

VARIABLES HEMATOLÓGICAS Y CLÍNICAS ASOCIADAS A LA LETALIDAD POR LA COVID-19 SEVERO EN PACIENTES EN EL HOSPITAL DEL NORTE DE PERÚ

Hematological and Clinical Variables Associated with Lethality Due to Severe COVID-19 in Patients at Hospital Del Norte in Peru

Stalin Tello Vera^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-3687-8072>

Claudia Nelly Orozco González¹ <https://orcid.org/0000-0002-8885-5198>

Marco Arbulú Ballesteros² <https://orcid.org/0000-0001-7940-7580>

¹Universidad Contemporánea de las Américas. Michoacan, México.

²Universidad San Martín de Porres, Chiclayo, Perú.

* Autor para la correspondencia: stalintellovera2018@gmail.com

RESUMEN

Introducción: Los parámetros del hemograma pueden ayudar a los médicos a identificar pacientes con mal pronóstico y tomar decisiones en una etapa temprana para determinar aquellos que requieran de cuidados intensivos.

Objetivo: Evaluar las variables hematológicas y clínicas asociadas a la letalidad por la COVID-19 severo, durante la primera ola de infección en una población de pacientes en Chiclayo, Perú.

Métodos: Se realizó un estudio transversal analítico retrospectivo para evaluar las variables hematológicas y clínicas asociadas a letalidad por la COVID-19 en 192 pacientes mediante regresión logística binaria.

Resultados: La saturación de oxígeno, el ancho de distribución plaquetaria y el plaquetocrito presentaron una asociación a la letalidad. El índice entre neutrófilos y linfocitos tuvo una asociación estadística con la letalidad, pero clínicamente irrelevante.

Conclusiones: Se evaluaron las variables hematológicas y clínicas, los índices plaquetarios se asociaron a la letalidad por la COVID-19 severo y junto a la saturación de oxígeno podrían ayudar a predecir su pronóstico.

Palabras clave: infecciones por coronavirus; mortalidad; plaquetas; hipoxia.

ABSTRACT

Introduction: CBC parameters can help doctors identify patients with poor prognosis and make decisions at an early stage to determine those who require intensive care.

Objective: To evaluate the hematological and clinical variables associated with lethality due to severe COVID-19, during the first wave of infection in a patient population in Chiclayo, Peru.

Methods: A retrospective analytical cross-sectional study was carried out to evaluate the hematological and clinical variables associated with lethality due to COVID-19 in 192 patients using binary logistic regression.

Results: Oxygen saturation, platelet distribution width and plateletcrit were associated with lethality. The ratio between neutrophils and lymphocytes had statistical association with lethality, but was clinically irrelevant.

Conclusions: Hematological and clinical variables were evaluated. Platelet indices were associated with fatality from severe COVID-19. These platelet indices, together with oxygen saturation, could help predict the prognosis of this disease.

Keywords: coronavirus infections; mortality; platelets; hypoxia.

Recibido: 11/06/2024

Aceptado: 07/08/2024

Introducción

El coronavirus detectado en la provincia de Wuhan en China en el mes de diciembre de 2019 (COVID-19) es un virus ARN monocatenario, que comparte el 80 % de su secuencia genética con el SARS-CoV-1 humano y el 96,2 % con el coronavirus de murciélago RaTG13. La envoltura del virus está recubierta por la glicoproteína *spike* que consta de las subunidades S1 y S2.⁽¹⁾ Este genera un cuadro clínico que varía desde lo asintomático hasta el síndrome de distrés respiratorio agudo que requiere de cuidados intensivos. El 6 de marzo de 2020 se detectó el primer caso de la COVID-19 en el Perú,⁽²⁾ después del 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la condición de pandemia por la COVID-19,⁽³⁾ esta pandemia motivó la necesidad de implementar pruebas de laboratorio con valor diagnóstico y pronóstico, siendo la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR), la que cumplió la primera finalidad, mientras que, el pronóstico requirió de una serie de pruebas para evaluar la respuesta inflamatoria de los pacientes como la interleucina 6 (IL6), interleucina 8 (IL8), factor de necrosis tumoral α (FNT α) e interleucina 10 (IL10),^(4,5) pruebas de bioquímica general como transaminasa oxalacética (TGO), alanina aminotransferasa (TGP), PCR, lactatodeshidrogenasa (LDH), entre otras; por otra parte, fue necesario descartar la infección bacteriana agregada, por lo que se utilizó la procalcitonina, pruebas de la hemostasia como tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA), fibrinógeno y dímero D (DD).

