

VALOR DE LA RELACIÓN NEUTRÓFILO/LINFOCITO Y DE PLAQUETAS/LINFOCITOS EN PACIENTES CON COVID-19

Autores: Naivy Sánchez Vera¹, Danay Saavedra Hernández², Carlos Hidalgo Mesa³

1. Especialidad Laboratorio Clínico, Hospital Manuel Fajardo Rivero, Santa Clara Ciudad, Cuba
2. Doctor en Ciencias, Centro de Inmunología Molecular, La Habana, Cuba
3. Especialidad Medicina Interna, Hospital Manuel Fajardo Rivero, Santa Clara Ciudad, Cuba

RESUMEN

Introducción: Conocer las alteraciones en los exámenes de rutina de laboratorio clínico serían de utilidad en el diagnóstico y el progreso de la COVID-19.

Objetivo: Describir la relación neutrófilo/linfocito y de plaquetas/linfocitos en los pacientes diagnosticados con COVID-19.

Métodos: Se efectuó un estudio descriptivo en 82 pacientes mayores de 18 años hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Manuel Fajardo Rivero de Villa Clara durante los meses de marzo y abril del 2020. Las variables analizadas fueron edad, sexo, comorbilidad, reporte del caso, estado al egreso y la relación neutrófilo/linfocito y de plaquetas/linfocitos.

Resultados: La edad promedio fue de $55,61 \pm 22,04$ en su mayoría del sexo femenino (57,3 %) e hipertensos (41,5 %). El 18,3 % son reportados de grave y el 14,6 % falleció. La edad avanzada y la comorbilidad influyen significativamente en el reporte de gravedad. La relación neutrófilo/linfocito y de plaquetas/linfocitos son indicadores adecuados para alertar sobre el agravamiento del paciente y la posibilidad de fallecer.

Conclusiones: En la COVID-19 **son** significativas las alteraciones en la mayoría de los parámetros de laboratorio.

Palabras claves: parámetros de laboratorio; COVID-19; SARS-CoV-2; biomarcadores.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, el mundo está abrumado por una pandemia causada por un nuevo coronavirus que surgió en Wuhan, Hubei, China a finales de diciembre de 2019, nombrado SARS-CoV-2. ⁽¹⁾ En poco tiempo lo que consistía en un brote epidémico localizado se extendió con rapidez a 208 países con un porcentaje importante de casos que se presentan como graves o críticos y una tasa de letalidad bruta que supera el 3 %.⁽²⁾

La enfermedad producida por este virus se nombra COVID-19 y está considerada como el mayor desafío sanitario ocurrido en el mundo desde la conocida como gripe española en 1918. ⁽³⁾ Llega a nuestros días con una historia corta que impresiona por la facilidad y la rapidísima velocidad de propagación, por la alta tasa de contagio del virus, la cual se eleva aún a partir de personas asintomáticas. Todos los seres humanos son potencialmente susceptibles, provoca una proporción significativa de casos graves y muertes, especialmente en determinados grupos de riesgo. Los ancianos, sobre todo con comorbilidades, tienen un mayor riesgo de muerte. Además, pueden presentarse complicaciones potencialmente letales tales como miocarditis fulminante y coagulación intravascular diseminada.

Aunque está bien documentado que las principales manifestaciones son características de una infección del tracto respiratorio, los datos emergentes indican que debe considerarse como una enfermedad sistémica que involucra múltiples sistemas, incluyendo el cardiovascular, respiratorio, gastrointestinal, neurológico, hematopoyético e inmunológico.⁽⁴⁾

Las evidencias de alteraciones en las pruebas de laboratorio de rutina son muy inespecíficas, pero existen numerosos estudios que muestran que algunos parámetros hematológicos y hemoquímicos estuvieron claramente alterados en estos pacientes y que permitieron evaluar la severidad de la enfermedad, el pronóstico y dar seguimiento a los tratamientos.^(2,5)

La identificación de nuevas pruebas de laboratorio capaces de discriminar entre los casos graves y los que no, así como los pacientes con alto o bajo grado de mortalidad, permitirá una mejor estratificación del riesgo y una asignación adecuada de los recursos. También la mortalidad de los pacientes con COVID-19 grave podría reducirse significativamente con la observación temprana de las alteraciones de los complementarios y el actuar oportunamente. La utilización de biomarcadores o pruebas tempranas que ayuden al diagnóstico y alerten sobre el progreso de la enfermedad sería de mucha utilidad.

