL7, IL10, GSCF, IP10, MCP1 MIP1A, TNF α , etc.), fundamentalmente en pacientes con cuadros más graves.⁴¹

La activación excesiva del sistema inmune innato que causa tormentas de citocinas ocasiona daño del sistema microvascular y activa el sistema de coagulación e inhibición de la fibrinólisis. La coagulación intravascular diseminada (CID) conduce a trastornos generalizados de la microcirculación que contribuyen a la situación de fallo multiorgánico.⁴² Lo que produce niveles altos de dímero D y fibrinógeno sirviendo como marcadores de

gravedad de la enfermedad. Estos hallazgos apoyan la teoría del desarrollo de una coagulopatía de consumo en la infección por SARS-CoV-2, y que cuando estas ocurren empeora el pronóstico, la inflamación en el pulmón junto con la hipoxia en los casos con neumonía, causa agregación plaquetaria y trombosis, con consumo de las plaquetas, favoreciendo a el estado de hipercoagulabilidad que se observa en los casos con COVID-19.⁴²

Presentación clínica

Los síntomas asociados a la COVID-19 son muy variados. En el informe de la misión de la OMS en China se describen los síntomas y signos más frecuentes 55.924 casos confirmados por laboratorio, que incluyen: fiebre (87,9%), tos seca (67,7%), astenia (38,1%), expectoración (33,4%), disnea (18,6 %), odinofagia (13,9%), cefalea (13,6%), mialgia o artralgia (14,8%), escalofríos (11,4%), náuseas o vómitos (5 %), congestión nasal (4,8%), diarrea (3,7%), hemoptisis (0,9%) y congestión conjuntival (0,8%).⁴³

Según la “Guía de Diagnóstico y Tratamiento de COVID-19 (versión 7.0)” de la Comisión de Salud de la República Popular China, hay cuatro estadios para COVID19, descritos como sigue:

- (a) **Enfermedad Leve:** con síntomas clínicos leves, sin signos de neumonía en imágenes radiológicas de tórax;
- (b) **Enfermedad Moderada:** fiebre y síntomas respiratorios, con hallazgos radiológicos de neumonía.
- (c) **Enfermedad Severa:** con presencia de 1 de los siguientes criterios: (1) disnea, frecuencia respiratoria ≥ 30 /min; (2) saturación de oxígeno $\leq 93\%$ en reposo; (3) $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg. Pacientes con significativa progresión radiológica de infiltrados pulmonares, $>50\%$ dentro de 24-48 horas;
- (d) **Enfermedad Crítica:** con ocurrencia de uno de los siguientes: (1) falla respiratoria requiriendo ventilación mecánica; (2) choque; (3) complicaciones con falla de órganos requiriendo monitoreo y tratamiento en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).⁴³

Linfopenia

La linfopenia es una característica clave de los pacientes con COVID-19, especialmente en casos graves. Los pacientes con COVID-19 grave tienen más probabilidades de presentar linfopenia en el momento de la admisión, lo que indica un predictor significativo de pacientes graves. Los pacientes también muestran una reducción marcada en el número de linfocitos B, linfocitos T CD4+, linfocitos T CD8+ y células NK. Se ha demostrado que los porcentajes de linfocitos han sido inferiores al 20% en los casos graves. Otros informes han constatado que el porcentaje de células T auxiliares de memoria (CD3+, CD4+, CD45RO+) también se reduce en los casos graves en comparación con los casos no graves. Sin embargo, la linfopenia estuvo presente en algunos casos no graves y embarazadas.⁴⁴

Activación y disfunción de linfocitos

La activación de los linfocitos T se ha investigado en algunos casos con COVID-19. En un estudio con 128 muestras de convalecientes, la respuesta de los linfocitos T CD8+ ocurrió con más frecuencia que la respuesta de los linfocitos T CD4+. Además, los linfocitos T específicos de virus en casos graves presentaban un fenotipo de memoria central y niveles elevados de IFN- γ , TNF- α e IL-2 en comparación con el grupo leve. También, la expresión de OX40 y 4-1BB (CD137), moléculas clave para promover la expansión clonal y la preparación de las respuestas inmunitarias, estaban aumentadas notablemente, especialmente en pacientes graves, lo que indica que es probable que los linfocitos T se activen en pacientes con COVID-19. Otro estudio también demostró que los linfocitos T activados T CD4+ y T CD8+ están presentes en la sangre de los pacientes antes del alivio de los síntomas.⁴⁴

Pruebas hematológicas y bioquímicas

Con respecto a los exámenes de laboratorio: En la etapa inicial de la enfermedad, se puede demostrar una cifra total de glóbulos blancos normal o disminuido y un valor de linfocitos disminuido. Curiosamente, la linfopenia parece ser un factor pronóstico negativo.

Se pueden detectar valores elevados de enzimas hepáticas, lactato deshidrogenasa (LDH), enzimas musculares y proteína C reactiva. A menos que haya una superposición de bacterias, se encuentra un valor de procalcitonina normal.⁴

La relación elevada de neutrófilos/linfocitos (RNL) y la relación RNL derivada (cuenta absoluta de neutrófilos entre la cuenta de linfocitos) y la relación plaquetas/linfocitos pueden estar aumentados debido a la tormenta de citocinas. La corrección de estos índices es expresión de una tendencia favorable. También el dímero D se encuentra aumentado. En pacientes críticos, el valor del dímero D aumenta, los linfocitos sanguíneos disminuyen de manera persistente y se encuentran alteraciones de laboratorio del desequilibrio multiorgánico (amilasa alta, trastornos de la coagulación, etc.).⁴

www.bdigital.ula.ve

OBJETIVOS

General

Determinar la linfopenia como parámetro de severidad en los pacientes con infección por SARS-CoV-2 atendidos en el IAHULA en el periodo de marzo 2020 a septiembre 2021.

Específicos

- 1) Caracterizar las variables sociodemográficas de los pacientes hospitalizados con COVID-19.
- 2) Categorizar los pacientes hospitalizados con COVID-19 según las diferentes formas de presentación clínica de la enfermedad y nivel de gravedad.
- 3) Establecer los valores relativos de linfocitos en los pacientes hospitalizados con COVID-19 al momento de su ingreso.
- 4) Establecer la relación entre la cantidad de linfocitos de los pacientes hospitalizados con COVID-19 y las variables sociodemográficas, días con sintomatología, días de hospitalización, estancia hospitalaria e indicadores de gravedad.
- 5) Conocer el tratamiento farmacológico y su relación con el valor relativo de los linfocitos.
- 6) Evaluar el valor de los linfocitos como marcador celular predictor de severidad mediante los índices de validez.

MÉTODOS

Tipo y diseño del estudio

Se realizó un modelo de estudio observacional, analítico correlacional caso control de corte ambispectivo.

Población y muestra

No se realizó un muestreo especializado, y en la oportunidad de revisar los datos de la COVID-19 como patología emergente, se propuso hacer un censo. En el aspecto retrospectivo se seleccionaron las historias clínicas suministradas por el departamento de registros y estadísticas de salud del IAHULA de los pacientes que ingresaron con diagnóstico clínico o paraclínico de COVID 19 durante el lapso previo entre marzo del 2020 hasta febrero del 2021. En el aspecto prospectivo se tomaron los datos de las historias clínicas de los pacientes que acudieron al IAHULA hasta el mes de septiembre del 2021.

Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión:

- 1) Historias de pacientes con criterios clínicos y paraclínicos subjetivos de COVID-19 de moderado a severo.
- 2) Pacientes de ambos géneros mayores de 18 años.
- 3) Pacientes con pruebas hematológicas en sus historias clínicas.
- 4) Pacientes con prueba rápida o PCR positiva más síntomas pulmonares y extrapulmonares subjetivos de COVID-19.

Criterios de exclusión:

- 1) Pacientes menores de 18 años.
- 2) Pacientes cuya sintomatología fue dudosa de COVID-19 en ausencia de síntomas respiratorios.
- 3) Pacientes que no tuvieran hematologías completas.
- 4) Pruebas de despistaje o confirmatorias negativas.

Sistema de variables

-Demográficas: edad, sexo, ocupación y procedencia.

-Variables explicativas: días de inicio de los síntomas, momento en el que acudió al hospital, saturación de oxígeno al ingreso, estancia hospitalaria, valores hematológicos (leucocitos, monocitos, plaquetas, linfocitos y neutrófilos), biomarcadores (ferritina, procalcitonina, LDH, fibrinógeno, interleucina 6 y dímero D) pruebas de diagnóstico viral.

-Variables independientes: comorbilidades asociadas.

-Variables intervinientes: fármacos empleados: antibióticos, antivirales e inmunomoduladores.

-Variables dependientes: clasificación clínica de la enfermedad: leve, modera, severa y crítica, complicaciones asociadas y desenlace de la enfermedad (alta médica o muerte).

www.bdigital.ula.ve

Procedimiento

Se obtuvieron los datos sociodemográficos, paraclínicos y clínicos de los pacientes incluidos en el estudio. Los datos clínicos incluirán el tiempo de inicio de los síntomas y tiempo transcurrido hasta la consulta en el IAHULA, forma de presentación de la enfermedad según la escala de Rale, días de hospitalización, uso de fármacos terapéuticos, asistencia respiratoria, complicaciones clínicas asociadas y el desenlace clínico favorable definido como alta clínica o clínico fatal definido como muerte (anexo 1). Entre los datos paraclínicos se tomaron los valores cuantitativos de las células sanguíneas (neutrófilos, monocitos, linfocitos, leucocitos y plaquetas; y se estimó el índice neutrófilos/linfocitos) y los biomarcadores de gravedad tales como interleucina 6 (IL6) el dímero D, ferritina, LDH, procalcitonina y fibrinógeno. Todos los datos de importancia se consignaron en el instrumento diseñado para tal fin. (Anexo 1)

Análisis estadístico

Los datos obtenidos fueron procesados en el paquete estadístico SPSS versión 22. Los resultados de las variables cualitativas y cuantitativas se presentaron en medidas de frecuencias mediante tablas y gráficos. Las correlaciones estadísticas se hicieron con la prueba R de Pearson y para los cualitativos la prueba de Chi^2 , tomando como valor significativo valores de $p < 0,05$. Se determinó la estimación de riesgo (odds ratios – OR) de las variables cuantitativas. Además, se evaluó la efectividad del valor de los linfocitos y otras células sanguíneas en los pacientes hospitalizados con COVID-19 mediante una curva ROC.

Componente ético

En vista de tratarse de una pandemia este trabajo no cumplió con criterios para poseer componente ético. El protocolo del proyecto supuso la recolección y el análisis de los datos registrada en las historias clínicas de los pacientes sin necesidad de procedimientos adicionales (tales como toma de muestras clínicas, entre otros) lo que garantizó el manejo tanto del anonimato como de la de identificación de los pacientes, por ello no fue requerido el procedimiento del consentimiento informado de acuerdo con las regulaciones y políticas especiales del comité ético ante la pandemia COVID-19.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Año 2021: Meses	Actividad
Febrero – marzo	Diseño del estudio.
Abril – septiembre	Recolección de la muestra y elaboración del proyecto.
Octubre	Presentación del trabajo especial de grado.

RESULTADOS

La presente investigación caso control reunió los datos clínicos y paraclínicos de 140 pacientes que fueron hospitalizados en el IAHULA por formas de presentación de la COVID-19, cuya muestra estuvo constituida por la revisión de 70 historias médicas de pacientes que tuvieron el alta médica y las restantes 70 historias médicas de aquellos pacientes que tuvieron un desenlace fatal por la enfermedad. El promedio de edad que se encontró en la muestra fue de $62,67 \pm 14,4$ años (mín.: 18 años y máx.: 91 años) con un patrón de asimetría positiva, es decir con más tendencia en los mayores de edad. Este dato se correlaciona de acuerdo con los 4 grupos de edad seccionados; donde predominó en ambos sexos el grupo de categorizado de 61 – 75 años de edad, o conocido como el grupo del adulto mayor. En cuanto a la distribución por sexo, se encontró predominando el sexo masculino (59,3%). En relación con la procedencia; se encontró un valor casi igualitario entre el porcentaje hallado de los pacientes provenientes del medio urbano y/o rural predominando la procedencia rural (50%).

Tabla 1. Descriptivos de las variables sociodemográficas de los pacientes COVID-19.

N=140 pacientes (70 con alta médica/70 con desenlace fatal o muerte)	
Sexo femenino	Sexo masculino
40,7% (N=57)	59,3% (N=83) *
Edad	
X: 62, 67 a,- DE: 14, 4 a (mín: 18 a - Max: 91 a)	
18 – 40 a: 10,5%	18 – 40 a: 12%
41 – 60 a: 29,8%	41 – 60 a: 26,5%
61 – 75 a: 40,4%*	61 – 75 a: 44,6%*
>75 a: 19,3%	>75 a: 16,9%
Procedencia	
Urbana: 43,6%	
Extraurbana o rural: 50%	
Otro estado - foráneo: 6,4%	

Parte del conocimiento y caracterización paraclínica de una enfermedad depende inicialmente de su estratificación y definición de su comportamiento clínico, ya que de esta forma se

conoce cuáles son las formas clásicas de presentación más frecuentes y hacía dónde se deben elaborar los esfuerzos en comprender. Inicialmente, la caracterización clínica nos reveló que en este modelo de estudio caso control ambos grupos se encontraban desiguales en relación con la forma de presentación de la enfermedad (A $F=1,43$ $p=0,236$), al igual que las diferencias entre la razón clínica (X^2 $p=0,232$), aunque fueron frecuentes 2 formas de presentación clínica en cada grupo con tan solo leves diferencias. Estos fueron la forma moderada 31,4% en el grupo de los pacientes que tuvieron alta médica y 32,1% en el grupo de los pacientes que tuvieron un desenlace fatal. En el caso de los pacientes con forma severa hubo un 12,9% y 16,4%, respectivamente (ver gráfico 1).

