

Utilidad del Índice neutrófilo- linfocito para el Diagnóstico y Pronóstico de Neumonías SARS-CoV-2:

Arianny Álvarez, Saraid Riera, Carmen Yraima Zambrano M*

Recibido: noviembre 2021

Aceptado: Diciembre 2021

Resumen

Introducción: El índice neutrófilo-linfocito (INL) ha sido empleado como marcador de respuesta inflamatoria sistémica en procesos inflamatorios, infecciosos, oncológicos y cardiovasculares; recientemente se determinó la utilidad como marcador pronóstico en COVID-19. **Objetivo:** Determinar la utilidad del INL para el diagnóstico y pronóstico en neumonías por SARS-CoV-2. **Métodos:** estudio retrospectivo, observacional analítico, de corte longitudinal. Se calculó el cociente del valor absoluto de neutrófilos/linfocitos (INL) al ingreso y durante la primera semana de hospitalización. Se calcularon media y desviación estándar. Se aplicaron la *t* de Student para relacionar el INL con severidad y mortalidad; la prueba Shapiro-Wilk, para distribución de probabilidad de variables cuantitativas; la prueba ROC para el punto de corte del INL como predictor de muerte o mejoría. Se consideró un valor estadísticamente significativo si $p < 0,05$. Los datos fueron procesados con RStudio versión 1.4.1103/2021. **Resultados:** se estudiaron 140 pacientes, 81 RT-PCR positivos y 59 negativos, más del 60% ingresó como casos graves. No hubo diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,38$) entre el INL de ingreso de los casos confirmados y el grupo control. Si la hubo entre el INL de pacientes egresados vivos y fallecidos, $6,33 \pm 5,77$ y $11,73 \pm 8,87$ respectivamente ($p=0,027$). Un valor

de INL al ingreso ≥ 8 mostró valor pronóstico entre evolución satisfactoria y muerte ($p= 0,014$). **Conclusiones:** el INL no ofreció utilidad para el diagnóstico, sin embargo, resultó de gran utilidad para el pronóstico de mortalidad o mejoría, al ingreso y a la semana de hospitalización, de pacientes con infección por SARS-CoV-2.

Palabras clave: SARS-CoV-2; COVID-19; índice neutrófilo-linfocito; linfopenia; diagnóstico; pronóstico.

The Utility of the neutrophil-lymphocyte index (INL) for the Diagnosis and Prognosis of SARS CoV 19 Pneumoniae

Arianny Álvarez, Saraid Riera, Carmen Yraima Zambrano M

Abstract

Background:(INL) has been used as a marker of systemic inflammatory response in inflammatory, infectious, oncological and cardiovascular processes and was recently determined; as a prognostic marker in COVID-19. **Objective:** To determine the usefulness of INL for the diagnosis and prognosis in SARS-CoV-2 pneumonia. **Methods:** retrospective, analytical observational study, longitudinal section. The ratio of the absolute value of neutrophils / lymphocytes (INL) was calculated on admission and during the first week of hospitalization. Mean and standard deviation were calculated. Student's test was applied to relate INL with severity and mortality; the Shapiro-Wilk test, for probability distribution of quantitative variables; the ROC test for the INL cut-off point as a predictor of death or improvement. A statistically significant value was

* Servicio de Medicina Interna. Hospital Dr. Domingo Luciani, Estado Miranda, Venezuela

* Correo: Carmen Zambrano <cyzmdz@gmail.com>

considered if $p < 0.05$. The data was processed with RStudio version 1.4.1103 / 2021. Results: 140 patients were studied, 81 positive and 59 negative RT-PCR, more than 60% were admitted as severe cases. There was no statistically significant difference ($p = 0.38$) between the INL at admission of the confirmed cases and the control group. If there INL was between of patients discharged alive and deceased, 6.33 ± 5.77 and 11.73 ± 8.87 respectively ($p = 0.027$). An INL value at admission ≥ 8 showed a prognostic value between satisfactory evolution and death ($p = 0.014$). **Conclusions:** the INL was not useful for the diagnosis, however, it was very useful for the prognosis of mortality or improvement, at admission and a week of hospitalization, of patients with SARS-CoV-2 infection.

Key words: SARS-CoV-2; COVID-19; neutrophil-lymphocyte index; lymphopenia; diagnosis; prognosis.

Introducción

La pandemia por SARS-CoV-2 ha traído consigo una serie de interrogantes para los médicos encargados de su atención, conducta diagnóstica y principalmente en el abordaje terapéutico el cual debe ser individualizado en base al pronóstico de severidad de los pacientes afectados. Los primeros casos reportados de infección respiratoria por una nueva variante de coronavirus tienen su origen en la ciudad de Wuhan (provincia de Hubei), China en diciembre de 2019; desde ese momento el número de casos se ha multiplicado exponencialmente diseminándose por el mundo. Ya para el 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de Salud declaró el estado de pandemia mundial, con casos documentados en casi todos los países del mundo. Para el 28 de octubre del 2021, se han registrado en el mundo alrededor de 246,7 millones de casos de SARS-CoV-2 y más de 5 millones de muertes fueron contabilizadas.¹

Se han publicado múltiples estudios en que se describieron una serie de marcadores de respuesta inflamatoria en los casos que ameritaban mayores requerimientos ventilatorios congruente con la fase pulmonar de la enfermedad.

Es por esto que el rastreo de marcadores de inflamación al inicio de la enfermedad determinó un rol en el triaje de los pacientes para decidir el sitio donde serán tratados, así como la modalidad de seguimiento. Algunos marcadores como el dímero D, la ferritina y la proteína C reactiva se asociaron a enfermedad grave por COVID-19, sin embargo, no se contaba con marcadores más sencillos para detectar tempranamente pacientes con mal pronóstico.

Por lo tanto, en esta investigación se intentó relacionar el pronóstico de gravedad, inclusive la aproximación diagnóstica con el índice neutrófilo-linfocito.

Planteamiento y delimitación del problema

El actual SARS-CoV-2 guarda similitudes con los otros coronavirus conocidos, pero no es exactamente igual. Su hallazgo se suma a cuatro coronavirus endémicos, conocidos hace tiempo y causantes del 20 % de los Resfriados comunes, y a dos coronavirus epidémicos aparecidos en este siglo: el relacionado con el síndrome respiratorio severo agudo (SARS-CoV), descubierto en 2003, y el relacionado con el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), aparecido en 2012.²

La infección por SARS-CoV-2 determina un estado de supresión inmune funcional determinado por una linfopenia (contaje absoluto de linfocitos < 1090 células/ microlitro) en aproximadamente 83 % de todos los casos como consecuencia de la infección directa del virus dentro de los linfocitos TCD4+, con desregulación de la respuesta inmune innata y adaptativa, aumento de la apoptosis de los linfocitos y alteración de la linfopoyesis. Se ha evidenciado que este nuevo coronavirus actúa específicamente sobre linfocitos TCD4+, TCD8+, linfocitos B y linfocitos NK y en los casos graves el conteo es menor que en los moderados, en consecuencia, aumenta el índice neutrófilos linfocitos.^{2,3}

En los estudios reportados sobre los primeros casos documentados en Wuhan la mayoría de los pacientes presentó linfopenia (83,6 %), mientras que 36,2 % de los casos se presentó trombocitopenia y

UTILIDAD DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO- LINFOCITO PARA EL DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DE NEUMONÍAS SARS-COV-2

33,7 % de los casos presentó leucopenia. Estas anomalías hematológicas fueron mayores entre los casos graves que en los de menor gravedad.