Finalmente, las pruebas hematológicas como el hemograma de 5 estirpes, asequible por su bajo costo y por la facilidad de automatización, cuyo valor diagnóstico y pronóstico resultan atractivos.^(6,7,8) Varios índices se han asociado con la severidad de la COVID-19 como el índice entre neutrófilos y linfocitos (NLR).^(9,10)

Lo que realza el valor de éste examen, si bien el valor de NLR^(11,12,13,14,15) y la linfopenia han sido refrendados por varios autores, como en el caso de los pacientes

postrasplantados renales,⁽¹⁶⁾ existen parámetros poco evaluados como el volumen plaquetar medio (VPM), el ancho de distribución plaquetaria (PDW), el indicador de la heterogeneidad del tamaño de las plaquetas, el porcentaje de macroplaquetas, las plaquetas mayores a 12 fentolitros (fL) o PLCR (*platelet -large cell ratio*) y otros, por lo que el valor de los parámetros del hemograma aún requieren una evaluación. Además, no existe consenso sobre el punto de corte de algunos indicadores como el NLR para predecir la severidad y la mortalidad.⁽¹⁴⁾

La pandemia por SARS Cov2 generó grandes estragos en el sistema de salud peruano, que vio superada su capacidad resolutoria durante las tres primeras olas que se reportaron en el país. Los centros sanitarios tuvieron que fortalecer rápidamente su capacidad desde el nivel básico hasta el de mayor complejidad, sin embargo, la mayor parte de los centros no cuentan con los elementos diagnósticos para una correcta evaluación del paciente. Por ello, el uso de pruebas de bajo costo, como el hemograma automatizado, podría constituir una alternativa para estratificar a los pacientes, decidir su referencia a un nivel de mayor complejidad o simplemente optar por su manejo ambulatorio.⁽¹⁷⁾

Esta prueba ha evidenciado su capacidad para diferir entre casos severos o no de la COVID-19,⁽¹⁾ además, puede ser usada en establecimientos de todos los niveles de atención. Datos simples de estos, como los recuentos de linfocitos, si permanecen bajos después de la primera semana del inicio de los síntomas, que son altamente predictivos de muerte hospitalaria en adultos con la COVID-19, y pueden ayudar a los médicos a identificar pacientes con mal pronóstico para tomar decisiones en una etapa temprana,⁽¹⁸⁾ Por tanto, se puede determinar en los pacientes que requieran cuidados intensivos.⁽¹⁹⁾

Esta investigación tuvo el objetivo de evaluar las variables hematológicas y clínicas asociadas a la letalidad por la COVID-19 severo, durante la primera ola de infección en una población de pacientes en Chiclayo, Perú.

Métodos

Se realizó un estudio observacional transversal analítico retrospectivo.⁽²⁰⁾ De una población de pacientes con la COVID-19 severo de un hospital de referencia del norte del Perú, hospitalizados entre abril y junio de 2020, correspondiente a la primera ola por la COVID-19.

Se utilizó un muestreo no probabilístico de tipo censal, donde fueron trece las variables analizadas con posible efecto sobre un desenlace binario (alta o fallecimiento). Fue necesario un mínimo de diez casos por variable, es decir un total de 130 casos,⁽²¹⁾ sin embargo, se analizaron 192 pacientes.

Se incluyeron los pacientes con resultados completos de hemograma, mayores de 18 años, con reporte en la historia electrónica de $SO_2 < 93\%$ y con un compromiso pulmonar reciente (ausencia de antecedente de fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC]) evidenciado por tomografía.

Se excluyeron los pacientes con resultados de hemogramas extrahospitalarios; además se tuvo en cuenta para los criterios de eliminación, aquellos pacientes con resultados de hemogramas incorrectamente ingresados.

Se procedió a depurar la base de datos del Servicio de Laboratorio del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga de Chiclayo en Perú, a fin de excluir datos incompletos y eliminar las variables que no fueron objeto de la evaluación como las variables bioquímicas y microbiológicas. Los diagnósticos clínicos incluidos fueron aquellos reportados como antecedentes en la historia del paciente como enfermedad renal crónica (ERC), fibrosis pulmonar u otras.

Para el estudio se utilizó una ficha de recolección de datos, estructurada en una sección para datos generales como código asignado al paciente (que evitó la pérdida de confidencialidad de los datos), el sexo, las comorbilidades y la edad; y una sección para los resultados del hemograma, como también el desenlace final, tanto el alta o el fallecimiento del paciente.

Se procedió a ingresar la información recabada en el programa *Statistical Package Social Science* (SPSS) versión 26. Para el análisis respectivo, las variables cualitativas se evaluaron mediante frecuencias y porcentajes. Se usó el *test* de ji al cuadrado para buscar la relación entre las variables categóricas. Las variables cuantitativas se evaluaron mediante medias o medianas y desviaciones estándar o intervalos intercuartílicos, según la distribución de los datos, así mismo, se usó el *test* de Mann Whitney para comparar las medianas. Las variables hematológicas y clínicas se analizaron mediante la regresión logística binaria, se consideró como desenlaces de interés el alta o el fallecimiento de los pacientes.

En cuanto a las consideraciones éticas, la investigación se realizó mediante el uso de una base de datos anonimizada, con respecto estricto de la confidencialidad de la información obtenida. Se mantuvo en todo momento discreción en el manejo de la información y el anonimato de los pacientes. Se aplicaron los principios que expone la Declaración de Helsinki,⁽²²⁾ para el desarrollo de investigaciones en los seres humanos.