Ante esta problemática el presente estudio se propone como **objetivo** describir la relación neutrófilo/linfocito y de plaquetas/linfocitos en los pacientes diagnosticados con la COVID-19.

MÉTODO

Se efectuó un estudio descriptivo sobre los parámetros de laboratorio en pacientes ingresados en el Hospital Manuel Fajardo Rivero de Villa Clara diagnosticados con COVID-19 durante los meses de marzo y abril del 2020.

Se seleccionaron 82 pacientes mayores de 18 años que tuvieran completos los analitos de interés en los primeros siete días de evolución de la enfermedad. La obtención de las muestras de sangre fue realizada con las debidas condiciones de bioseguridad y se realizó el procesamiento analítico cumpliéndose los requisitos normados para estos procedimientos pertenecientes a la fase preanalítica en el laboratorio clínico. Se determinaron los indicadores de la respuesta inflamatoria sistémica que se investigan ampliamente como predictores útiles para el pronóstico de los pacientes como son la relación neutrófilo/linfocito (LNR) y la relación de plaquetas/linfocitos (PLR).

Se estudiaron variables demográficas y clínicas obtenidas en la revisión de las historias clínicas como la edad, el sexo, comorbilidades, reporte del caso y el estado al egreso (vivo o fallecido).

El procesamiento estadístico se realizó mediante el paquete SPSS 20.0 para Windows de forma automatizada según el tipo de variable, hallándose medias, desviaciones estándar y cálculos porcentuales. El grado de relación entre las variables cualitativas se determinó mediante el estadístico Chi-cuadrado y su nivel de significación. **Si $p < 0,05$** se consideró estadísticamente significativa.

La recopilación de los datos fue anónima para respetar el principio de confidencialidad y la información recogida solo se empleó con fines científicos declarados para dicha observación.

RESULTADOS

En la tabla 1 se muestra la caracterización demográfica y clínica de ellos según el reporte del caso en el momento de la extracción en graves y no graves. La edad promedio fue de $55,61 \pm 22,04$ años en su mayoría del sexo femenino (57,3 %), con un predominio de los pacientes hipertensos con 41,5 % en relación a otras comorbilidades.

Se observó que 15 (18,3 %) de los pacientes en el momento de la investigación estaban reportados de grave con una edad promedio $72,67 \pm 18,15$ años y las comorbilidades más frecuentes fueron la hipertensión arterial (73,3 %), la diabetes mellitus (40 %) y la cardiopatía isquémica (33,3 %) existe una relación estadísticamente significativa entre los casos graves con la edad avanzada y la presencia de comorbilidades.

El 85,4 % de los pacientes egresaron vivos del hospital y el 14,6 % falleció. Es de destacar que un poco menos de la mitad de los graves (46,7 %) murieron en el transcurso de su enfermedad y un 7,5 % de los pacientes no graves también fallecieron. Las variables estado al egreso en relación con el reporte de caso mostraron diferencias significativas estadísticamente. Excepto el sexo en el resto de las variables se encontraron estadísticamente diferencias significativas. ($p < 0,05$)

Tabla 1. Características demográficas y clínicas en los pacientes con COVID-19 según el reporte de caso en el momento de la extracción