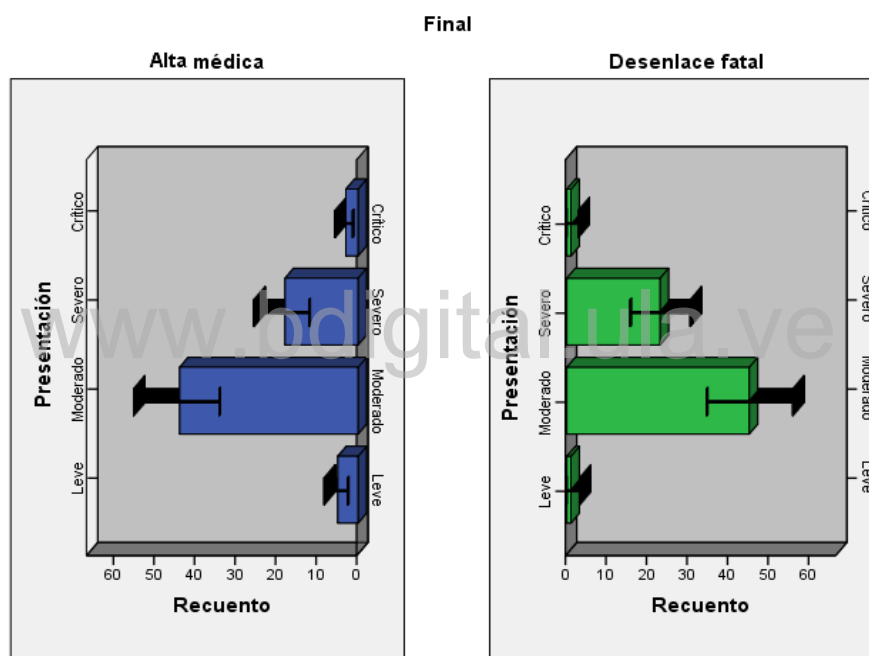


Gráfico 1. Distribución de la forma de presentación clínica de la COVID-19 en los grupos de estudio.

La consecuente valoración clínica llevó a evaluar 2 aspectos que influyen proporcionalmente a la gravedad de la enfermedad: saturación de oxígeno u oximetría inicial y los días transcurridos desde la aparición de los síntomas iniciales o los días prodrómicos. Se encontró que en ambos grupos de estudios el promedio de saturación de oxígeno era casi similar (alta médica: 82,54% y desenlace fatal: 80,52%; t $p=0,325$). Lo mismo sucedió con los días

prodrómicos; fueron valores promedios casi similares, con la diferencia de solo 1,3 días (alta médica: 10,12 días y desenlace fatal: 11,07 días; $t p=0,529$) (ver gráfico 2).

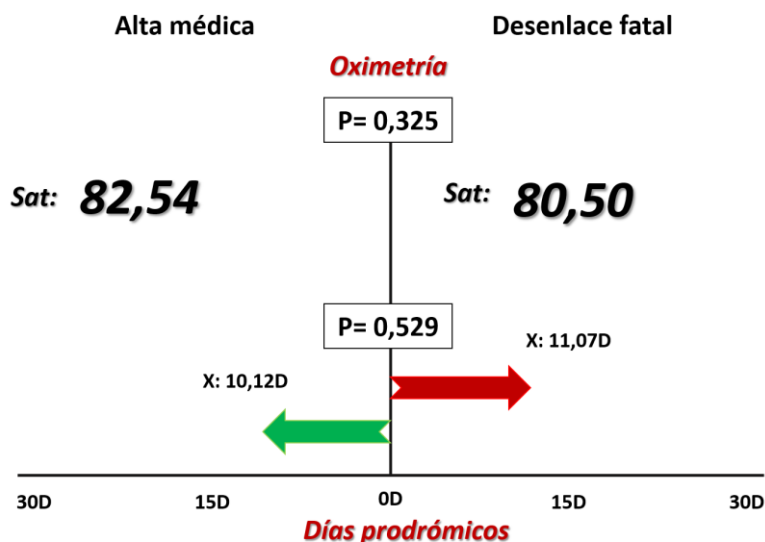


Gráfico 2. Medias de la saturación de oxígeno y días prodrómicos en los grupos de estudio de los pacientes COVID-19.

De igual modo, el pronóstico clínico parece estar supeditado a la presencia de comorbilidades, ya que la presencia de las mismas condiciona un peor panorama y por tanto al tiempo de hospitalización. Se evidenció que la presencia de comorbilidades fue mayor en el grupo de pacientes que tuvieron alta médica (37,9%), y en cambio los pacientes con desenlace fatal mostraron un porcentaje mayor en la ausencia de comorbilidades (22,1%), estas diferencias fueron significativamente estadísticas ($p=0,013$). De igual forma, el análisis de riesgo demostró que la presencia de comorbilidad es determinante para saber el resultado de la hospitalización, esto se encontró con un valor de 2,47.

Entre las comorbilidades que destacaron, así como su relación estadística, fueron las siguientes: la hipertensión arterial (HTA) fue significativamente mayor en el grupo de los pacientes con alta médica (25,7%); al igual que la diabetes mellitus (15,7%), lo mismo que la obesidad (2,9%). A diferencia que en ambos grupos se encontró un porcentaje igualitario con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), y más aún fue mayor en el grupo de los

pacientes con desenlace fatal el asma (3,6%). Otras de las patologías encontradas en una menor proporción fueron el vitíligo, la leucemia, la enfermedad renal aguda y crónica, coinfección de VIH/tuberculosis, artritis reumatoide, hepatopatía crónica, carcinoma epidermoide, glaucoma e hiperinsulinismo en ambos grupos de estudio.

A pesar que la distribución de patologías crónicas metabólicas degenerativas fue mayor y significativas en el grupo de pacientes con alta médica; se encontró que aquellos pacientes con un desenlace fatal tuvieron más días de hospitalización (13,08 D), comparado con aquellos que tuvieron alta médica (8,18 D), valores con diferencia estadísticamente significativa ($p=0,002$) (ver gráfico 3)

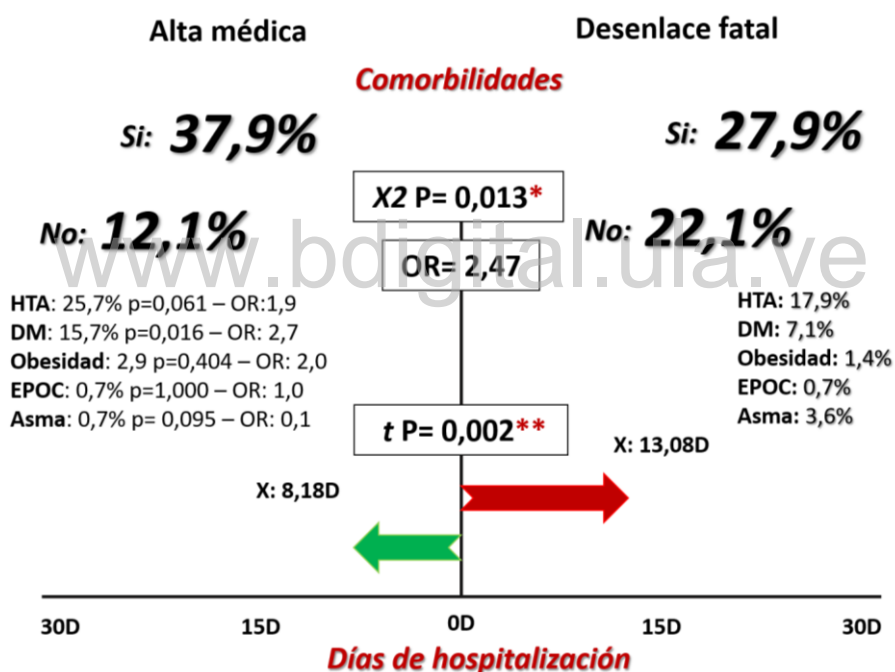


Gráfico 3. Frecuencia en la distribución de comorbilidades asociadas y días de hospitalización en los grupos de estudio de los pacientes COVID-19.