Resultados

Se evaluó un total de 192 pacientes, 50 (26,0 %) de ellos correspondieron a mujeres. Del total de comorbilidades evaluadas solo la hipertensión arterial (HTA) y la enfermedad renal crónica (ERC) presentaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre fallecidos y pacientes dados de alta (tabla 1).

Tabla 1- Frecuencias absolutas de sexo y comorbilidades de pacientes con la COVID-19 severo según el estado del egreso

		Alta	Fallecido	Total	p^a
Sexo	M	63	79	142	0,592
	F	20	30	50	
HTA	No	56	56	112	0,025

	Sí	27	53	80	
DM2	No	64	80	144	0,556
	Sí	19	29	48	
ERC	No	82	91	173	< 0,05
	Sí	1	18	19	
Gota	No	80	108	188	0,195
	Sí	3	1	4	
Obesidad	No	75	93	168	0,295
	Sí	8	16	24	
Fibrosis pulmonar	No	81	106	187	0,883
	Sí	2	3	5	
Asma	No	78	106	184	0,261
	Sí	5	3	8	
Hipotiroidismo	No	80	107	187	0,443
	Sí	3	2	5	
Neoplasia maligna	No	82	106	188	0,457
	Sí	1	3	4	

^ap significativo < 0,05, test de ji al cuadrado.

La población estuvo representada principalmente por ancianos (mayores de 60 años). El tiempo de la enfermedad, la edad y la saturación de oxígeno (SO₂) difirieron significativamente entre los grupos de fallecidos y pacientes dados de alta (tabla 2).

Tabla 2- El tiempo de la enfermedad, la edad y la (SO₂) de los pacientes con la COVID-19 severo según el estado al egreso

		Media	Mediana	Mínimo	Máximo	RIC	p ^a
Edad	Alta	61,7	64,0	30	88	18	< 0,05
	Fallecidos	68,5	70,0	37	95	16	
Tiempo enfermedad	Alta	8,25	7,0	1	20	4	< 0,05
	Fallecidos	9,57	9,0	3	29	5	
SO ₂	Alta	87,6	90,0	55	93	6	< 0,05
	Fallecidos	80,9	85,0	36	93	12	

RIC: Rango intercuartílico, ^atest de Mann Whitney.

Al evaluar los resultados hematológicos, el recuento absoluto de leucocitos, el porcentaje de linfocitos, el porcentaje de neutrófilos, el recuento absoluto de neutrófilos, el recuento de plaquetas, y el plaquetocrito, presentaron diferencias significativas entre el grupo de sobrevivientes y fallecidos (tabla 3).

Tabla 3- Parámetros hematológicos de pacientes con la COVID-19 severo según estado al egreso

		Media	Mediana	Mínimo	Máximo	RIC	p ^a
Hematocrito	Alta	40,4	40,0	26	52	6	0,448
	Fallecidos	39,5	40,0	25	52	7	

Hemoglobina	Alta	13,5	13,6	8,5	17,4	1,9	0,390
	Fallecidos	13,2	13,4	8,1	21,5	2,5	
Leucocitos	Alta	11070,2	10140,0	3190	32720	4620	< 0,05
	Fallecidos	14472,8	13900,0	1200	34450	7900	
% Linfocitos	Alta	7,9	6,0	2	32	6	< 0,05
	Fallecidos	6,0	6,0	1	21	5	
Linfocitos absoluto	Alta	774,8	647,0	123	3197	657	0,232
	Fallecidos	837,6	713,0	12	2556	713	
% Neutrófilos	Alta	86,9	88,0	52	98	11	< 0,05
	Fallecidos	89,3	91,0	69	98	7,5	
Neutrófilos absolutos	Alta	9702,6	8706,0	2711	25848	5649	< 0,05
	Fallecidos	13021,4	12780,0	1176	33072	7116	
Plaquetas	Alta	352759	326000	67000	745000	156000	< 0,05
	Fallecidos	293660	284000	62000	639000	123500	
VPM	Alta	9,7	9,7	7,5	12,4	1,5	0,476
	Fallecidos	9,7	9,5	7,2	13,6	1,5	
PDW	Alta	16,3	16,3	15,5	17,1	0,5	0,111
	Fallecidos	16,4	16,4	15,6	17,5	0,4	
Plaquetocrito	Alta	0,34	0,34	0,07	0,63	0,13	< 0,05
	Fallecidos	0,27	0,27	0,06	0,57	0,13	
PLCR	Alta	25,1	24,0	10,6	42,7	11,6	0,551
	Fallecidos	24,7	23,0	12,0	51,6	10,25	
NLR	Alta	19,51	13,86	1,62	125,49	15,42	0,089
	Fallecidos	22,12	15,34	3,43	98,00	20,58	

RIC: rango intercuartílico, ^a $p < 0,05$; *test* de Mann Whitney.