Variables	Total n= 82	Reporte de caso		sig.
		No graves n=67	Graves nº=15	
Edad, años (M/DS)	55,61±22,04	51,79±21,06	72,67±18,15	p=0,001
Sexo				
Masculino (nº/%)	35/42,7	29/43,3	6/40,0	p=0,816
Femenino (nº/%)	47/57,3	38/56,7	9/60,0	
Comorbilidad				
Hipertensión arterial (nº/%)	35/41,5	24/35,8	11/73,3	p=0,008
Diabetes mellitus (nº/%)	11/13,4	5/7,5	6/40,0	p=0,012
Cardiopatía isquémica (nº/%)	11/13,4%	6/9,0	5/33,3	p=0,001
Estado al egreso				
Vivo (nº/%)	70/85,4%	62/92,5	8/53,3	p=0,000
Fallecido (nº/%)	12/14,6%	5/7,5	7/46,7	

En la tabla 2 se muestran los valores medios obtenidos para cada parámetro analítico ajustados por el reporte de caso y el valor medio general de los pacientes estudiados.

En los valores medios de los parámetros del laboratorio analizados se observó que de manera general del conteo de linfocitos se mostró inferior a los límites de referencia reportados por el método utilizado.

El conteo global de leucocitos fue más alto en los casos reportados de graves con una mayor desviación estándar que resultó significativo estadísticamente. Sin embargo, cuando se analizó el diferencial, es decir, el conteo absoluto de neutrófilos y de linfocitos se encontró que las diferencias fueron muy significativas para ambos parámetros en relación con el reporte de casos, pues como se observa la neutrofilia ($9,07 \pm 4,95$) y la linfopenia ($0,90 \pm 0,69$) caracterizaron a los pacientes graves. Las plaquetas por su parte no mostraron diferencias significativas estadísticamente.

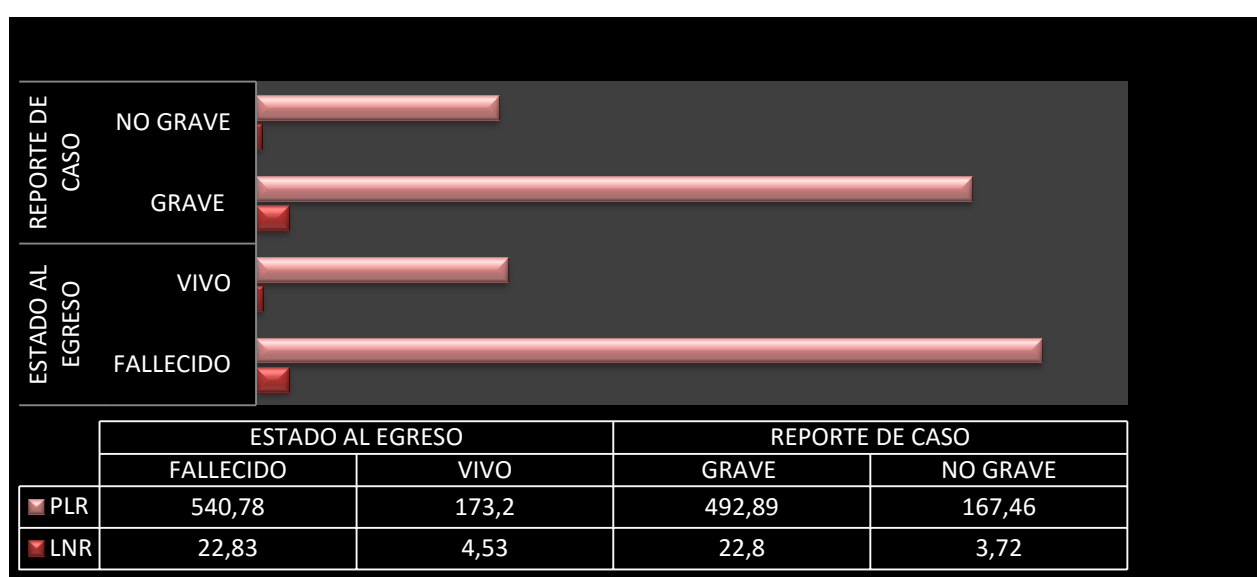


Figura 1. Relación neutrófilo/linfocito (LNR) y relación de plaquetas/linfocitos (PLR) según reporte de caso y el estado al egreso

Con la intención de representar las medias de los valores de la relación neutrófilo/linfocito (LNR) y la relación de plaquetas/linfocitos (PLR) en relación con la gravedad de enfermo y el estado al egreso se confeccionó el gráfico 1 el cual mostró que el LNR en esta enfermedad es alto según los valores que se siguen en la bibliografía revisada, mostrando relación significativa estadísticamente para ambas variables contrastadas. Igual ocurrió con el índice plaquetas/linfocitos.