Los primeros estudios que asociaron estas anomalías hematológicas con la gravedad de la infección por SARS-CoV-2, concluyeron que en aquellos casos en los que la relación Neutrófilo Linfocito (RNL) o el Índice neutrófilos-linfocitos (INL) fue superior a 3,3 se asoció con un curso moderado a grave de la enfermedad, así como mayor necesidad de ingreso a unidad de cuidados intensivos (UCI). Existen reportes sobre el comportamiento de la linfopenia durante la evolución del paciente y su pronóstico. Se propuso un modelo bifásico con dos puntos de corte en el tiempo entre la linfopenia y el riesgo de gravedad, siendo aquellos con linfocitos menores a 20 % entre el día 10 - 12 de inicio de síntomas y menos del 5 % entre los días 17 y 19 los de peor pronóstico.³

Partiendo de estos hallazgos hematológicos precoces se pudo predecir la gravedad y el riesgo de mortalidad por COVID-19 de forma indirecta, resultando evidente que obtener al momento de ingreso del paciente a la sala de emergencia una hematología completa, puede ser útil para contribuir al diagnóstico etiológico de la infección por SARS-CoV-2 y para considerar la necesidad de una eventual admisión en la UCI, así como de soporte ventilatorio en aquellos pacientes que presentaran una linfopenia considerable, trombocitopenia, $INL > 3,3$ y leucopenia.

Por ello, nos planteamos determinar la utilidad del índice neutrófilo/linfocito para diagnóstico y pronóstico en neumonías por COVID-19. formulando la siguiente interrogante presentada como problema y objeto de investigación en respuesta a la rigurosidad metodológica del estudio que se propone; ¿el INL es un valor que predijo el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 al ingreso del paciente en las áreas de aislamiento para COVID-19 en el Hospital Dr. Domingo Luciani en el periodo de tiempo de marzo de 2020 a marzo 2021?

¿Existió correlación entre un INL elevado y la presencia de comorbilidades al momento del

ingreso, con una evolución grave del SARS-CoV-2 en aquellos pacientes hospitalizados en las áreas de aislamiento para COVID-19 en el Hospital Dr. Domingo Luciani en el periodo de tiempo de marzo de 2020 a marzo 2021?

Justificación e importancia

Con una enfermedad nueva como lo es la infección por SARS-CoV-2, en la que hasta el momento se cuenta con limitada información sobre su fisiopatología, evolución y comportamiento patógeno, aún no se ha logrado identificar de forma certera el paciente con riesgo de complicaciones ventilatorias, por lo cual en un intento de buscar marcadores de severidad se logró determinar algunos, entre los que están la Ferritina y dímero D.⁴ Pero, ambas son pruebas que generan costo y tiempo lo cual es suma importancia para la atención oportuna de los pacientes que puedan desarrollar una evolución clínica de mal pronóstico, impidiendo anticipar el tratamiento correcto de los pacientes con severidad moderada a grave. Fue así como se empezaron a observar cambios hematológicos marcados que se repetían en pacientes graves.

En este estudio de investigación se intentó determinar, la efectividad del INL como herramienta diagnóstica y como marcador de gravedad y de pronóstico adverso (muerte) junto a otros criterios, buscando poder clasificar de forma más objetiva y temprana a los pacientes con este sencillo marcador. Igualmente determinar la utilidad del mismo, para el diagnóstico y pronóstico que permitiese predecir la evolución hacia la gravedad y mortalidad.

Antecedentes

El INL se ha utilizado como marcador de respuesta inflamatoria descontrolada en conjunto con una respuesta antiinflamatoria en diferentes padecimientos, iniciando a finales del siglo pasado como predictor en apendicitis aguda. Pantaleón P. y Yuliza K. describieron la linfopenia con mayor frecuencia en complicaciones graves por apendicitis aguda.⁵ Actualmente se ha correlacionado con otras entidades como marcador cardiovascular, Martínez y cols. concluyeron, que un $INL > 3$ predisponía de forma estadísticamente significativa para daño vascular.⁶ Por último, también ha sido utilizado en neumonías adquiridas en la comunidad por influenza, pero no

se ha descrito correlación entre la mortalidad y la elevación de INL en neumonías virales.⁷

En las infecciones por SARS-CoV-2, algunos investigadores, desde inicios de la pandemia, extrapolaron esta utilidad siendo los estudios más representativos los que a continuación se describen:

En un trabajo retrospectivo presentado por (2020) se evaluó el INL en conjunto con la hematología completa y otros reactantes de fase aguda Nalbant y cols como marcadores diagnósticos de infección por COVID-19. Se tomaron 80 casos, los cuales fueron clasificados en dos grupos: COVID-19 (+) y COVID-19 (-) basados en los resultados de reacción en cadena de polimerasas con transcriptasa inversa (RT-PCR) para SARS-CoV-2. COVID-19 fue determinado en 54 pacientes y de estos, se determinó que en aquellos casos con un $\text{INL} \geq 2,4$ la sensibilidad fue de 69,01 % y la especificidad de 65,40 %. De la misma manera, se encontró que el riesgo de presentar COVID-19 fue 20,4 veces mayor en aquellos pacientes con $\text{INL} \geq 2,4$.²

Liu y cols evaluaron, en un estudio prospectivo de 61 pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2, la utilidad del INL como predictor de gravedad en los casos ingresados en el Beijín Dital Hospital, durante un periodo de 18 días. Los pacientes se clasificaron de acuerdo con el cuadro clínico de gravedad según los parámetros establecidos por el Comité Nacional de Salud de la República China en casos leves, moderados y graves. Se estableció un punto de corte para gravedad basado en un $\text{INL} \geq 3,13$ y edad ≥ 50 años. Se concluyó que los casos que cumplieron criterios de gravedad fue de 50 % en aquellos con un $\text{INL} \geq 3,13$ y edad ≥ 50 años. Basado en estos resultados, este estudio recomendó que en aquellos pacientes < 50 años e $\text{INL} < 3,13$ podrían ser manejados de forma domiciliaria en vista de bajo riesgo de desarrollar una enfermedad grave, mientras que en aquellos con $\text{INL} \geq 3,13$ y edad ≥ 50 años tenían alto riesgo de ingresar a UCI y necesidad de soporte ventilatorio avanzado. Este estudio además demostró que el INL contó con mayor sensibilidad y especificidad frente a scores como CURB-65 y MuLBSTA como predictor temprano de severidad

en neumonías por SARS-CoV-2.⁸

Ping-Yang y cols. (2020) realizaron un estudio retrospectivo basado en las características clínicas y paraclínicas de los pacientes con diagnóstico de COVID-19 ingresados en un centro en la provincia de Zhejiang, China. Se tomaron en cuenta: hematología completa, química sérica, proteína C reactiva y criterios de severidad al momento del ingreso del paciente, se evaluó su comportamiento en comparación con estas variables y la necesidad de ingreso a UCI, mejoría o necesidad de ventilación mecánica. La proporción de casos severos fue de 25,8 %, con un promedio de edad de 58 años, mientras que en los casos no severos fue de 42 años. Cuando los pacientes eran mayores de 49,5 años y presentaban un $\text{INL} \geq 3,3$, de un cuadro de COVID-19 moderado, 46,1 % evolucionaron a severo en un tiempo promedio de 6,3 días. Por el contrario, aquellos menores de 49,5 años y con $\text{INL} \leq 3,3$ con COVID-19 moderado, evolucionaron de forma satisfactoria y fueron egresados en un promedio de 13,2 días. Este estudio también concluye que no hubo diferencias significativas respecto al género y la gravedad y avala que el INL representa un fuerte factor independiente para predecir los casos severos de COVID-19.⁹