A pesar de las diferencias mencionadas, solo la SO2 % (cuyo incremento redujo la probabilidad de fallecer, índice β negativo, en 0,14 veces por cada unidad), el PDW (incrementó el riesgo de fallecer en 4 veces aproximadamente, por cada unidad), el plaquetocrito (redujo el riesgo de fallecer en 25 veces por cada 0,1 unidades de incremento) y el NLR (con un significado clínico irrelevante) presentaron una asociación estadísticamente significativa con el desenlace muerte (tabla 4).

Tabla 4- Predictores de la letalidad de pacientes con la COVID-19 severo

	Coefficiente β	OR (IC 95 %)	p^a
SO2 %	- 0,132	0,876 (0,821-0,934)	< 0,05
PDW	1,492	4,445 (1,014-19,491)	< 0,05
Plaquetocrito	- 5,419	0,004 (0,0001-0,196)	< 0,05
NLR	- 0,025	0,975 (0,954-0,998)	< 0,05

OR: *odds ratio*, ^a análisis por regresión logística binaria.

Discusión

Son muchos los indicadores que han sido valorados para predecir la mortalidad en la infección por la COVID-19. Qi y otros autores⁽⁶⁾ evaluaron los indicadores clínicos de los pacientes con la COVID-19 en dos cohortes de retrospectivas independientes como en la ciudad de Hefei, con 82 pacientes y un cohorte de validación en la ciudad de Nanchang con 169 pacientes. Los resultados fueron evaluados por una curva característica del operador del receptor (ROC). Construyeron un modelo denominado Modelo-A, que proporcionó la mejor eficiencia de predicción con un área bajo la curva (AUC) de 0,867 y 0,835 en las cohortes de Hefei y Nanchang, respectivamente.

La versión simplificada, denominada índice LMN, proporcionó una eficiencia de predicción comparable a la de los marcadores clínicos clásicos con AUC de 0,837 y 0,800 en la cohorte de entrenamiento y validación, respectivamente. Con rendimiento similar al de la albúmina o el NLR.⁽⁶⁾ En el presente trabajo solo evaluamos el índice NLR, que si bien mostró una asociación estadística significativa con el desenlace muerte ($p < 0,05$), presentó un OR con un intervalo de confianza cercano a la unidad (0,954-0,998).

Erdogan y otros autores⁽⁸⁾ en Turquía, evaluaron 36 pacientes con la COVID-19 severo y 268 pacientes con la COVID 19 leve a moderado, se analizaron sus parámetros hematológicos y la proteína C reactiva, lo que estableció que NLR y el índice entre plaquetas y linfocitos (PLR) fueron mayores en el grupo con la COVID 19 severo.

En el presente estudio el intervalo del OR detectado para el índice NLR fue clínicamente poco significativo. Esto puede deberse a que solo evaluamos pacientes con la COVID-19 severo, que podría explicar las diferencias modestas entre los grupos evaluados. Pese a esto se reconoce que los neutrófilos son células proinflamatorias, cuyas funciones pueden ser desencadenadas por la IL6 y la IL8 de origen viral,⁽¹¹⁾ que junto al factor estimulante de colonias de granulocitos (GCSF) incrementan su producción.⁽¹²⁾

La COVID-19, compromete el funcionamiento del sistema inmune, debido al incremento descontrolado de las citoquinas inflamatorias originadas por la disminución de los linfocitos T reguladores (Tregs), que suelen evitar el desarrollo de las enfermedades autoinmunes mediante la tolerancia inmunológica, y se reconocen por la expresión de CD3, CD4, CD25 intenso, CD127 débil y FOXP3+,⁽²³⁾ al parecer la COVID-19 puede reducir la expresión de FOXP3+, y por ende el número de dichas células.⁽²⁴⁾ Así mismo, se han descrito diferencias significativas entre los recuentos de linfocitos CD4+, CD8+, linfocitos B y NK de pacientes con la COVID-19 leve y severo.^(25,26) El SARS Cov2 infecta las células T que causan efectos citopáticos,⁽¹¹⁾ y aceleran su apoptosis⁽¹²⁾ por la sobreexpresión de los genes involucrados en este proceso.⁽¹³⁾

Autores como Waris y otros en Pakistán, realizaron una evaluación de 101 pacientes con la COVID-19 y diferentes severidades, detectaron el valor pronóstico de los índices NLR, LMR, PLR; el recuento total de leucocitos,

neutrófilos, plaquetas y linfocitos. Los dos primeros fueron más elevados en el grupo con condición crítica, mientras que, los dos últimos tuvieron menores valores en el mismo grupo.⁽⁹⁾ Las diferencias con el presente estudio realizado es que solo incluimos pacientes con condición severa.