DISCUSIÓN

Sin duda alguna los exámenes de rutina de laboratorio clínico han revelado alteraciones en los pacientes con COVID-19. La utilización de biomarcadores o pruebas tempranas que ayuden al diagnóstico y alerten sobre el progreso de la enfermedad sería de gran utilidad.

Del total de pacientes estudiados solo 15 (18,3 %) alcanzaron la condición de grave y 12 (14,6 %) fallecieron por complicaciones propias de la enfermedad muy parecido a lo presentado por *Liu* y otros ⁽⁶⁾ en su estudio, pues el 12,8 % de sus pacientes también murieron.

Para *Yang* y otros⁽⁷⁾ la media de edad de los pacientes graves es de 57.9 ± 11.8 y así también para *Acosta* y otros⁽⁸⁾ la edad promedio fue de 53,5 años muy por debajo de la que se presenta en estos resultados. A criterio del autor el hecho de que en esta investigación fuera más frecuente la gravedad en pacientes con una edad media de $72,67 \pm 18,15$ años se debió a la implementación de protocolos adecuados de tratamiento, así como una pesquisa activa que logró diagnosticar precozmente la enfermedad desde los casos asintomáticos. ^(7,8)

En correspondencia con otras revisiones es evidente la comorbilidad como factor agravante observando una evolución tórpida en aquellos enfermos en los que se asoció la presencia de enfermedades crónicas. Las más frecuentes fueron la hipertensión arterial y la diabetes mellitus. ^(9,10,11)

Terpos y otros⁽⁵⁾ lograron resumir hallazgos lógicos y complicaciones de COVID-19 expuestas por varios autores, donde encontraron que la linfopenia se puede considerar como un hallazgo cardinal de laboratorio en la mayoría de los pacientes y en esta investigación se demostró que la media general del conteo global de linfocitos estuvo en $1,43 \pm 0,73 \times 10^9 / L$ por debajo del límite inferior de los estimados como valores normales acentuándose su disminución en los casos complicados.

Durante el curso de la enfermedad la evaluación longitudinal de la dinámica del recuento de linfocitos y los índices inflamatorios, incluida la LDH, la PCR y la IL-6, puede ayudar a identificar los casos con un posible resultado desalentador, una pronta intervención ayuda a mejorar los resultados según *Terpos* y otros⁽⁵⁾.

Estudios recientes evidenciaron que las complicaciones respiratorias por la infección por SARS-CoV-2 se presentaban debido a la elevada concentración sanguínea de citoquinas pro inflamatorias. Este fenómeno, que ha sido reportado con mayor frecuencia en pacientes graves y críticos, ha sido denominado como síndrome de liberación de citoquinas. Esto a su vez genera un proceso inflamatorio mantenido a nivel del parénquima pulmonar, el cual, junto con el trastorno de la coagulación local, es responsable del compromiso respiratorio. ⁽¹²⁾

Dichos mecanismos no han podido ser descritos del todo, sin embargo, de las revisiones realizadas se puede concluir, en primer lugar, que la tormenta de citoquinas y la activación exagerada de macrófagos constituyen parte importante en el desarrollo de las trombosis. De ahí una explicación posible

de por qué el dímero D se encuentra elevado en la mayoría de los casos, como ocurrió en los pacientes investigados.^(9,12)

También se vio alterada la hemoglobina, el conteo global de linfocitos, la eritrosedimentación, la creatinina.