El objetivo de la presente investigación fue describir y analizar el comportamiento celular y paraclínico de un grupo de pacientes hospitalizados cuyo destino fue diferente uno del otro, y

determinar la relación que hay de estos valores con los valores epidemiológicos y clínicos de mayor relevancia en el manejo de la infección a nivel de hospitalización.

Tabla 2. Valores absolutos y frecuencias encontradas en los valores hematológicos de los grupos de pacientes evaluados con COVID-19.

Valor	Leucocitos (cels/mm ³)	Plaquetas (cels/mm ³)	Neutrófilos (%)	Linfocitos (%)	INL
Alta médica	11.164,42	280.514,28	81,54	11,43	14,04
Desenlace fatal	14.853,41	247.712,85	87,48	6,24	28,85
Valor de p	0,054	0,081	0,003**	0,000**	0,000**

** : valores altamente significativos mediante prueba *t* de student (2 colas).

De esta forma, podemos resaltar la información que se muestra en la tabla 2 que habla específicamente del comportamiento hematológico de los pacientes que fueron atendidos en el aislamiento para pacientes COVID-19. Las significancias estadísticas para el valor de neutrófilos, linfocitos y el índice neutrófilo/linfocitos, muestran que evidentemente hubo diferencias según los grupos establecidos para el estudio. De esta forma, se puede señalar que los pacientes con alta médica, tuvieron valores más bajos de leucocitos y neutrófilos y más alto las cifras de las plaquetas y linfocitos con respecto a los que tuvieron un desenlace fatal; mientras que la proporcionalidad fue diferente en el grupo del desenlace fatal; donde los valores de los neutrófilos fueron más altos en el grupo del desenlace fatal, pero el evento de mayor importancia fue la linfopenia. A pesar de que ambos grupos mostraron una linfopenia, en el grupo del desenlace fatal fue menor el valor relativo (6,24% contra 11,43%), con significancia estadística con respecto al grupo de alta médica (p=0,000).

Como el objetivo del presente estudio fue observar el evento de la linfopenia, que en efecto se encontró en ambos grupos de estudio, siendo más bajo en el grupo de desenlace fatal; la caracterización hematológica corresponde también a ver cómo se relacionó el valor relativo de los linfocitos con los otros componentes formes hematológicos. La correlación del valor relativo de los linfocitos se encontró con asociaciones negativas o escasas con los otros

componentes; esto quiere decir, que a medida que aumenta el otro componente hematológico, disminuye el valor de los linfocitos, como se observó en la tabla 2.

En el grupo de los pacientes con desenlace fatal las correlaciones de los componentes hematológicos con respecto al valor de los linfocitos fueron las siguientes: leucocitos (r^2 : -0,003), plaquetas (r^2 : -0,019), neutrófilos (r^2 : -,427) e INL (r^2 : -,609). En cambio, en el grupo de los pacientes con alta médica las correlaciones fueron las siguientes: leucocitos (r^2 : -0,012), plaquetas (r^2 : ,160), neutrófilos (r^2 : -,496) e INL (r^2 : -,624). Básicamente estas correlaciones demuestran que un paciente con COVID-19, independientemente de su resultado final como proceso patológico, hay un aumento en el número de leucocitos, que es la respuesta del sistema inmune ante un agente infeccioso. Pero con punto referencial desde los linfocitos, disminuidos estos; aumenta el número de neutrófilos, que además de la explicación fisiopatológica propia de la enfermedad, se suma el patrón de coinfección bacteriana producto del mismo evento citopático viral.

Al igual que los valores hematológicos, los biomarcadores también están mostrando una elevada sensibilidad y especificidad para el manejo y predicción del resultado de la enfermedad en los pacientes con COVID-19. Puesto que no se pudo obtener los valores completos de los biomarcadores séricos en el grupo de los pacientes con alta médica, no se pudieron calcular las diferencias paramétricas y las curvas ROC para contrastar los valores obtenidos, en referencia a los valores hematológicos. Sin embargo, debido a la obtención de solo los valores de este grupo se pudo calcular la correlación del valor relativo de los linfocitos con los biomarcadores séricos dímero D, procalcitonina (PCT), ferritina y lactato deshidrogenasa (LDH). De esa forma, se puede señalar, que la relación del valor hematológico en estudio no tuvo buenas asociaciones estadísticas con los biomarcadores séricos; encontrando los siguientes valores: dímero D/linfocitos (r^2 : -0,013), procalcitonina/linfocitos (r^2 : ,059), ferritina/linfocitos (r^2 : -,232) y lactato deshidrogenasa/linfocitos (r^2 : -,086). Bajo esta observación, se puede inferir que los biomarcadores a pesar de estar íntimamente relacionados al patrón inflamatorio de la infección por COVID-19, no están relacionados con el valor relativo de los linfocitos. Dicho de otra manera, desde el punto de vista clínico para el manejo de los pacientes, se necesita la obtención de valores hematológicos y de biomarcadores

sérico por separado, ya que no hay caracterización direccional en la muestra evaluada por este estudio. Hasta este punto, se sugiere estudiar con mayor amplitud la relación de estas dos pruebas auxiliares en el manejo de los pacientes con COVID-19.

Tabla 3. Valores de correlación del valor relativo de los linfocitos con las variables sociodemográficas y clínicas de ingreso y hospitalización.

Sociodemográficas		Clínicas – ingreso		Clínicas - hospitalización	
AM	DF	AM	DF	AM	DF
Edad		Presentación		Días de hospitalización	
-,125	-0,066	-,290	-,125	-,036	0,069
Procedencia		Saturación de oxígeno		Comorbilidades	
-0,018	-,054	0,254	0,045	0,152	0,145
		Días del pródromo			
		0,085	0,049		
Linfocitos/resultado final de la enfermedad					
R ² : -,333 p=0,000***					

AM: alta médica; DF: desenlace fatal. *** significancia estadística.

Al igual que con los valores hematológicos, se investigó la correlación del valor relativo de los linfocitos con las otras variables del estudio, siendo estas las variables demográficas y las variables clínicas. Como se observa en la tabla 3; la mayoría de las asociaciones estadísticas fueron muy bajas, y en su gran mayoría fueron negativas, siendo esto reflejo que cuando la mayoría de las variables tendía a subir en escala cuantitativa o en valor agrupado, el valor relativo de los linfocitos disminuye, es lo que tradicionalmente se denomina asociaciones inversamente proporcionales. Los valores que mejor se dispersaron para compensar esta inversión proporcional fueron el resultado final de la enfermedad (r^2 : -,333) y la forma de presentación clínica en el grupo de pacientes con alta médica, interpretándose esto de la siguiente forma: a medida que aumenta el grado de la presentación clínica de la enfermedad, disminuía el valor relativo de los linfocitos, esto con un valor de r^2 : -,290.

Es bien sabido que los fármacos prescritos durante la enfermedad tienen una influencia directa sobre las poblaciones celulares sanguíneas; sobre todo en el caso de los esteroides, los cuales tienen como fin regular la tormenta citocinérgica que está medida por la respuesta del sistema inmune durante la infección. Se estimó que la prescripción de medicamentos fue diferente

según la presentación de la enfermedad (antibióticos $F=1,49$; antivirales $F=3,27$; biológicos $F=0,09$ y esteroides $=0,21$) y el resultado de la enfermedad (antibióticos $F=20,17$; antivirales $F=0,48$; biológicos $F=12,30$ y esteroides $=6,23$) (ver gráfico 4). Este reporte sugiere que el uso de antivirales y esteroides no tuvo influencia en la presentación y el resultado final de la enfermedad, mientras que el uso de antibióticos y biológicos si produjeron gran varianza en ambas . Aunque la influencia de los fármacos sobre el valor relativo de los linfocitos se observó según el uso de antibióticos y antivirales; cuyos valores r^2 fueron: $-0,250$ y $-0,213$ respectivamente. Esto indica, que la falta de indicación de estos compuestos inducía la disminución del valor relativo de los linfocitos, aunque baja la asociación, pero fue superior al de los otros fármacos. Mientras que los valores de esteroides y el uso de biológicos no mostraron valor significativo.