Zhao y otros realizaron una revisión sistemática, y evaluaron los biomarcadores predictivos en los pacientes pediátricos con síndrome inflamatorio sistémico, por lo que encontraron mayores valores de leucocitos, y del recuento total de neutrófilos en los casos severos.⁽²⁷⁾ En la presente investigación la población fue principalmente mayor de 60 años, lo que podría indicar que los valores de los biomarcadores varían según el grupo etario, ya que no se detectó esta asociación. Corona y otros⁽²⁸⁾ realizaron una revisión sistemática que incluyeron 35 486 pacientes ($60,9 \pm 8,2$ años), estos determinaron que la diabetes y el bajo recuento de linfocitos y las plaquetas contribuían a una mayor mortalidad. Nuestro estudio no detectó el impacto de la diabetes *mellitus* 2 en el desenlace de muerte, probablemente porque esta variable es de común presentación en el adulto mayor, y no genera un impacto decisivo en el desenlace de pacientes con la COVID-19 severo dentro de este grupo.

Taylor y otros⁽²⁹⁾ realizaron una revisión sistemática donde evaluaron los pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos entre enero y diciembre de 2020; estudiaron un total de 44 305 pacientes para establecer los factores asociados a la mortalidad, además, evidenciaron que el incremento de la edad, el fumar, la hipertensión, la diabetes, la enfermedad cardiovascular, la enfermedad respiratoria, la enfermedad renal y la malignidad estaban asociados con la mortalidad. En nuestro estudio coincidimos únicamente con la ERC, que presentó diferencias entre ambos grupos, pero no fue sometido al modelo de regresión logística binaria por carecer de un número suficiente de casos. Así mismo, estos autores detectaron el alto conteo de leucocitos, de neutrófilos, dímero D y ferritina; y el bajo recuento de plaquetas y de linfocitos como predictores de mortalidad.⁽²⁹⁾ En nuestra evaluación los promedios de plaquetas en ambos grupos fueron normales.

Dadras y otros⁽³⁰⁾ realizaron una revisión sistemática en pacientes adultos mayores con la COVID-19, con la finalidad de determinar predictores de mortalidad. Evaluaron 35 estudios y determinaron que el índice de masa corporal, el género masculino, la demencia, la limitación en las actividades diarias, la presencia de consolidación en la radiografía de tórax, y la baja saturación de oxígeno fueron los factores asociados a la mortalidad.

Por otra parte, los altos niveles de dímero D, la deficiencia de vitamina D; niveles de proteína C reactiva (PCR) mayores de 5mg/L más cualquier otra anomalía de linfocitos, mayores niveles de urea o lactato deshidrogenasa (LDH), y los mayores recuentos de plaquetas fueron predictores de peor pronóstico y de mortalidad en este grupo etario. En el presente estudio no se evaluaron parámetros bioquímicos, sin embargo, se confirma la importancia del SO_2 como predictor de la letalidad en los pacientes con la COVID-19 severo,

principalmente, en el paciente anciano. Esto por la relación directa entre sus valores y el compromiso pulmonar. También se obtuvieron valores promedios normales de las plaquetas en ambos grupos, incluso algunos de ellos pasaban el límite de la normalidad, lo que podría indicar que es una característica común en el adulto mayor con la COVID-19.

Jian y otros⁽³¹⁾ realizaron una revisión sistemática de 31 estudios observacionales que involucraron a 7613 pacientes, determinaron que los pacientes con la COVID-19 severo tuvieron menores valores de plaquetas que cuadros leves y moderados, y los no sobrevivientes mucho menos cantidad que los sobrevivientes. En nuestro estudio los recuentos promedios de plaquetas fueron normales en ambos grupos, por tanto, es probable que estén influidos por la edad y no solo por la severidad, ya que Dadrás y otros⁽³⁰⁾ al evaluar este indicador en los adultos ancianos encontraron valores mayores.

Las plaquetas cumplen una función especial en el grupo evaluado, se puede explicar porque éstas son fragmentos celulares que tienen una relación crucial en la patogénesis del cuadro severo observado en la COVID-19. En su superficie se expresa la P selectina, molécula asociada a la formación de agregados entre ellas y los leucocitos, que tienen un receptor específico para unírsele.⁽³²⁾ Esta molécula se expresa; además, en el endotelio y su expresión aumenta frente a los fenómenos inflamatorios. Los leucocitos pueden adherirse al endotelio y promover un daño tisular. Los agregados previamente formados con las plaquetas también logran posarse sobre el endotelio que causan fenómenos de trombosis, es decir los fenómenos inflamatorios y de obstrucción de la microvasculatura van de la mano y son favorecidos por la hiperexpresión de P selectina en el endotelio y las plaquetas.⁽³²⁾

En general podría decirse, que el estado de la hipercoagulabilidad observado en la COVID-19 es promovido por la disfunción endotelial y la plaquetaria, éstas últimas con notoria hiperreactividad en los casos severos.⁽³³⁾ Los casos críticos de la COVID-19 presentan un transcriptoma característico de plaquetas grandes inmaduras y protrombóticas.⁽³⁴⁾ Dichas plaquetas pueden evaluarse por la fracción de plaquetas inmaduras (IPF) y por la IPF de alta fluorescencia (H-IPF).⁽³⁵⁾

Los valores anteriormente mencionados, se han evidenciado más altos en casos severos que leves o moderados.^(36,37,38) Aunque el hemograma evaluado en los pacientes del estudio no tienen esta información, es meritorio mencionarlos porque estos van asociado a la presencia de macroplaquetas que si influyen sobre otros marcadores evaluados (PDW y PLCR). Además, se ha observado una tendencia a mayores valores de VPM y PDW en gestantes con la COVID-19 leve y moderado, comparado con gestantes sanas.⁽³⁹⁾ Algunos índices plaquetarios como el VPM ha sido asociado al hipotiroidismo, la nefropatía diabética y la artritis reumatoide; PDW se ha asociado a la hepatitis autoinmune, la nefropatía diabética e intestino irritable.