Los cambios dinámicos de plaquetas dentro los primeros 7 días después de la admisión se correlacionaron negativamente con el pronóstico según *Liu* y otros⁽¹³⁾ en su investigación; pero, en los pacientes del estudio no se mostró diferencias significativas cuando se asociaron el conteo de plaquetas y la condición de gravedad. Sin embargo, al hallar la relación plaquetas/linfocitos (PLR) se vio significación estadística al contrastarlo con el reporte de casos y el estado al egreso, con cifras medias muy elevadas de 540,78 y 492,89 en los pacientes que fallecieron y en los graves respectivamente.⁽⁶⁾

Tanto la proporción de neutrófilos/linfocitos (LNR) y la proporción de plaquetas/linfocitos (PLR) mostraron valor pronóstico para determinar los casos graves. Según otro estudio de *Liu* y otros⁽¹³⁾ observaron que una $RLN < 3,13$ era indicador de bajo riesgo y $\geq 3,13$ era un indicador de alto riesgo. Asimismo, enunció que la aplicación temprana de LNR combinada con la edad ($< o > 50$ años) es beneficiosa para el manejo de clasificación de pacientes y ayuda a aliviar la escasez de recursos médicos y materiales de cuidado crítico. Esto sería muy útil para este estudio posteriores incluso para actuar oportunamente y evitar las complicaciones en estos pacientes. Muy superior a ese valor se encontró en los pacientes de Villa Clara con valores medios de LNR de 22,8 e igual cifra en los pacientes que tuvieron una evolución fatal.

Yang y otros⁽⁷⁾ el LNR en los pacientes de su estudio reportados de grave fue de 20.7 ± 24.1 y el PLR de 436.5 ± 329.2 , lo que demostró una vez más la importancia de tener en cuenta en la valoración médica del paciente estos dos indicadores considerándose como herramientas prácticas para evaluar el pronóstico y evaluar la gravedad de los síntomas clínicos en pacientes con COVID-19.⁽⁷⁾

Basbus y otros,⁽¹⁴⁾ valoraron el índice neutrófilo-linfocito como factor pronóstico de COVID-19, demostraron también que el rol del LNR como predictor de gravedad, radica en el aumento de la probabilidad post test de presentar un curso grave de COVID-19 con un $INL \geq 3$.

Actualmente no existe ningún biomarcador que sea lo suficientemente sensible ni específico para establecer un diagnóstico de COVID-19, o para predecir pragmáticamente su curso clínico. Pero a medida que se disponga de más datos y se informen de más estudios permitirá que surjan parámetros de laboratorio que ayuden a discernir entre los casos graves y los no graves, incluso entre los pacientes que tienen más posibilidades de

morir por un alto grado de riesgo. Las bondades del laboratorio clínico representan un apoyo primordial para el área médica por eso numerosos investigadores como los mencionados han observado que los exámenes rutinarios han revelado una serie de anomalías en los pacientes con COVID-19 y el presente trabajo lo demuestra con su descripción.

Para seguir combatiendo la pandemia de COVID-19 aún queda mucho camino por recorrer, la situación epidemiológica es cambiante y por ello las medidas adoptadas en relación con el diagnóstico también deberán ser dinámicas. Planificar los análisis de laboratorio y explotar al máximo la capacidad diagnóstica, actuando con rapidez frente a situaciones emergentes en el contexto de la pandemia, parece un camino correcto a seguir trabajando.⁽¹⁵⁾

Los pacientes diagnosticados con COVID-19 que fueron estudiados se caracterizaron por presentar una edad media de 55,61 años en su mayoría del sexo femenino, con hipertensión arterial como la comorbilidad más frecuente. Predominaron los que egresaron del hospital vivo y los reportados de no graves. Se observó que la proporción de plaquetas/linfocitos (PLR) mostraron valores medios altos con relación al indicador de alto riesgo referenciado sobre todo en los pacientes graves y en los que fallecieron.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Palacios Cruz M, Santos E, Velázquez Cervantes MA, León Juárez M. COVID-19, una emergencia de salud pública mundial. Rev Clín Esp. 2020 [acceso: 29/09/2020]; 20;221(1):55–61. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102523/>
2. Ferrari D, Motta A, Strollo M, Banfi G, Locatelli M. Routine blood tests as a potential diagnostic tool for COVID-19. Clin Chem Lab Med. 2020 [acceso: 04/06/2020]; 58(7):1095-1099. Disponible en: [https://www.degruyter.com/configurable/contentpage/journals\\$002fclm\\$002f58\\$002f7\\$002farticle-p1095.xml](https://www.degruyter.com/configurable/contentpage/journals$002fclm$002f58$002f7$002farticle-p1095.xml)
3. Esquivel Sosa L, Martínez-Fortún Amador M, Águila Carbelo M. Pandemias de 1918 y 2020, similitudes y diferencias. Apuntes del Dr. José Andrés Martínez-Fortún. Acta Médica del Centro. 2020 [acceso: 30/09/2020];14(3):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/1309>
4. Espinosa Brito A. COVID-19: rápida revisión general. Anales de la Academia de Ciencias de Cuba. 2020 [acceso: 24/06/2020]; 10(2): [aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/828>
5. Terpos E, Ntanasios-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastitis E, Sergentanis