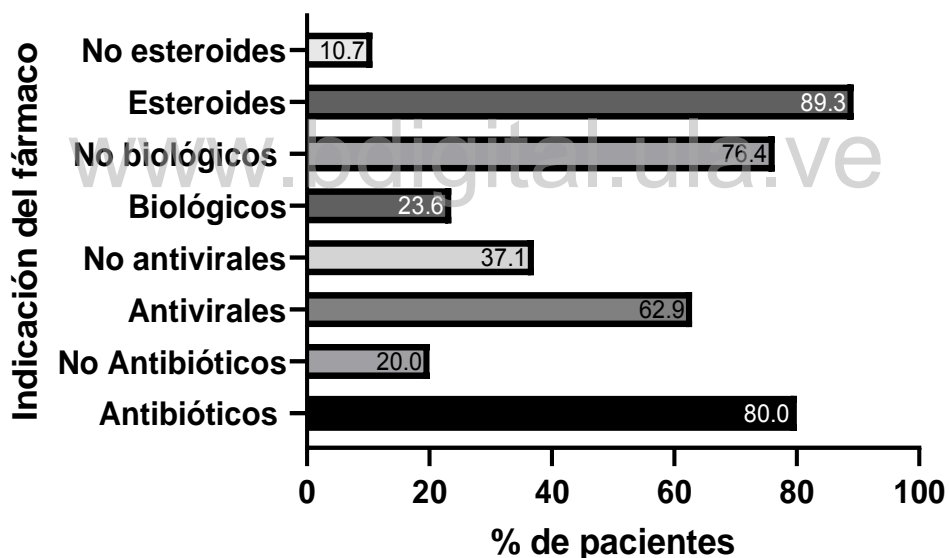
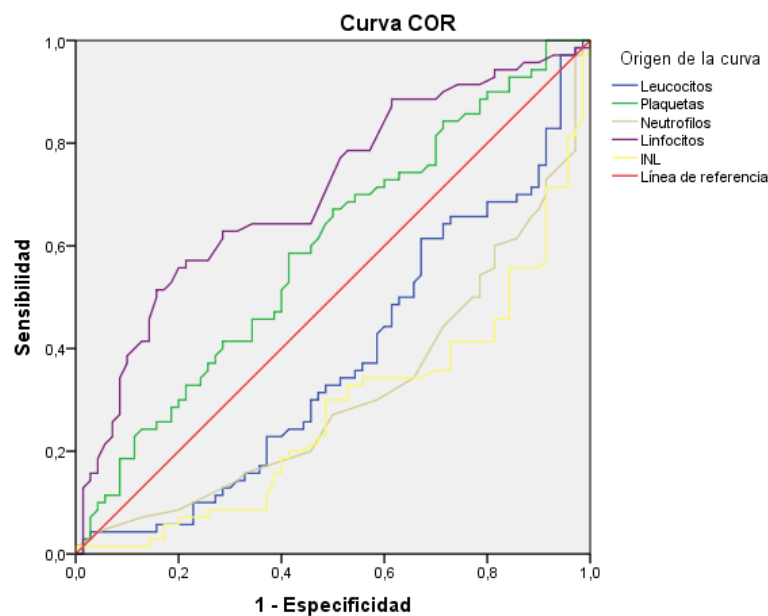


Gráfico 4. Frecuencia de distribución de los fármacos empleados en los pacientes con COVID-19.

Finalmente, después de analizar las diferentes significativas entre los valores hematológicos de los grupos de estudios, se buscó determinar la factibilidad de los componentes del hemograma para predecir el riesgo del deceso; dicho de otra forma, cuál es el valor de la hematología que

permite predecir un desenlace fatal cuando la tendencia hacia la izquierda sea más significativa. La curva ROC constituye un método estadístico para determinar la exactitud diagnóstica de un valor obtenido, siendo utilizadas con tres propósitos específicos: determinar el punto de corte de una escala continua en el que se alcanza la sensibilidad y especificidad más alta, evaluar la capacidad discriminativa de un valor obtenido, y comparar la capacidad discriminativa de dos o más valores diagnósticos que expresan sus resultados como escalas continuas. Para ello, se analizaron en una misma curva ROC todos los valores obtenidos de los hemogramas de los pacientes, siguiendo las observaciones previas de tendencia y asociación. Se estudiaron todas las áreas bajo la curva (ABC) y se observó que solo 2 poblaciones celulares mostraron un mayor rendimiento para predecir el resultado de la enfermedad; siendo estos los linfocitos (ABC: 0,704) y las plaquetas (ABC: 0,592). A pesar de las diferencias estadísticamente significativas que se observaron en el valor de los neutrófilos y el índice neutrófilos/linfocito, el valor del ABC no fue significativo como en el caso de las plaquetas. Las ABC del resto de los componentes fueron: leucocitos (ABC: 0,377), neutrófilos (ABC: 0,314) e índice neutrófilo/linfocito (ABC: 0,278). De esta forma se puede inferir que el valor relativo obtenido de los linfocitos se puede usar a nivel clínico para monitorear y predecir el riesgo de mortalidad en pacientes con mal pronóstico (ver gráfico 5).



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Gráfica 5. Curvas ROC de los linajes celulares para predicción del resultado final de la infección COVID-19.

DISCUSIÓN

Luego de haber transcurrido año medio desde la aparición del SARS-CoV-2; las características clínicas de la COVID 19 continuamente se han documentado, aunque tienen un rango de presentación diferente según la cepa y la localidad de origen. Pero, cada vez es menos el reporte de las alteraciones de laboratorio que son más representativas y predictivas en pacientes con infección por este virus. Como en otros escenarios clínicos, el laboratorio juega un papel esencial, más allá del diagnóstico etiológico, ya que permite establecer la severidad de la enfermedad, definir el pronóstico y seguimiento, así como ayudar en el seguimiento del tratamiento. Pues es el laboratorio general y la interpretación actual de la hemostasia, cuyo papel juegan un elemento clave en el manejo clínico de la infección por COVID-19. En este sentido, se realizó el presente estudio para prever información necesaria sobre el comportamiento hematológico, específicamente el valor de los linfocitos y como estos están asociados con el desenlace fatal de la enfermedad.

El presente estudio evaluó un grupo de pacientes que fueron atendidos en el IAHULA por COVID-19, divididos en dos grupos de estudios categorizados por el resultado de la enfermedad; siendo estos el alta médica y el desenlace fatal. Se analizaron variables sociodemográficas, clínicas y biomarcadores hematológicos y séricos, junto al tratamiento que pudiera influir sobre los niveles séricos celulares.