Las plaquetas de mayor tamaño contienen mayor número de gránulos y pueden producir más citoquinas.⁽⁴⁰⁾ Esta capacidad de liberación de gránulos plaquetarios al parecer se “agota en casos severos”.⁽⁴¹⁾ Además, el aumento de VPM se ha explicado por el aumento de la destrucción de las plaquetas a consecuencia de la infección por la COVID-19, que motiva la liberación de plaquetas de mayor tamaño al torrente sanguíneo,⁽⁴²⁾ en relación con la invasión de los precursores de plaquetas (megacariocitos) por el SARS-Cov2,⁽⁴³⁾ que podría inducir su apoptosis.⁽⁴⁴⁾ Este mismo índice se relaciona negativamente con la tasa de filtrado glomerular y se explicaría por la relación entre las plaquetas hiperactivadas por la COVID-19 y el fallo renal.⁽⁴⁵⁾ En nuestro estudio no detectamos asociación entre la mortalidad y el VPM.

Bozkurt y otros⁽⁴⁶⁾ determinaron que los promedios de las plaquetas y los plaquetocritos de los pacientes mayores de 65 años que murieron, ingresados en el Servicio Cuidados Intensivos o presentaron signos severos fueron mayores que los de grupos de menor riesgo, pero del mismo grupo etario. Este estudio nuevamente, realza el hecho de que en pacientes adultos mayores con la COVID-19 severo, los valores altos de plaquetas podrían incrementar el riesgo de fallecimiento. En nuestro estudio se confirmó la utilidad del plaquetocrito como predictor de la mortalidad, ya que un incremento de 0,1 % redujo en 25 veces el riesgo de fallecer como se expone en la Tabla 4, este hallazgo anecdóticamente contrasta con lo reportado por otros autores.

Se concluye en esta investigación que al evaluar las variables hematológicas y clínicas asociadas a la letalidad por la COVID-19 sugiere que en la población anciana con la COVID-19 severo, la SO₂, la ERC, el PDW, y el plaquetocrito pueden ser predictores de la letalidad. El índice NLR en este grupo parece tener un valor modesto.

Referencias bibliográficas

1. Al-Saadi EAKD, Abdalnabi MA. Hematological changes associated with COVID-19 infection. *J Clin Lab Anal.* 2021;36(1):e24064. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcla.24064>.
2. Coronavirus en el Perú: casos confirmados. [acceso 31/01/2022] Disponible en: <https://www.gob.pe/8662-ministerio-de-salud-coronavirus-en-el-peru>.
3. COVID-19: cronología de la actuación de la OMS. [acceso 25/03/2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19>
4. Najm A, Alunno A, Mariette X, Terrier B, Marco GD, Emmel J, *et al.* Pathophysiology of acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: a systematic literature review to inform EULAR points to consider. *RMD Open.* 2021;7(1):e001549. DOI: <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2020-001549>

5. Mulchandani R, Lyngdoh T, Kakkar AK. Deciphering the COVID-19 cytokine storm: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Inv.* 2021;51(1):e13429. DOI: <https://doi.org/10.1111/eci.13429>.
6. Qi Y, Jia J, Li H, Wan N, Zhang S, Ma X. Lymphocyte–monocyte–neutrophil index: a predictor of severity of coronavirus disease 2019 patients produced by sparse principal component analysis. *Virology J.* 2021;18(1):115. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12985-021-01561-9>
7. Owoicho O, Tapela K, Olwal CO, Zune ALD, Nganyewo NN, Quaye O. Red blood cell distribution width as a prognostic biomarker for viral infections: prospects and challenges. *Biomark Med.* 2022;16(1):41-50. DOI: <https://doi.org/10.2217/bmm-2021-0364>.
8. Erdogan A, Can FE, Gönüllü H. Evaluation of the prognostic role of NLR, LMR, PLR, and LCR ratio in COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2021;93(9):5555-9. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.27097>.
9. Waris A, Din M, Khalid A, Abbas Lail R, Shaheen A, Khan N, *et al.* Evaluation of hematological parameters as an indicator of disease severity in Covid-19 patients: Pakistan’s experience. *J Clin Lab Anal.* 2021;35(6):e23809. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcla.23809>.
10. Xiao LN, Ran X, Zhong YX, Li SS. Clinical value of blood markers to assess the severity of coronavirus disease 2019. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):921. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06623-5>
11. Li X, Liu C, Mao Z, Xiao M, Wang L, Qi S, *et al.* Predictive values of neutrophil-to-lymphocyte ratio on disease severity and mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2020;24(1):647. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03374-8>.
12. Simadibrata DM, Calvin J, Wijaya AD, Ibrahim NAA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio on admission to predict the severity and mortality of COVID-19 patients: A meta-analysis. *The Am J Emerg Med.* 2021;42:60-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.01.006>.
13. Alkhatip A, Kamel MG, Hamza MK, Farag EM, Yassin HM, Elayashy M, *et al.* The diagnostic and prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Expert Review of Molecular Diagnostics.* 2021;21(5):505-14. DOI: <https://doi.org/10.1080/14737159.2021.1915773>.
14. Sarkar S, Khanna P, Singh AK. The Impact of Neutrophil-Lymphocyte Count Ratio in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Intensive Care Med.* 2022;37(7):857-69. DOI: <https://doi.org/10.1177/08850666211045626>.
15. Ulloque-Badaracco JR, Ivan Salas-Tello W, Al-Kassab-Córdova A, Alarcón-Braga EA, Benites-Zapata VA, Maguiña JL, *et al.* Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract.* 2021;75(11):e14596. DOI: <https://doi.org/10.1111/ijcp.14596>.
16. Peçanha-Pietrobon PM, Leite GGF, Hunter J, Ferreira PRA, Burattini MN, Bellei N, *et al.* The clinical course of hospitalized moderately ill COVID-19