Wang y cols, en el año 2020, señalaron mediante un estudio retrospectivo en un centro de Suzhou (China), que en 75 pacientes ingresados con diagnóstico de COVID-19, se compararon aspectos demográficos y hematológicos al momento de la admisión de los casos moderados y graves. En comparación con los casos moderados el INL, los leucocitos, plaquetas, dímero D y fibrinógeno estuvieron significativamente más elevados en los casos graves, así como un recuento de linfocitos menor. El INL pudo distinguir los casos graves en los días 1,4 y 14 mientras que el dímero D fue útil en los días 1,7 y 14.¹⁰

En un estudio retrospectivo que se llevó a cabo por Shang y cols en el año 2020, se analizaron marcadores de gravedad en 443 pacientes ingresados por COVID-19 tomando en cuenta sexo, edad, enfermedades cardiovasculares, conteo de leucocitos, plaquetas, INL, proteína C reactiva (PCR),

UTILIDAD DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO- LINFOCITO PARA EL DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DE NEUMONÍAS SARS-COV-2

LDH, Dímero D y albúmina al momento del ingreso. El punto de corte óptimo para el INL fue de 4,23 con una sensibilidad y especificidad para predecir COVID-19 severo de 56,3 % y 83,7 % respectivamente; también se concluyó que la PCR fue un factor de riesgo independiente para severidad en casos de COVID-19.¹¹

En un estudio retrospectivo y multicéntrico realizado por Zhang y cols. donde se incluyeron 828 pacientes ingresados en Wuhan, China por COVID-19, se estudiaron variables demográficas, clínicas, paraclínicos, radiográficas, tratamientos suministrados y causas probables de muerte a los 14 y 28 días. De los 146 pacientes fallecidos se pudo concluir que la edad avanzada, LDH mayor a 360 UI/L, INL mayor a 8 y bilirrubina directa mayor a 5 $\mu\text{mol/L}$, fueron factores independientes para predecir la mortalidad a los 28 días de hospitalización en aquellos pacientes ingresados por infección por SARS-CoV-2.¹²

También esos mismos autores; describieron algunas de alteraciones hematológicas significativas al momento del ingreso de los pacientes con COVID-19. La mayoría de los pacientes presentó linfopenia (83,2 %), trombocitopenia (36,2 %) y leucopenia (37 %); estos hallazgos fueron consistentes en los pacientes con cuadros graves en comparación con los no graves y de hecho, la linfopenia fue de 96,1 % en el primer grupo. Los autores también señalan una estrecha relación entre la incidencia de infarto agudo de miocardio en pacientes con COVID-19 relacionada estrechamente con la linfopenia.¹³

En España en un trabajo desarrollado por López-Escobar y cols, se evaluó el comportamiento de algunos índices hematológicos como predictores de mortalidad en pacientes con COVID-19. Fue un estudio retrospectivo observacional en 2.088 pacientes, en donde se compararon los siguientes índices como predictores de mortalidad: INL, índice plaquetas-linfocitos (IPL) y el índice de inflamación sistémica inmune (ISI). 321 pacientes fallecieron y entre estos hubo mayores puntos de cortes para estos índices hematológicos en comparación con los pacientes egresados. Se enfatizó en este estudio que

existe interacción del INL con comorbilidades como la diabetes y la hipertensión, a diferencia del IPL el cual no tuvo interacción con estas condiciones.¹⁴

Jimeno y cols estudiaron el valor del INL como marcador de disfunción endotelial y evolución pronóstica en 119 pacientes ingresados por neumonías COVID-19. En ellos se determinó que el valor del INL al momento del ingreso fue superior en los no sobrevivientes⁷ que en los sobrevivientes (4,4), pero, el incremento en las determinaciones posteriores de INL fue superior en aquellos con una evolución fatal. En conjunto con este marcador pronóstico, la edad, PCR, procalcitonina, LDH y la presencia de comorbilidades también fueron determinantes de un peor desenlace en los casos graves.¹⁵

En una revisión sistemática y metaanálisis Sarkar y cols analizaron 90 estudios, de los cuales 36 evaluaron el INL para determinar la mortalidad y 44 estudiaron la gravedad, para un total de 26.098 pacientes evaluados, encontrando que los pacientes fallecidos y los pacientes críticamente enfermos tenían un INL basal elevado a la admisión (desviación media estándar = 3.82; 95% IC: 2.79-4.85) con respecto a los sobrevivientes y pacientes no críticos (desviación media estándar = 1.42; 95% IC: 1.22-1.63).¹⁶

De igual forma Chatterjee y Cols. estudiaron un total de 1095 pacientes con COVID-19, correlacionando la gravedad del distrés respiratorio al ingreso con el desenlace clínico de los pacientes. En el 91% de los casos ingresaron con hipoxemia (Saturación de oxígeno menor al 91 %), asociándose entre ellos una tasa de mortalidad de 1,4 a 8 veces más en comparación con los no hipoxémicos, con una mayor mortalidad (42 %) en aquellos con una saturación menor de 80%. concluyeron que una Saturación de oxígeno inicial menor a 92% en conjunto con frecuencia respiratoria mayor a 22 respiraciones por minuto resultó ser un alto predictor de mortalidad en los pacientes ingresados por COVID-19.¹⁷

En Argentina el estudio desarrollado por Basbus y cols. evaluó la utilidad del INL como factor pronóstico para la COVID-19 en un estudio de cohorte retrospectivo en 131 pacientes con

infección confirmada por RT-PCR analizando las características basales de la población, INL y la tasa de mortalidad. Del total de la cohorte se presentaron 21 pacientes (16 %) con neumonías graves y de estos 17 tuvieron un INL ≥ 3 . La sensibilidad del INL ≥ 3 para predecir gravedad fue de 81 % y la especificidad de 67 %; mientras que también se observó que en 7 de los 9 pacientes fallecidos el INL era mayor a este punto de corte.¹⁸

En Venezuela hasta la fecha no se encontró ningún estudio publicado que trate la relación del INL con COVID-19; solo se registra un estudio desarrollado por Mayora y cols (2020), los cuales analizaron 18 casos de pacientes con infección confirmada por RT-PCR para SARS-CoV-2 de los cuales 6 casos cumplieron criterios de gravedad para COVID-19 y 12 como casos moderados; en ellos se evaluaron las diferentes poblaciones linfocitarias, analizaron los posibles marcadores pronósticos y los compararon con las descripciones de la literatura mundial. Se observó que en el grupo de pacientes jóvenes con síntomas moderados hubo una disminución de los linfocitos circulantes, mientras que los adultos mayores se observaron disminución de los linfocitos y leucocitos; en los casos graves hubo una marcada neutrofilia y linfopenia grave. El marcador de células de memoria de CD45R0 es un marcador clave de gravedad y riesgo de infección viral, por ello se recomienda su utilización como marcador pronóstico de gravedad a evaluar.¹⁹

Índice neutrófilo-linfocitos (INL)

Consiste en el cociente entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos. constituye un novedoso marcador pronóstico de gravedad en la COVID-19. Ha sido empleado previamente como predictor de riesgo en patología cardiovascular, oncológica, quirúrgica, infecciosa e incluso en la preeclampsia. Fue empleado por primera vez en el año 2001 por Zahorec., como marcador de inflamación en pacientes críticos. Desde entonces ha sido utilizada en distintos tipos de tumores, procesos infecciosos y patología coronaria. Es importante destacar que el mismo no puede ser usado de forma aislada como factor predictor sino en concomitante con otros marcadores,

en vista de la alta tasa de falsos positivos asociados a la variedad de procesos que pueden coexistir de forma simultánea en un mismo paciente y que determinen la positividad de este parámetro.²⁰