Inicialmente, se estudiaron las variables sociodemográficas, como la edad. Como es bien sabido, la COVID-19 afecta primordialmente a las personas mayores, observándose que la afección abarca en la misma magnitud a los adultos de edad media y adultos mayores. En este orden de ideas, los adultos mayores de 65 años representan el 80% de las hospitalizaciones y tienen un riesgo 23 veces mayor de muerte que los menores de 65 años. En la clínica, los

pacientes con COVID-19 se presentan con mayor frecuencia con fiebre, tos y disnea, y desde allí la enfermedad puede progresar a síndrome de dificultad respiratoria aguda, consolidación pulmonar, síndrome de liberación de citocinas, endotelitis, coagulopatía, insuficiencia orgánica múltiple y muerte. Sin embargo, en humanos, la edad se correlaciona con niveles circulantes basales más altos de citocinas proinflamatorias, incluidas IL-6, TNF- α , IL-1 α y RCP, lo que podría explicar por qué las últimas etapas de la vida son las más afectadas.⁴⁵ Autores como Deng han reportado que los promedios de edad en diversos estudios circundan por los 69 años⁴⁶, mientras que Chen reporta un promedio de edad de 55 años.⁴⁷

Por otro lado, Liu²² en su estudio encontró valores sociodemográficos diferentes a las encontradas en nuestro estudio. El autor encontró que predominó fue el género femenino, mientras que en la presente investigación fue el género masculino, al igual que Shahbaz²⁴. De igual forma en el estudio de Liu²² la edad media de los pacientes fue de $48,7 \pm 13,9$ años; superior a la encontrada en nuestro estudio. Las edades del grupo de pacientes graves fueron de $59,7 \pm 10,1$ años. La duración de la hospitalización fue de $12,6 \pm 6,7$ días. El 35% de los pacientes en ambos grupos tenía enfermedades crónicas subyacentes, como diabetes [6 (15%)], hipertensión [6 (15%)], adenoma hipofisario [2 (5%)], enfermedad de la tiroides [2 (5%)] y enfermedad tumoral [2 (5%)]. Cuatro pacientes graves tenían una infección fúngica mixta y 1 paciente grave tenía una infección bacteriana mixta.

Por su parte, los datos sociodemográficos y clínicos del estudio de Liao²¹ se asemejan más al modelo de estudio y los resultados encontrados en nuestro informe. Los pacientes con enfermedad grave y crítica eran mayores que aquellos con enfermedad moderada. Los hombres tenían una enfermedad más grave que las mujeres; y el 48% de los pacientes tenía comorbilidades, siendo la hipertensión la más común, seguida de la diabetes, la enfermedad coronaria y el carcinoma. En el estudio de Liao²¹ de los 86 pacientes con enfermedad crítica, 19 (22%) pacientes recibieron oxigenoterapia con cánula nasal de alto flujo, 31 (36%) recibieron ventilación mecánica no invasiva y 47 (55%) recibieron ventilación mecánica invasiva. 32 (37%) pacientes recibieron vasopresores y cinco (6%) pacientes recibieron terapia de reemplazo renal. Los resultados clínicos se controlaron hasta el 20 de marzo de 2020.

Según los datos referenciales de la Unidad de Hematología del IAHULA, todos los pacientes evaluados indistintamente del grupo de estudio, todos tenían linfopenia ($X: 8,8\% \pm 7,7$). Dado al modo como se obtuvo el resultado, esto disminuyó la posibilidad de contrastar con los valores que se obtuvieron de los estudios que sustentaron la presente investigación. El valor obtenido para este trabajo permitió realizar correlaciones, más no categorización como se observó en el trabajo de Lee²⁵. Este último autor, al igual que en nuestro estudio, encontró linfopenia al ingreso: el 2,7% ($n = 110$) de linfopenia grave y el 16,7% ($n = 676$) de linfopenia leve a moderada. Eventualmente, las tasas de linfopenia que se han registrado en la China oscilaban entre el 26 y el 80%. Por su parte, Lee²⁵ asoció la mortalidad en COVID-19 con un mayor grado de linfopenia, y a su vez con la gravedad de la enfermedad, aunque de forma independiente con los grados de linfopenia (linfopenia grave $< 500\text{mm}^3$; linfopenia moderada $\geq 500 - < 1000\text{mm}^3$; sin linfopenia $\geq 100\text{mm}^3$), siendo este último hallazgo novedoso que no se ha discutido en la literatura, ya que hasta el momento no ha ocurrido una estadiación formal de la linfopenia.

De igual modo, en el reporte de Shahbaz²⁴ los pacientes tenían leucocitosis y una cuenta reducida de linfocitos antes de la admisión. No hubo diferencia estadística en la prevalencia de linfopenia entre los dos grupos antes de la admisión (prueba de χ^2 , $p = 0,328$). Cuando el autor analizó el grado de linfopenia, utilizando recuento absoluto de linfocitos demostró que no había diferencias significativas en el número absoluto de linfocitos al ingreso entre los dos grupos de estudio ($p = 0,258$). Por otro lado, el análisis de regresión binomial mostró que el recuento absoluto de linfocitos en el momento del ingreso fue un predictor independiente de mortalidad ($p < 0,05$) incluso cuando se ajustó por edad. Esta relación no fue evidente en el grupo COVID-19 ($p = 0,661$) ya que la mortalidad fue sólo del 10,5%. Además, los hallazgos del estudio de Shahbaz²⁴ parecen similares a los encontrados en nuestro estudio, donde aquellos que no sobrevivieron tenían un grado marcado de linfopenia en comparación con los que sobrevivieron. Esto demuestra el valor pronóstico de la linfopenia en el momento del ingreso, que puede ser útil para adaptar una respuesta rápida para intervenciones tempranas en pacientes con enfermedad COVID-19. Mientras que en el reporte de Liu²³ el 40,8% tenían linfopenia y estaban en la categoría grave o crítica, que fue significativamente mayor que los pacientes sin linfopenia (9,8%, $p < 0,001$). Se observó una mayor incidencia de linfopenia con

enfermedades más graves. Así mismo, la mediana de la cuenta de linfocitos de los casos generales fue significativamente mayor que la de los casos graves ($p < 0,01$).

Al igual que en nuestro estudio, Liao²¹ publicó en su corte de pacientes episodios trombóticos y hemorrágicos fueron complicaciones frecuentes en los no supervivientes. Un resultado de muerte se asoció con trombocitopenia, linfopenia, aumento de la proporción de neutrófilos a linfocitos y aumento del dímero D; siendo la elevación del INL, el evento semejante al de nuestro estudio, al igual que el de la trombocitopenia y la linfopenia.

En este mismo orden de ideas, el estudio de Kazancioglu²⁰ emitió comportamiento similar a los valores de nuestro estudio; donde los pacientes con COVID-19 se clasificaron en grupos no graves ($n = 85$) y graves ($n = 35$). El grupo grave tenía una mediana de edad más avanzada en comparación con el grupo no grave ($p < 0,001$). Se encontró que el valor de corte óptimo de la edad era >48 años. La presencia de hipertensión, enfermedad arterial coronaria y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) fue significativamente más común en el grupo grave ($p = 0,003, 0,022, 0,036$, respectivamente). En el grupo grave se encontraron más leucocitos, neutrófilos, AST, LDH, creatinina quinasa (CK), PT, INR, dímero D, PCR, interleucina-6 (IL-6), ferritina, RNL y RPL, y niveles más bajos de linfocitos al momento de la admisión.