- T, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol*. 2020 [acceso: 24/06/2020]; 95(7):1-14. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajh.25829>
6. Liu Y, Sun W, Guo Y, Chen L, Zhang L, Zhao S, et. al. Association between platelet parameters and mortality in coronavirus disease 2019: Retrospective cohort study. *Platelets*. 2020 [acceso: 24/06/2020];31(4): 490-496. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/09537104.2020.1754383>
 7. Yang A, Liu J, Tao W, Lib H. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol*. 2020 [acceso: 8/11/2020]; 88(106504): [aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7152924/>
 8. Acosta G, Escobar G, Bernaola G, Alfaro J, Taype W, Marcos C, et al. Description of patients with severe covid-19 treated in a national referral hospital in Peru. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2020 [acceso: 8/11/2020]; 37(2): 253-8. Disponible en: <https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/5437/3713>
 9. Solís Cartas U, Martínez Larrarte JP. Opciones terapéuticas al síndrome de liberación de citocinas en pacientes con la COVID-19. *Rev Cubana Med Milit*. 2020 [acceso: 29/09/2020]; 49(3): e0200783. Disponible en: <https://www.revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/783>
 10. Ferrari D, Cabitza F, Carobene A, Locatelli M. Routine blood tests as an active surveillance to monitor COVID-19 prevalence. A retrospective study. *Acta Bio Med*. 2020 [acceso: 9/11/2020]; 91(3): e2020009. Disponible en: <https://www.mattioli1885journals.com/index.php/actabiomedica/article/view/10218>
 11. Pérez Fernández GA. ¿Es la comorbilidad cardiovascular la causante de la elevación de la proteína C reactiva en pacientes positivos a la COVID-19? *Acta Médica del Centro*. 2020 [30/09/2020];14(3): [aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/1294>
 12. Parra Izquierdo V, Florez Sarmiento C, Romero Sanchez MC. Inducción de "tormenta de citocinas" en pacientes infectados con SARS- CoV-2 y desarrollo de COVID-19. ¿Tiene el tracto gastrointestinal alguna relación en la gravedad? *Rev Colomb Gastroenterol*. 2020 [acceso: 29/09/2020];35(1):21-9. Disponible en: <https://doi.org/1022516/25007440.539>
 13. Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Severe Illness Patients with 2019 Novel

Coronavirus in the Early Stage. J Transl Med. 2020[acceso: 29/09/2020];18 (206) :2-12 Disponible en: <https://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC7237880&blobtype=pdf>

14. Basbus L, Lapidus MI, Martingano I, Puga MC, Pollán J. Índice neutrófilo-linfocito como factor pronóstico de COVID-19. Medicina 2020[acceso: 29/10/2020];80(III): 1-6 Disponible en: https://www.medicinabuenosaires.com/indices-de-2020/volumen-80-ano-2020-s-3-indice/indice_covid/
15. Ballesté R. El laboratorio en el diagnóstico de COVID-19 en Uruguay: resultados y desafíos. Rev. Méd. Urug. 2020 [acceso: 29/09/2020]; 36(3): 1-8. Disponible en: https://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902020000300001&lng=es