Hasta ahora existen pocos estudios en cuanto a su utilidad como predictor de severidad en la COVID-19, sin embargo los mismos han sido retrospectivos. En ellos se ha utilizado el valor del INL en distintos puntos de cortes y en distintos estadios de la enfermedad como factor pronóstico de gravedad. Quedó demostrado mediante un estudio comparativo que en aquellos casos en los cuales el INL fue mayor o igual que 2,4 tenían 20,4 veces más probabilidades de tener COVID-19, en comparación con los que el índice fue menor a 2,4.²¹

Un estudio quiso establecer un punto de corte de INL en pacientes no hospitalizados, excluyendo a aquellos con patologías oncológicas, terapia inmunosupresora y corticoterapia; analizó 9427 pacientes durante 3 años, tomando en cuenta factores inflamatorios (cuenta de leucocitos, neutrófilos, INL), variables demográficas y otras comorbilidades. El valor promedio de INL fue de 2,15 considerando que en personas de raza negra y en hispanos este valor fue menor (1,71 y 2,08 respectivamente), en aquellos que eran fumadores, obesos o con enfermedad cardiovascular este índice fue mayor.²²

Mientras que al sur de China también se determinó el valor promedio de INL en una población sana constituida por 5000 pacientes, observando determinando una media de INL para mujeres de 1,62 y 1,59 para hombres, con un rango de referencia para esta raza de 0,43 a 2,75; resaltando que en este grupo de estudio el INL fue mayor en las mujeres jóvenes.²³ De esta manera se pudo considerar que existe una variabilidad interracial de este indicador, asociándose con procesos inflamatorios crónicos. Por otro lado, se ha intentado establecer una relación entre el INL y el sexo. En Seúl, Corea del Norte se estudiaron 12.160 pacientes no hospitalizados, concluyendo que el INL promedio para todas las edades fue de 1,65; considerando que para las mujeres fue de 1,63 y en hombres de 1,66. En comparación con otros marcadores evaluados (Índice Linfocito/Monocitos; Índice Plaquetas/Monocitos y Volumen plaquetario medio)

UTILIDAD DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO- LINFOCITO PARA EL DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DE NEUMONÍAS SARS-COV-2

el INL no fue mayor en las mujeres.²⁴

Objetivos

1. Determinar la utilidad del índice neutrófilo/linfocito para diagnóstico y pronóstico en neumonías por COVID-19.
2. Correlacionar el INL al ingreso con el diagnóstico confirmado de SARS CoV-2 por PCR-RT
3. Relacionar la evolución del INL en la primera semana de hospitalización con gravedad y mortalidad.
4. Establecer el punto de corte del INL al ingreso y a la semana como predictor de pronóstico satisfactorio o adverso en la evolución hospitalaria
5. Determinar otros factores que podrían influenciar el pronóstico adverso: edad, género, tiempo de consulta, comorbilidades y factores de riesgo, tratamiento recibido.

Aspectos éticos

Este estudio cuenta con la aprobación del Comité de Ética del Hospital "Dr. Domingo Luciani" así como la debida aprobación de las autoridades del centro con el fin de solicitar el acceso a las historias clínicas de los pacientes incluidos en el estudio y del departamento de Epidemiología para el acceso a los resultados de RT-PCR. En vista de ser un estudio retrospectivo, donde los investigadores solo revisaron los registros clínicos de los pacientes, y observacional, no planteando la evaluación ni intervención directa a los pacientes, no fue necesaria la obtención de su consentimiento informado. En cumplimiento de principios éticos se salvaguarda y mantiene la confidencialidad de la información reflejada en las historias clínicas, cumpliendo así como es evidente en esta investigación, la garantía y el respeto a los cuatro principios bioéticos fundamentales: autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia social.

Métodos

Tipo de Estudio

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, Analítico y de corte longitudinal.

Población y muestra

La población estuvo constituida por todos los pacientes ingresados como casos probables y confirmados para SARS-CoV-2 en la Unidad COVID-19 del hospital "Dr. Domingo Luciani", desde marzo del año 2020 hasta marzo del año 2021.

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 12 años.
- Pacientes que cuenten con reporte de RT-PCR.
- Todo paciente que cuente con reporte de hematología completa en el curso de la primera semana de hospitalización.

Procedimientos:

De las historias clínicas de los pacientes incluidos en el estudio, se tomó la información para la elaboración del instrumento de recolección de datos) el cual estuvo conformado por los siguientes apartados:

Datos relacionados con los paraclínicos: primera hematología completa y controles durante la primera semana de hospitalización, otros marcadores inflamatorios si estuvieron o no disponibles: ferritina, LDH, proteína C reactiva (PCR) y Dímero D.

Datos relacionados a la gravedad clínica: saturación de Oxígeno al ingreso y clasificación en la escala de severidad.

Datos relacionados con evolución intrahospitalaria: requerimiento de oxígeno, ingreso a UCI, VMNI O VMI, SHOCK y muerte.

Tratamiento estadístico adecuado

La información contenida en el instrumento fue vaciada a una tabla de Excel 10, de Microsoft Windows 10, diseñada para tal fin. Luego, el análisis estadístico se desarrolló con el programa RStudio versión 1.4.1103 de 2021. Desde el inicio los pacientes fueron separados en dos grupos de acuerdo al resultado de la RT-PCR. Los casos RT-PCR negativos constituyeron el grupo control para el análisis del objetivo utilidad diagnóstica. El grupo RT-PCR positivo

se analizó para los objetivos de utilidad pronóstica.

El primer paso fue determinar la distribución de probabilidad de las variables cuantitativas (INL, edad, etc.), para ello se utilizó la prueba no paramétrica Shapiro-Wilk, por ser de distribución Normal, los cálculos se hicieron usando los estadísticos de tendencia central media y desviación estándar. A las variables cualitativas se les calculó sus frecuencias y porcentajes. Para relacionar el INL con severidad y mortalidad, se aplicó la prueba t de Student para muestras independientes, ya que ésta tuvo distribución de probabilidad normal. Para establecer el punto de corte del INL como predictor de pronóstico satisfactorio o adverso en la evolución hospitalaria, se aplicó la prueba no paramétrica de ROC. Por último, para relacionar si variables como edad, género, tiempo de consulta, comorbilidades y otros posibles factores de riesgo se asocian al pronóstico adverso, también se aplicó la prueba t de Student para muestras independientes (para variables cuantitativas) y la prueba de chi-cuadrado de Pearson, en el caso de las variables cualitativas. Se consideró un valor como estadísticamente significativo si $p < 0,05$.

Resultados

La muestra estuvo constituida por 140 pacientes ingresados en las áreas de UTI y hospitalización COVID-19 del Hospital Dr. Domingo Luciani en el periodo comprendido entre marzo de 2019 a marzo de 2021, los cuales fueron agrupados de acuerdo a su resultado de RT-PCR SARS-CoV-2 en 81 pacientes positivos y 59 pacientes negativos que constituyeron el grupo control. El 95% de los pacientes presentaron al momento del ingreso, una IgM para SARS CoV-2 positiva evaluada a través de PDR por técnica de inmunocromatografía.