De esta forma, se puede mencionar que el presente estudio logró el objetivo planteado inicialmente que fue evaluar la linfopenia como un marcador de gravedad; el cual, resultó altamente sensible y específico con respecto a las demás variables sociodemográficas y clínicas. Con respecto a la toma de muestra, fue satisfactorio el número pues se logró un modelo de caso control, para evaluar la predicción del evento de supervivencia en los pacientes. Aunque no fue posible recolectar todos los valores de los biomarcadores séricos en el grupo de los pacientes de alta médica; posiblemente porque los residentes del área observaban un mejor comportamiento clínico, y por ello no solicitaban continuamente los biomarcadores séricos como ocurrió en el grupo de los pacientes con desenlace fatal. De modo general, se puede mencionar que observar la linfopenia como evento dentro del hemograma tiene un impacto convincente sobre los resultados adversos de supervivencia incluso en cada

grupo de estudio. Teniendo en cuenta el sencillo procedimiento que implica el recuento sanguíneo completo y la rentabilidad, se propone determinar la linfopenia como una herramienta de pronóstico para predecir la gravedad y el mal pronóstico del COVID-19 en su manejo clínico como lo observamos en este estudio. Es por ello, que la indicación de calcular el valor absoluto de los linfocitos podría ser un marcador hematológico útil a considerar para la asignación de recursos médicos adaptados al riesgo en este período pandémico donde los cambios de los patrones clínicos son cambiantes debido a la divergencia de las distintas cepas.

CONCLUSIONES

- Se sigue observando el mismo patrón sociodemográfico; siendo el género masculino más afectado; aunque el rango de edad más afectado está disminuyendo de grupo etario y está afectado a personas de adultez media, evento que no se observó en las primeras cortes cuando apareció la pandemia.
- Hasta el momento, en ambos grupos de estudio predomina las formas de presentación de COVID-19 moderado y severo.
- No hubo diferencias estadísticamente significativas en los grupos de estudio cuando se comparó el valor de oximetría al ingreso y los días del cuadro prodrómico; mientras si ocurrió cuando se comparó los días de hospitalización y la presencia de comorbilidades.
- Los grupos de estudio evaluados en la presente investigación mostraron diferencias estadísticamente significativas en las poblaciones celulares del hemograma como el valor relativo de los neutrófilos, linfocitos y del índice neutrófilo/linfocito; mientras que no hubo diferencias en el valor de las plaquetas y leucocitos.
- No se encontraron buenas asociaciones cuando se determinaron las correlaciones entre el valor absoluto de los linfocitos y las variables del estudio. Las correlaciones aceptables, que fueron inversamente proporcionales o negativas, fueron el valor de los

linfocitos con la edad, la forma de presentación clínica de la enfermedad y el resultado final de la hospitalización.

- Se infiere que hay influencia de los fármacos sobre el valor relativo de los linfocitos ante el empleo de antibióticos y antivirales.
- El valor del hemograma que tuvo mejor sensibilidad y especificidad para predicción de riesgo de deceso fue el valor de los linfocitos (ABC: 0,704) y el de las plaquetas (0,592).

RECOMENDACIONES

- Tomar en cuenta el hemograma dentro del protocolo relacionado al manejo clínico del paciente, más aún, el de los pacientes con factores de riesgo que indiquen que podía llevar al paciente para un desenlace fatal.
- Considerar los valores relativos de los linfocitos, neutrófilos y el cálculo del índice neutrófilo/linfocitos al momento de estimar el riesgo de complicaciones y/o deceso.
- Solicitar el hemograma una vez ingresado el paciente a la unidad de aislamiento; pues como se observó en el estudio, los pacientes toman más de 8 días en promedio para llegar a la institución hospitalaria.
- Se sugiere solicitar todos los biomarcadores séricos en todos los pacientes; aun cuando no se observe el riesgo de deceso, pues como se observó en este estudio, los valores hematológicos no tienen ninguna correlación con los valores de los biomarcadores clínicos.
- Se recomienda hacer un mejor seguimiento al hemograma del paciente con COVID-19; por tanto, se sugiere realizar un segundo estudio enfocado en cada elemento celular de la sangre para determinar cuál es el más sensible y en conjunto con otras variables

cual sería el elemento para determinar la condición clínica, y según su comportamiento especificar los días claves en los cambios hematológicos.

- Además de la forma de presentación clínica clásica como se están evaluando actualmente los pacientes, se aconseja estadiar a los pacientes bajo el fenotipaje clínico de la COVID-19, y sobre esta base, conocer el comportamiento del valor relativo de los linfocitos, ya que el fenotipaje se relaciona directamente con los eventos fisiopatológicos, más que los estadios clínicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Velardi E, Tsai J, M. vdB. T cell regeneration after immunological injury. *Nature Reviews Immunology*. 2020;10.1038/s41577-020-00457-z.10.1038/s41577-020-00457-z
2. Bellelli V, d’Ettorre G, Celani L, Borrazzo C, Ceccarelli G, Venditti M. Clinical significance of lymphocytopenia in patients hospitalized with pneumonia caused by influenza virus. *Critical Care*. 2019;23(1):330.10.1186/s13054-019-2608-1
3. Shah S, Rasheed T, Rizwan K, Bilal M, Iqbal Ha, Rasool N, et al. Risk management strategies and therapeutic modalities to tackle COVID-19/SARS-CoV-2. *J Infect Public Health*. 2020;10.1016/j.jiph.2020.12.023.10.1016/j.jiph.2020.12.023
4. Velavan T, Meyer C. The COVID-19 epidemic. *Tropical medicine & international health : TM & IH*. 2020;25(3):278-80.10.1111/tmi.13383
5. Weston S, Frieman M. COVID-19: Knowns, Unknowns, and Questions. *mSphere*. 2020;5(2).10.1128/mSphere.00203-20
6. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong J, Turner A, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circ Res*. 2020;126(10):1456-74.10.1161/CIRCRESAHA.120.317015
7. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang Y, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2020;5(1):33.10.1038/s41392-020-0148-4
8. Sathler P. Hemostatic abnormalities in COVID-19: A guided review. *J Anais da Academia Brasileira de Ciências*. 2020;92
9. Tavakolpour S, Rakhshandehroo T, Wei E, Rashidian M. Lymphopenia during the COVID-19 infection: What it shows and what can be learned. *Immunol Lett*. 2020;225:31-2.10.1016/j.imlet.2020.06.013
10. Tay M, Poh C, Rénia L, MacAry P, L. N. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews Immunology*. 2020;20(6):363-74.10.1038/s41577-020-0311-8
11. Fathi N, N. R. Lymphopenia in COVID-19: Therapeutic opportunities. *Cell Biol Int*. 2020;44(9):1792-7.10.1002/cbin.11403