patients is mirrored by routine hematologic tests and influenced by renal transplantation. PLOS ONE. 2021;16(11):e0258987.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0258987>

17. Chandler CM, Reid MC, Cherian S, Sabath DE, Edlefsen KL. Comparison of Blood Counts and Markers of Inflammation and Coagulation in Patients With and Without COVID-19 Presenting to the Emergency Department in Seattle, WA. *Am J Clin Pathol.* 2021;156(2):185-97. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqabo52>

18. Zhang HJ, Qi GQ, Gu X, Zhang XY, Fang YF, Jiang H, *et al.* Lymphocyte blood levels that remain low can predict the death of patients with COVID-19. *Medicine* (Baltimore). 2021;100(28):e26503.

<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000026503>

19. Velázquez S, Madurga R, Castellano JM, Rodríguez-Pascual J, de Aguiar Díaz Obregón SR, Jimeno S, *et al.* Hemogram-derived ratios as prognostic markers of ICU admission in COVID-19. *BMC Emerg Med.* 2021;21(1):89. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12873-021-00480-w>.

20. Delgado De la Mora J. Diseño de Estudios Epidemiológicos. *Boletín Clínico Hospital Infantil del Estado de Sonora.* 2015 [acceso 25/03/2022];32(1):26-34 Disponible en: <https://www.imbiomed.com.mx/articulo.php?id=106418>

21. Ortega Calvo M, Cayuela Domínguez A. Regresión logística no condicionada y tamaño de muestra: una revisión bibliográfica. *Rev Esp. Salud Pública.* 2002 [acceso 25/03/2022];76(2):85-93.

https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-5727200200020000222

22. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human subjects. *JAMA.* 2013;310(20):1-95.

DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>.

23. Alahyari S, Rajaeinejad M, Jalaeikhoo H, Amani D. Regulatory T Cells in Immunopathogenesis and Severity of COVID-19: A Systematic Review. *Archives of Iranian Medicine.* 2022;25(2):127-32. DOI:

<https://doi.org/10.34172/aim.2022.22>.

24. Rahimzadeh M, Naderi N. Toward an understanding of regulatory T cells in COVID-19: A systematic review. *J Med Virol.* 2021;93(7):4167-81. DOI:

<https://doi.org/10.1002/jmv.26891>

25. Akbari H, Tabrizi R, Lankarani KB, Aria H, Vakili S, Asadian F, *et al.* The role of cytokine profile and lymphocyte subsets in the severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Life Sci.* 2020;258:118167. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118167>.

26. Zhang Z, Ai G, Chen L, Liu S, Gong C, Zhu X, *et al.* Associations of immunological features with COVID-19 severity: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):738. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-21-06457-1>

27. Zhao Y, Yin L, Patel J, Tang L, Huang Y. The inflammatory markers of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and adolescents