En la tabla 1 se describen las características demográficas y clínico-epidemiológicas de los pacientes RT-PCR positivos y del grupo control en estudio. El promedio de edad y el rango etario fueron similares en ambos grupos, predominando los pacientes mayores de 60 años. Con respecto al sexo, los pacientes masculinos ocuparon el 63 % en el grupo control y el sexo femenino el 53% en

el grupo RT-PCR positivo. Ambos grupos mostraron antecedentes personales comunes, siendo la hipertensión arterial, el tabaquismo y la diabetes mellitus tipo 2 los más frecuentes. La mayoría de los pacientes en ambos grupos tenían menos de 14 días de síntomas, en un 94 % para el grupo RT-PCR positivo y 86 % para el grupo control.

Durante la investigación se evaluaron además síntomas presentes al momento del ingreso en ambos grupos, evidenciando una frecuencia de

Tabla 1. Distribución de pacientes de acuerdo a RT-PCR según características demográficas y clínico-epidemiológicas

Variables	RT-PCR positiva	RT-PCR negativo		
N	81	59		
Edad años(*)	61 ± 13	61 ± 18		
Rango etario	25-86	17-95		
≥ 60 años	46	57%	38	64%
< 60 años	35	43%	21	36%
Sexo				
Masculino	38	47%	37	63%
Femenino	43	53%	22	37%
Antecedentes personales				
HTA	37	46%	37	63%
Tabaquismo	14	17%	17	29%
DM	9	11%	13	22%
EPOC	7	9%	11	19%
ERC	7	9%	8	14%
IC	4	5%	6	10%
Ictus	3	4%	6	10%
Obesidad	2	2%	5	8%
Alcohol	2	2%	2	3%
Otros	10	12%	5	8%
Días de síntomas				
< 7 días	46	57%	34	58%
7 -14 días	30	37%	17	28%
> 15 días	5	6%	8	14%
(*) media ± desviación estándar				

UTILIDAD DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO- LINFOCITO PARA EL DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DE NEUMONÍAS SARS-COV-2

distribución similar en cuanto a fiebre, disnea y tos tanto para el grupo RT-PCR positivo como para el grupo control, existiendo una diferencia relevante siendo mayor la aparición de síntomas como las artralgias, mialgias, anosmia y disgeusia en el grupo de los pacientes RT-PCR positivos, como se describe en la tabla 2

Para el momento del ingreso más del 60% de los casos fueron clasificados como graves, siendo la saturación de oxígeno al ingreso promedio de 84% para ambos grupos, como se muestra en la tabla 3.

Tabla 2. Distribución de pacientes de acuerdo a síntomas al ingreso en pacientes con RT-PCR positivos y negativos

Signos y síntomas	RT-PCR negativo		RT-PCR positivo	
	N	%	N	%
Fiebre	55	93%	77	95%
Tos	50	85%	73	90%
Disnea	47	80%	74	91%
Artralgia/mialgia	15	25%	26	32%
Delirium/focalidad neurológica	6	10%	4	5%
Cefalea	3	5%	6	7%
Diarrea	2	3%	2	2%
Dolor abdominal	1	2%	2	2%
Lesiones cutáneas	1	2%	1	1%
Anosmia/Disgeusia	1	2%	6	7%
Rinorrea	0	0%	1	1%

El INL del ingreso fue realizado en el grupo RT-PCR positivo en promedio a 2,6 días del ingreso y su respectivo control a 7 días de éste, mientras que el del grupo RT-PCR negativo se realizó en promedio a 1,7 días del ingreso y su control a 6,6 días, como puede evaluarse en la tabla 4.

Solo 33,3 % de los pacientes RT-PCR positivos

Tabla 3. Características de pacientes de acuerdo a RT-PCR, saturación de oxígeno (SATO2) y severidad al ingreso

Variables	PCR-RT positivo	PCR- RT negativo
SATO2 al ingreso	83,7 ± 9,2	84,0 ± 11,5
Severidad al ingreso		
Leve	7	9%
Moderado	19	23%
Grave	55	68%

y 18,64 % del grupo RT PCR negativos, tuvieron control del INL El valor promedio del INL del ingreso, 7,5 para el grupo RT-PCR positivo y 8,6 para el grupo negativo, no mostró diferencia estadísticamente significativa (p= 0,38).

El INL de ingreso de los pacientes RT-PCR positivos con evolución satisfactoria, tuvo una media de 6,33 mientras los fallecidos presentaron una media de 11,73, estableciéndose una diferencia estadísticamente significativa con una p= 0,027, tal como se muestra en la tabla 5.

Esta diferencia se mantuvo, en el INL de control realizado al 33,3% de los pacientes RT-PCR positivos, cuyo valor promedio fue de 7,35 para los pacientes que evolucionaron a la mejoría y 15,71 para los que fallecieron (p= 0,014).

Como puede evidenciarse en el gráfico 1 correspondiente a la curva ROC del INL en los pacientes RT-PCR positivos y sus respectivos estadísticos, se estableció un punto de corte del INL de 8, como mejor predictor de la condición de muerte o mejoría, con un área bajo la curva de 0,68, estableciendo que un 68% de los pacientes fallecidos tienen un valor de corte del INL mayor a 8, con una sensibilidad de 65 % (IC 95% 38-86) y una especificidad de 77 % (IC 95 % 64-86) y un valor predictivo negativo para este análisis de 89 (IC 95 % IC 81-94).

En la tabla 6 se presentan otros factores predictores de mortalidad o mejoría estudiados para el grupo RT-PCR positivo. Las condiciones de edad,

Tabla 4. Índice INL al ingreso y control en pacientes de acuerdo a RT-PCR

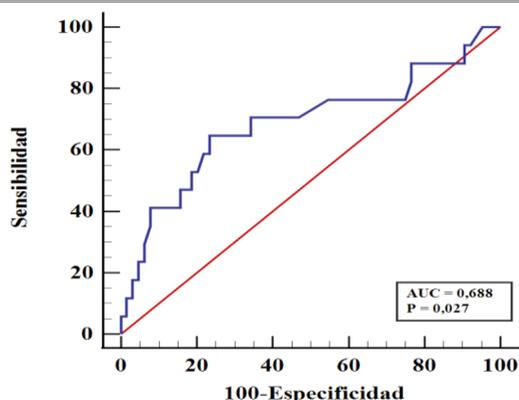
		N (%)	Día promedio	Rango	Media \pm DE
RT-PCR positivos	Ingreso	81	2,6 \pm 3,8	ene-31	7,5 \pm 6,8 *
	Control	27 (33.3%)	7 \pm 6,3	0,7 -27,1	10,1 \pm 8,6
RT-PCR negativos	Ingreso	59	1,7 \pm 2,0	1,6-48	8,6 \pm 9,2 *
	Control	11 (18,64%)	6,6 \pm 5,0	feb-50	16,1 \pm 15,3

(*) P = 0,388

Tabla 5. Comparación de media de índice INL de acuerdo a la condición de egreso en pacientes con PCR-RT positivo.

Variables	Mejoría	Muerte	P
n	64	17	-
Al ingreso	6,33 \pm 5,77	11,73 \pm 8,87	0,027
n	18	9	
Al control	7,35 \pm 7,48	15,71 \pm 8,42	0,014

Figura 1



días de hospitalización, sexo y número de antecedentes registrados, no mostraron ser determinantes por su significancia estadística, teniendo todos una p mayor a 0,05. La condición de severidad al ingreso mostró ser un factor predictor de mortalidad, evidenciando en pacientes fallecidos una saturación media de 79,8 \pm 8,3% , frente a 84,8 \pm 9,2% en los que evolucionaron a la mejoría, con una diferencia estadísticamente significativa (p= 0,048).