12. Laterre P, François B, Collienne C, Hantson P, Jeannet R, Remy Kenneth, et al. Association of Interleukin 7 Immunotherapy With Lymphocyte Counts Among Patients With Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Netw Open*. 2020;3(7):e2016485-
e.10.1001/jamanetworkopen.2020.16485
13. Rahi M, Jindal V, Reyes S, Gunasekaran K, Gupta R, Jaiyesimi I. Hematologic disorders associated with COVID-19: a review. *Ann Hematol*. 2021;100(2):309-20.10.1007/s00277-020-04366-y
14. Ouyang Y, Yin J, Wang W, Shi H, Shi Y, Xu B, et al. Downregulated Gene Expression Spectrum and Immune Responses Changed During the Disease Progression in Patients With COVID-19. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020;71(16):2052-60.10.1093/cid/ciaa462
15. Huang G, Kovalic A, Graber C. Prognostic Value of Leukocytosis and Lymphopenia for Coronavirus Disease Severity. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(8):1839-41.10.3201/eid2608.201160
16. Frater J, Zini GI, d'Onofrio G, Rogers HJ. COVID-19 and the clinical hematology laboratory. *International journal of laboratory hematology*. 2020;42 Suppl 1:11-8.10.1111/ijlh.13229
17. Hu B, Guo H, Zhou P, Z. S. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology*. 2020;10.1038/s41579-020-00459-7.10.1038/s41579-020-00459-7
18. Wolde M. Hematology, immunology and clinical chemistry profiles of COVID-19 patients: Systematic review. *Ethiopian Journal of Health Development*. 2020;34
19. Bell R, Zini G, d'Onofrio G, Rogers H, Lee Y, J. F. The hematology laboratory's response to the COVID-19 pandemic: A scoping review. *Int J Lab Hematol*. 2020;n/a:00: 1–
12.<https://doi.org/10.1111/ijlh.13381>
20. Kazancioglu S, Bastug A, Ozbay B, Kemirtlek N, H. B. The role of haematological parameters in patients with COVID-19 and influenza virus infection. *Epidemiology and Infection*. 2020;148:e272.10.1017/S095026882000271X
21. Liao D, Zhou F, Luo L, Xu M, Wang HO, Xia J, et al. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol*. 2020;7(9):e671-e8.10.1016/S2352-3026(20)30217-9
22. Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine*. 2020;55:102763.10.1016/j.ebiom.2020.102763
23. Liu JI, Li H, Luo M, Liu JM, Wu L, Lin X, et al. Lymphopenia predicted illness severity and recovery in patients with COVID-19: A single-center, retrospective study. *PloS one*. 2020;15(11):e0241659.10.1371/journal.pone.0241659
24. Shahbaz M. Clinical significance of lymphopenia in older patients with Covid-19. *J Age*. 2020;7:36.8
25. Lee J, Park S, Kim T, Lee D, D. K. Lymphopenia as a Biological Predictor of Outcomes in COVID-19 Patients: A Nationwide Cohort Study. *Cancers (Basel)*. 2021;13(3):471.10.3390/cancers13030471
26. Zhang L, Lin D, Sun X, Curth U, Drosten C, Sauerhering L, et al. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved α -ketoamide inhibitors. 2020;368(6489):409-12.10.1126/science.abb3405 %J Science
27. Bchetnia M, Girard C, Duchaine C, Laprise C. The outbreak of the novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): A review of the current global status. *Journal of infection and public health*. 2020;13(11):1601-10.10.1016/j.jiph.2020.07.011
28. Fung TS, Liu DX. Human Coronavirus: Host-Pathogen Interaction. 2019;73(1):529-57.10.1146/annurev-micro-020518-115759
29. Pal M, Berhanu G, Desalegn C, Kandi V. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2): An Update. *Cureus*. 2020;12(3):e7423-e.10.7759/cureus.7423

30. Mohan SV, Hemalatha M, Kopperi H, Ranjith I, Kumar AK. SARS-CoV-2 in environmental perspective: Occurrence, persistence, surveillance, inactivation and challenges. *Chemical engineering journal* (Lausanne, Switzerland : 1996). 2021;405:126893.10.1016/j.cej.2020.126893
31. Park M, Cook AR, Lim JT, Sun Y, Dickens BL. A Systematic Review of COVID-19 Epidemiology Based on Current Evidence. *Journal of clinical medicine*. 2020;9(4).10.3390/jcm9040967
32. Lam TT, Jia N, Zhang YW, Shum MH, Jiang JF, Zhu HC, et al. Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature*. 2020;583(7815):282-5.10.1038/s41586-020-2169-0
33. Adhikari SP, Meng S, Wu Y-J, Mao Y-P, Ye R-X, Wang Q-Z, et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty*. 2020;9(1):29-.10.1186/s40249-020-00646-x
34. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *The New England journal of medicine*. 2020;382(16):1564-7.10.1056/NEJMc2004973
35. Del Rio C, Malani PN. COVID-19-New Insights on a Rapidly Changing Epidemic. *Jama*. 2020;323(14):1339-40.10.1001/jama.2020.3072
36. Guan W-J, Liang W-H, Zhao Y, Liang H-R, Chen Z-S, Li Y-M, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J*. 2020;55(5):2000547.10.1183/13993003.00547-2020
37. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):727-32.10.1080/22221751.2020.1746199
38. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* (London, England). 2020;395(10229):1033-4.10.1016/s0140-6736(20)30628-0
39. Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao C, Qi Y, et al. Aberrant pathogenic GM-CSF + T cells and inflammatory CD14 + CD16 + monocytes in severe pulmonary syndrome patients of a new coronavirus2020.
40. Tang Y, Liu J, Zhang D, Xu Z, Ji J, Wen C. Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies. *Front Immunol*. 2020;11:1708-.10.3389/fimmu.2020.01708
41. Bhaskar S, Sinha A, Banach M, Mittoo S, Weissert R, Kass JS, et al. Cytokine Storm in COVID-19-Immunopathological Mechanisms, Clinical Considerations, and Therapeutic Approaches: The REPROGRAM Consortium Position Paper. *Front Immunol*. 2020;11:1648.10.3389/fimmu.2020.01648
42. Mei H, Hu Y. [Characteristics, causes, diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in patients with COVID-19]. *Zhonghua xue ye xue za zhi = Zhonghua xueyexue zazhi*. 2020;41(3):185-91.10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.0002
43. Li LQ, Huang T, Wang YQ, Wang ZP, Liang Y, Huang TB, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *Journal of medical virology*. 2020;92(6):577-83.10.1002/jmv.25757
44. Yang L, Liu S, Liu JO, Zhang Z, Wan X, Huang B, et al. COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2020;5(1):128.10.1038/s41392-020-00243-2
45. Mueller AL, McNamara MS, Sinclair DA. Why does COVID-19 disproportionately affect older people? *Aging*. 2020;12(10):9959-81.10.18632/aging.103344
46. Deng Y, Liu W, Liu K, Fang YY, Shang J, Zhou L, et al. Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 in Wuhan, China: a retrospective study. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(11):1261-7.10.1097/cm9.0000000000000824

47. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 2020;395(10223):507-13.10.1016/S0140-6736(20)30211-7

Anexo 1

www.bdigital.ula.ve



Fecha			
N° ficha			

Linfopenia como parámetro de severidad en pacientes con infección por SARS Cov2 en el IHULA

1. Datos sociodemográficos

Nombres y apellidos:					
Dirección:					
Género		Edad		Procedencia	Ocupación

2. Variables clínicas

Presentación de la enfermedad Score Rale		Sat%		Inicio del pródromo		Día de hospitalización	
Días de estancia hospitalaria		Complicaciones asociadas		Desenlace de la enfermedad		Soporte ventilatorio	

Comorbilidades asociadas	

3. Tratamiento farmacológico

Antibiótico	Antiviral	Inmunobio	Esteroides
Molécula	Molécula	Molécula	Molécula
Dosis	Dosis	Dosis	Dosis
Días	Días	Días	Días

5. Valores de los biomarcadores

Ferritina	Dimero D	Ferritina	Procalcitonina
LDH	IL6		

6. Valores hematológicos

Leucocitos	Linfocitos	Monocitos	Neutrófilos
Plaquetas	INL		