- associated with COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol* 2021;93(7):4358-69. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.26951>
28. Corona G, Pizzocaro A, Vena W, Rastrelli G, Semeraro F, Isidori A, *et al.* Diabetes is most important cause for mortality in COVID-19 hospitalized patients: Systematic review and meta-analysis. *Rev End Met Dis*. 2021;22(2):275-96. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09630-8>.
29. Taylor EH, Marson EJ, Elhadi M, Macleod KDM, Yu YC, Davids R, *et al.* Factors associated with mortality in patients with COVID-19 admitted to intensive care: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia*. 2021;76(9):1224-32. DOI: <https://doi.org/10.1111/anae.15532>.
30. Dadras O, Seyed S, Karimi A, Shamsabadi A, Qaderi K, *et al.* COVID-19 mortality and its predictors in the elderly: A systematic review. *Health Sci Rep*. 2022;5(3):e657. DOI: <https://doi.org/10.1002/hsr2.657>.
31. Jiang SQ, Huang QF, Xie WM, Lv C, Quan XQ. The association between severe COVID-19 and low platelet count: evidence from 31 observational studies involving 7613 participants. *British J Hematol*. 2020;190(1):e29-33. DOI: <https://doi.org/10.1111/bjh.16817>
32. Agrati C, Sacchi A, Tartaglia E, Vergori A, Gagliardini R, Scarabello A, *et al.* The Role of P-Selectin in COVID-19 Coagulopathy: An Updated Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(15):7942. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22157942>
- 33 Sharma S, Tyagi T, Antoniak S. Platelet in thrombo-inflammation: Unraveling new therapeutic targets. *Front Immunol*. 2022;13:1039843. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1039843>.
34. Barrett TJ, Bilaloglu S, Cornwell M, Burgess HM, Virginio VW, Drenkova K, *et al.* Platelets contribute to disease severity in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2021;19(12):3139-53. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.15534>.
35. Introcaso G, Bonomi A, Salvini L, D'Errico T, Cattaneo A, Assanelli E, *et al.* High immature platelet fraction with reduced platelet count on hospital admission. Can it be useful for COVID-19 diagnosis? *Int J Lab Hematol*. 2021;43(6):1319-24. DOI: <https://doi.org/10.1111/ijlh.13701>
36. Cohen A, Harari E, Cipok M, Laish-Farkash A, Bryk G, Yahud E, *et al.* Immature platelets in patients hospitalized with Covid-19. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;51(3):608-16. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02290-6>
37. Welder D, Jeon-Slaughter H, Ashraf B, Choi SH, Chen W, Ibrahim I, *et al.* Immature platelets as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients. *British Journal of Haematology*. 2021;194(3):530-6. DOI: <https://doi.org/10.1111/bjh.17656>.
38. Cohen A, Harari E, Yahud E, Cipok M, Bryk G, Lador NK, *et al.* Immature platelets in patients with Covid-19: association with disease severity. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;52(3):708-14. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11239-021-02560-x>.

39. Nori W, Hameed BH, Thamir AR, Fadhil A. COVID-19 in Pregnancy: Implication on Platelets and Blood Indices. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2021;43(8):595-9. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0041-1733912>.
40. Dobrijević D, Antić J, Rakić G, Andrijević L, Katanić J, Pastor K. Could platelet indices have diagnostic properties in children with COVID-19? *J Clin Lab Anal.* 2022;36(12):e24749. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcla.24749>.
41. Garishah FM, Huskens D, Pramudo SG, Andriani D, Astrilia M, Sentosa RA, *et al.* Hyperresponsive Platelets and a Reduced Platelet Granule Release Capacity Are Associated with Severity and Mortality in COVID-19 Patients. *Thromb Haemost.* 2022;122(12):2001-10. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0042-1757163>
42. Ahmadi E, Bagherpour Z, Zarei E, Omidkhoda A. Pathological effects of SARS-CoV-2 on hematological and immunological cells: Alterations in count, morphology, and function. *Pathology Research Practice.* 2022;231:153782. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.prp.2022.153782>.
43. Zhu A, Real F, Capron C, Rosenberg AR, Silvin A, Dunsmore G, *et al.* Infection of lung megakaryocytes and platelets by SARS-CoV-2 anticipate fatal COVID-19. *Cell Mol Life Sci.* 2022;79(7):365. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-022-04318-x>
44. Koupenova M, Corkrey HA, Vitseva O, Tanriverdi K, Somasundaran M, Liu P, *et al.* SARS-CoV-2 Initiates Programmed Cell Death in Platelets. *Circulation Research.* 2021;129(6):631-46. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.319117>.
45. Taha M, Sano D, Hanoudi S, Esber Z, Elahi M, Gabali A, *et al.* Platelets and renal failure in the SARS-CoV-2 syndrome. *Platelets.* 2021;32(1):130-7. DOI: <https://doi.org/10.1080/09537104.2020.1817361>
46. Bozkurt-Babus S, Kose A, Kiraz M, Erdogan S, Balci Y, Aslan G. Platelet Indexes for Predicting Disease Severity and Prognosis in Elderly Patients with Coronavirus Disease-19. *Clin Lab.* 2022;68(12). DOI: <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2022.220309>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Stalin Tello Vera.

Curación de datos: Claudia Nelly Orozco González.

Análisis formal: Stalin Tello Vera, Marco Arbulú Ballesteros.

Investigación: Claudia Nelly Orozco González.

Metodología: Stalin Tello Vera.

Validación: Claudia Nelly Orozco González, Marco Arbulú Ballesteros.

Visualización: Marco Arbulú Ballesteros.

Administración de proyecto: Stalin Tello Vera.

Investigación: Marco Arbulú Ballesteros.

Supervisión: Claudia Nelly Orozco González.

Redacción - borrador original: Stalin Tello Vera.