Discusión

El presente estudio fue realizado en una población de 140 pacientes adultos ingresados por neumonía probable o confirmada por SARS-CoV-2, a las áreas COVID-19 de un hospital tipo IV, cuyas características clínico-epidemiológicas son similares a las descritas en la literatura en lo que respecta a la edad, sexo, tríada sintomática de consulta, días de síntomas al momento de la consulta y antecedentes personales registrados a su ingreso. Resalta la predominancia del sexo femenino encontrada al discriminar el grupo de 81 pacientes con RT-PCR positivos, a diferencia de lo descrito para la muestra global estudiada y en otros estudios donde se reporta predominancia del sexo masculino para pacientes con esta patología: en el estudio de Basbus y cols.¹⁸ del total de pacientes, 71 (54 %) fueron hombres, mientras en el caso de Jimeno¹⁵ estos representaron un 59 %.

El INL de acuerdo a los resultados obtenidos en esta investigación, no pareciera constituir una herramienta diagnóstica útil para diferenciar un paciente infectado por SARS-CoV-2 de otras patologías infecciosas respiratorias, pues la comparación del INL del grupo RT-PCR positivo con el del grupo control, no mostró diferencia estadísticamente significativa, siendo las medias del INL al ingreso similares para ambos grupos con valores de 7,5 y 8,6 respectivamente (p= 0,38). Este resultado contrasta con lo descrito en el estudio de Nalbant y cols en 2020.² en el cual se reporta que la relación neutrófilo-linfocito (INL) es un predictor independiente para el diagnóstico de COVID-19 y que el riesgo de presentarlo fue 20,4 veces mayor en aquellos pacientes con INL \geq 2,4.²

En lo que respecta a la utilidad pronóstica del INL, se pudo evidenciar que este índice pareciera poder predecir el pronóstico del paciente en cuanto a la gravedad y mortalidad, generando resultados alentadores dentro de la investigación. El valor promedio del primer INL (realizado a 2,6 días desde el ingreso) de los pacientes con infección por SARS-CoV-2 demostrada, con evolución

UTILIDAD DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO- LINFOCITO PARA EL DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DE NEUMONÍAS SARS-COV-2

Estadísticos							
Egreso				Parámetros	Valores	IC - 95%	
Índice INL	Muerte	Mejoría	Total	Sensibilidad	65	38	86
> 8	11	15	26	Especificidad	77	64	86
≤ 8	6	49	55	Global	74	63	83
Total	17	64	81	VPP	42	29	56
p = 0,001				VPN	89	81	94
				RVP	2,76	1,57	4,86
					0,46	0,24	0,89
VPP: valor predictivo positivo				RVN			
VPN: valor predictivo negativo							
RVP: razón de verosimilitud positiva							
RVN: razón de verosimilitud negativa							

Tabla 6. Predictores de mortalidad en pacientes con COVID-19 con PCR-RT positivo

Variables	Muerte	Mejoría	p	
N	17	64	-	
Edad (años)(*)	65 ± 11	60 ± 13	0,111	
Días de hospitalización (*)	10 ± 9	14 ± 5	0,144	
Sexo				0,575
Masculino	9	53%	29	45%
Femenino	8	47%	35	55%
Antecedentes	12	71%	43	67%
SATO2 (*)	79,8 ± 8,3	84,8 ± 9,2	0,048	
Severidad				0,11
Leve	0	0%	7	11%
Moderado	2	12%	17	27%
Grave	15	88%	40	63%
Complicaciones	11	65%	16	25%
0,002				
(*) media ± desviación estándar				

satisfactoria alcanzó un valor 6,33 mientras los fallecidos presentaron una media a su ingreso de 11,73 estableciéndose una diferencia estadísticamente significativa (p= 0,014). Esta diferencia se mantuvo en el INL de control realizado en promedio a los 7 días del primero, al 33,3 % de los pacientes RT-PCR positivos, cuyo valor promedio fue de 7,35 para los pacientes que evolucionaron a la mejoría y 15,71 para los que fallecieron (p= 0,014). Este resultado es similar al de varios estudios revisados,^{18, 8, 9} y Jimeno y cols. 2020. En el de Jimeno y cols, este último, se

reporta un INL al momento de la admisión al hospital (realizado en promedio entre 5 y 8 días desde el inicio de la enfermedad) más alto en los pacientes fallecidos que en los sobrevivientes, 7 y 4,4 respectivamente, no estadísticamente significativa (p=0,65); pero el pico de incremento fue significativamente mayor en las siguientes mediciones (15,4 de los fallecidos contra 9,4 de los sobrevi-

vientes p =0,001). Por lo tanto, la elevación del INL fue significativamente más rápida en los pacientes que fallecieron que en el resto (2,5 vs 1,0 p=0,007). Un estudio de revisión sistemática y metaanálisis publicado recientemente incluyó 90 estudios, de los cuales 36 evaluaron el INL para determinar la mortalidad y 44 estudiaron la gravedad, para un total de 26098 pacientes evaluados, encontrando que los pacientes fallecidos y los pacientes críticamente enfermos presentaban un INL basal a la admisión elevado, con respecto a los sobrevivientes y pacientes no críticos: MDS =3.82; 95% IC: 2.79-4.85; I2 = 100% y MDS=1.42; 95% IC : 1.22-1.63; I2=95%, respectivamente.^{15, 16}

Es de señalar que los valores del INL obtenidos en el presente estudio, tanto para pacientes sobrevivientes como fallecidos, muestran en promedio un valor más alto con respecto a los estudios antes señalados. Probablemente esta diferencia obedece a que el INL del presente estudio, fue realizado a mayor tiempo de inicio de la enfermedad (sólo 57% de los pacientes tenían menos de 7 días de síntomas y el INL se realizó en promedio a 2,6 días del ingreso), reflejando posiblemente, un mayor y más sostenido daño endotelial que determinó este resultado.

Para los fines prácticos, estos resultados pudieran aportar una valiosa ayuda que permitiría discriminar y dirigir los esfuerzos de atención precoz a los pacientes cuyo INL predijera el desarrollo de una evolución adversa de la enfermedad, debiendo tener en cuenta que el valor absoluto pudiera estar condicionado al tiempo de enfermedad en que sea realizado el INL.

Como parte de los objetivos planteados, se intentó establecer un punto de corte para predecir mortalidad frente a mejoría, obteniendo un valor de > 8 como mejor predictor, con un área bajo la curva de 0,68 y una sensibilidad y especificidad de 65 % y 77 % respectivamente. Es probable que el mayor punto de corte del INL en 8 descrito en el presente estudio obedezca, en parte, al mayor tiempo en el que fue realizado el INL con respecto al inicio de la enfermedad como se comentó antes.

El estudio de Ping-Yang y cols.⁹ concluyó un punto de corte para gravedad basado en un $\text{INL} \geq 3,3$ y una edad mayor de 49,5 años, resaltando que si un paciente contaba con estas dos características, el 46,1 % podría transformarse en un caso severo en un tiempo promedio de 6,3 días. Estos autores establecieron el INL y la edad como factores independientes de pobre pronóstico clínico en COVID-19, estableciendo para el INL un AUC de 0,84, con una sensibilidad de 88 % y una especificidad de 63,6 %. Este autor también estableció que el 77 % de los fallecidos tenían el INL mayor a 3,3. Sarkar y cols.¹⁶ en su revisión sistemática y metaanálisis analizaron veintiún estudios con un total de 8431 pacientes que evaluaron ROC con corte óptimo de INL al ingreso (rango de 3,19-11,75) para la mortalidad con un significativo valor predictivo y un $\text{AUC} = 0,87$; IC del 95 %: 0,84-0,91; $I_2 = 83,2$ %. Reportan además, haber evaluado trece estudios con un total de 2160 pacientes con el índice de ROC y un corte óptimo de INL al ingreso (rango 2,3-10,1) para gravedad, sugiriendo un valor pronóstico significativo ($\text{AUC} = 0,82$; IC del 95%: 0,80-0,84; $I_2 = 79,7$ %).

Zhang y cols.¹² han informado que el $\text{INL} \geq 8$ junto a otros factores estudiados, como edad avanzada, nivel elevado de LDH y bilirrubina, está asociada

con aumento de la mortalidad a los 28 días (HR 9,74, IC del 95%); este punto de corte es similar al reportado en esta investigación.

No hay consenso del valor del INL con respecto al punto de corte óptimo para determinar el nivel elevado, particularmente para pacientes con COVID-19. La amplia variación implica que los valores de corte óptimos pueden variar en diferentes poblaciones como anteriormente se ha encontrado que el INL varía con la etnia, la edad, y sexo.^{31,32,33}

En el presente estudio, no se evaluó el INL como predictor de gravedad de la enfermedad, debido a que se conocía con anticipación la debilidad de registro en las historias clínicas que limitaría hacer una evaluación certera de la gravedad de los pacientes en términos de requerimientos de soporte ventilatorio, necesidad de ingreso a UTI y complicaciones.

Al estudiar otros factores predictores de mortalidad la condición de severidad grave al ingreso, como era de esperarse, resultó ser significativa. Expresada esta condición en términos de la medición de la saturación de oxígeno (pacientes fallecidos tuvieron una saturación media de 79,8 % contra 84,8 % de los que mejoraron) se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa débil ($p = 0,048$). En el estudio de Jimeno y cols.¹⁵ se reporta una pulsioximetría significativamente menor del grupo fallecido (88 % contra 95 %, $p = 0,019$) así como un tiempo menor desde el inicio de la enfermedad al ingreso hospitalario (promedio de 5, rango 3,5 a 8 días). Por otra parte, Chatterjee y cols.¹⁷ concluyeron que aquellos pacientes en los cuales la saturación inicial de oxígeno fue menos de 80 % el riesgo de mortalidad fue 4,04 (IC 95 % 2,96-5,51), entre 80-84 % fue de 2,34 (IC 95 % 1,46- 3,76) y en aquellos con un rango de 85 % a 88 % fue 1,92 (IC 95 % 1,31-2,81); lo que se correlaciona con los resultados de la investigación en la que se obtuvo una mortalidad de 20 %.

Otro factor predictor de severidad fue la incidencia de complicaciones estimadas en 65 % en los pacientes fallecidos ($p = 0,002$). En otra investigación, se analizaron varios factores pronósticos de

UTILIDAD DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO- LINFOCITO PARA EL DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DE NEUMONÍAS SARS-COV-2

enfermedad grave y se incluyeron 26 variables por el método de regresión LASSO COX, los resultados mostraron que la edad, INL e hipertensión arterial obtenida de la cohorte de 61 casos, fueron factores predictivos.⁸

El presente estudio no analizó por separado los antecedentes como predictores de pronóstico adverso, debido a la poca confiabilidad de la información registrada en las historias clínicas; sin embargo para los pacientes que fallecieron se reportó un mayor porcentaje de pacientes con antecedentes registrados sin una diferencia estadísticamente significativa (71 % contra 67 % del grupo con mejoría).

Conclusiones

1. En el grupo RT-PCR positivo predominó el sexo femenino a diferencia de lo reportado para esta enfermedad a nivel mundial, probablemente se deba al muestreo no probabilístico empleado.
2. El INL no mostró diferencia estadísticamente significativa, entre el grupo RT-PCR positivo y el negativo, por lo cual pareciera no ser de utilidad para diferenciar neumonía por SARS-CoV-2 de otras patologías respiratorias.
3. El tiempo prolongado desde la toma del INL con respecto al inicio de la enfermedad, podría explicar los mayores valores de INL promedio reportados en este estudio, a diferencia de los valores reportados en otros estudios con INL tomados más precozmente y probablemente reflejen un mayor grado de inflamación sistémica.
4. El INL de ingreso de los pacientes RT-PCR positivos con evolución satisfactoria, tuvo una media de 6,33 mientras los fallecidos presentaron una media de 11,73, estableciéndose una diferencia estadísticamente significativa con una $p= 0,027$, demostrando así su utilidad pronóstica como biomarcador de mortalidad.
5. El INL de control realizado a los 7 días del primero, solo a 30 % de los pacientes, mostró un valor absoluto más elevado tanto para los pacientes fallecidos como para los que mejoraron, sugiriendo esto que a mayor tiempo de evolución de la enfermedad mayores niveles de este biomarcador.
6. Se estableció un punto de corte del INL de 8, con un área bajo la curva de 0,68, con una sensibilidad de 65 % y una especificidad de 77 % como mejor predictor de la condición de muerte o mejoría.
7. Las condiciones de edad, días de hospitalización, sexo y número de antecedentes registrados no mostraron ser determinantes de pronóstico adverso por su significancia estadística, teniendo todos una p mayor a 0,05.
8. La condición de severidad al ingreso mostró ser un factor predictor de mortalidad, evidenciando una saturación media de $79,8 \pm 8,3$ % en pacientes fallecidos, frente a $84,8 \pm 9,2$ % en los que evolucionaron a la mejoría, con una diferencia estadísticamente significativa débil ($p= 0,048$).
9. La prevalencia de mayores complicaciones (65 %) en los pacientes fallecidos frente al 25% ocurrido en los pacientes que mejoraron, reveló diferencia estadísticamente débil, aumentando la mortalidad de este grupo.

Recomendaciones

1. Utilizar el INL para realizar el abordaje del paciente en el triaje respiratorio, no para diferenciar la neumonía por SARS-CoV-2 de otras patologías, pero sí como biomarcador predictor de la gravedad y la mortalidad. De este modo lograr establecer de forma anticipada la probabilidad de progresión adversa de estos pacientes.
2. Considerar junto al INL de ingreso, la saturación de oxígeno menor a 80 %, como un factor determinante de la evolución adversa hacia la muerte, estableciendo que pudieran ser dos herramientas pronósticas, sencillas y accesibles que en conjunto permitirían de entrada clasificar la gravedad y pronóstico adverso y así dirigir los recursos para el buen manejo clínico del paciente.
3. A pesar que no lo define el presente estudio, tener en cuenta el tiempo de evolución de la enfermedad para considerar el valor absoluto del INL, pues con los escasos controles realizados apenas a 1/3 de los pacientes pudo evidenciarse un valor promedio más

alto en la muestra control para ambas condiciones evaluadas: muerte y mejoría.

- Realizar estudios dirigidos a evaluar el comportamiento evolutivo del INL en varios momentos de la enfermedad, que permitan definir si el valor de corte de 8 encontrado en este estudio, es sólo el reflejo de una enfermedad más avanzada, ya que los menores valores de corte reportados en otros estudios internacionales, cuya mayoría no reportan el tiempo de evolución de la enfermedad, podrían explicar esta diferencia.

Referencias

- Organización Mundial de la Salud. COVID-19: cronología de actuación de la OMS. OMS [en línea] 2020 Abr. [acceso 15 de Feb. 2021]. Disponible en : <https://www.who.int/es/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19>
- Nalbant A, Kaya T, Varim C, Yaylaci S, Tamir A, Cinemre H. Can the neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) have a role in the diagnosis of coronavirus 2019 disease (COVID-19)? *Rev. Assoc. Med. Bras.* [en línea] 2020 Jun [acceso el 15 de Febr. 2021]; 66(6):[746-751]. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.6.746>
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan R, Liu Y, Liu Z et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* [en línea] 2020 Mar. [acceso el 15 de Feb. 2021]; 395:[1054-62]. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- Zheng Y, Xu H, Yang M, Zeng Y, Chen H, Liu R, et al. Epidemiological characteristics and clinical features of 32 critical and 67 noncritical cases of COVID-19 in Chengdu. *J. Clin. Virol* [en línea] 2020 Jun. [acceso 17 de Feb. 2021]; 127. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104366>
- Buitrón Y. Índice neutrófilo/linfocito asociada a la apendicitis aguda complicada en los pacientes del servicio de cirugía del Hospital de Baja Complejidad De Vitarte. [Tesis de Médico Cirujano] Lima: Universidad Ricardo Palma, Facultad de Medicina Humana; 2016. Disponible en: <https://library.co/document/y6erjw5z-indice-neutr-filo-linfocito-apendicitis-complicada-pacientes-hospital-complejidad.html>
- Martínez D, Beltrán A, Beloqui O, Huerta A. Índice neutrófilo/linfocito como marcador inflamatorio y de daño vascular subclínico en sujetos asintomáticos. *Rev Esp Cardiol.* [en línea] 2016 Ago. [acceso el 10 de May. 2021] 36(4) [397-403]. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2015.10.018>
- Zamora L, Lozano, Benítez D, López I, Mendoza E, Rubio A, et al. El índice neutrófilo/linfocito como predictor de morbilidad y mortalidad en neumonía por influenza. *Med. interna Méx.* [en línea] 2019 May. [acceso el 10 de May. 2021]; 35(3): [349-35]. Disponible en: <https://doi.org/10.24245/mim.v35i3.2306>
- Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J. Transl. Med.* [en línea] 2020 May. [acceso el 21 de Feb. 2021]; 18(206). Disponible en : <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02374-0>
- Yang A, Liu J, Tao J, Li H. Diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int. Immunopharmacol.* [en línea] 2020 Jul. [acceso el 25 de Feb. 2021]; 84 [106504]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106504>
- Wang S, Fu L, Huang K, Han J, Zhang R, Zhenming F. Neutrophil-to-lymphocyte ratio on admission is an independent risk factor for the severity and mortality in patients with coronavirus disease 2019. *J. Infect.* [en línea] 2021 Feb. [acceso el 21 de Feb. 2021]; 82(2): [e16-e18]. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.09.022>
- Shang W, Dong J, Ren Y, Tian M, Hu J, Li Y. The value of clinical parameters in predicting the severity of COVID-19. *J. Med. Virol.* [en línea] 2020 Oct. [acceso el 26 de Feb. 2021]; 92(10): [2188-2192]. Disponible en: doi: 10.1002/jmv.26031
- Zhang S, Guo M, Duan L, Wu F, Hu G, Wang Z, et al. Development and validation of a risk factor-based system to predict short-term survival in adult hospitalized patients with COVID-19: a multicenter, retrospective, cohort study. *Crit Care* [en línea] 2020 Jul. [acceso el 30 de Oct. 2021]; 24(438). Disponible en: DOI:10.1186/s12872-019-1110-7
- Terpos E, Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis T, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am. J. Hematol.* [en línea] 2020 Abr. [acceso el 26 de Feb. 2021]; 95(7):[834-847]. Disponible en : <https://doi.org/10.1002/ajh.25829>
- López A, Madurga R, Castellano JM, Ruiz de Aguiar S, Velázquez S, Bucar M, et al. Hemogram as marker of in-hospital mortality in COVID-19. *J. Investig. Med.* [en línea] 2021 Abr. [acceso el 24 de Abr. 2021]; 69(5): [962-969]. Disponible en: doi:10.1136/jim-2021-001810
- Jimeno S, Ventura P, Castellano J, García S, Miranda M, Touza P, et al. Prognostic implications of neutrophil-lymphocyte ratio in COVID-19. *Eur. J. Clin. Invest.* [en línea] 2020 Jun. [acceso el 30 de Oct. 2021]; 51: e13404. Disponible en <https://doi.org/10.1111/eci.13404>
- Sarkar S, Khanna P, Khant A. The Impact of Neutrophil-Lymphocyte Count Ratio in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Intensive Care Med* [en línea] 2021 Ago. [acceso el 1 de Nov. 2021]. Disponible en : DOI: 10.1177/08850666211045626
- Chatterjee N, Jensen P, Harris A, Nguyen D, Cheng R, Savla J, et al. Admission respiratory status predicts mortality in COVID-19. *Influenza Other Respir. Viruses* [en línea] 2021 Sep. [acceso el 28 de Oct. 2021]; 15(5):569- 572. Disponible en: DOI: 10.1111/irv.12869.
- Basbus L, Lapidus M, Martingano I, Puga M, Pollán J. Índice neutrófilo-linfocito como factor pronostico de COVID-19. *Medicina (B Aires)* [en línea] 2020 Abr. [acceso el 26 de Feb. 2021]; 80 (3): [31-36]. Disponible en: <https://www.medicinabuenosaires.com/revistas/vol80-20/s3/31.pdf>
- Mayora S, Zabaleta M, Martínez W, Toro F, De Sanctis J, García A. Subpoblaciones linfocitarias de pacientes venezolanos infectados con SARS-CoV-2. *Gac. Méd. Caracas* [en línea] 2020 Nov. [acceso 25 de Mar. 2021]; 128(1): [S74-S78]. Disponible en: DOI: 10.47307/GMC.2020.128.s1.8
- Vallejo C, Londoño H, Vargas D, Solano A, Tavera K, Maya L. Relación neutrófilos-linfocitos en bacteriemia en pacientes adultos que ingresan al Servicio de Urgencias. *Repert. De Medicina y Cirugía* [en línea] 2017 Jul.-Sep. [acceso el 10 de Mar. 2021]; 26(3): [138-143]. Disponible en: DOI: 10.1016/j.reper.2017.08.003.
- Gandhi R, Lynch J, Del Rio C. Mild or moderate COVID-19. *N Engl J Med* [en línea] 2020 Oct. [acceso el 10 de Mar. 2021]; 383: [1757-66]. Disponible en: DOI: 10.1056/NEJMcp2009249
- Asab B, Camacho M, Taioli E. Average Values and Racial Differences of Neutrophil Lymphocyte Ratio among a Nationally Representative Sample of United States Subjects. *PLoS One* [en línea] 2014 Nov. [acceso el 1 de Nov. 2021]; 9(11): e112361. Disponible en: doi:10.1371/journal.pone.0112361
- Wu L, Zou S, Wang C, Tan X, Yu M. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to- lymphocyte ratio in Chinese Han population from Chaoshan region in South China. *BMC Cardiovasc Disord* [en línea] 2019 May. [acceso el 1 de Nov. 2021]; 19(1):125. Disponible

UTILIDAD DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO- LINFOCITO PARA EL DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DE NEUMONÍAS SARS-COV-2

en : doi: 10.1186/s12872-019-1110-7

24. Jeong L, Na K, Se Hee N, Young Y, Cheung S. Reference values of neutrophil- lymphocyte ratio, lymphocyte-monocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, and mean platelet volume in healthy adults in South Korea. *Medicine (Baltimore)* [en línea] 2018 [acceso el 1 de Nov. 2021] ; 97:26(e11138). Disponible en : doi: 10.1097/MD.00000000000011138