

Índices hematológicos asociados con mortalidad en pacientes críticos con COVID-19

Aportación original
Vol. 61
Núm. 1

Hematological indices associated with mortality in critically ill patients with COVID-19

Aura Angélica López-García^{1a}, Miguel Ángel Ramos-Choreño^{1b}, Luis Alejandro Sánchez-Hurtado^{2c}, Laura Romero-Gutiérrez^{2d}, Salvador Calleja-Alarcón^{2e}, Araceli Gudiño-Turrubiates^{2f}, Natividad Neri-Muñoz^{3g}, Jesús Manuel Ponce-Sánchez^{2h}, Tania Colín-Martínez⁴ⁱ

Resumen

Introducción: la enfermedad por COVID-19 ha representado una de las amenazas más importantes para la salud. La forma más grave es el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA). La respuesta inflamatoria puede ocasionar cambios hematológicos.

Objetivo: determinar la asociación entre el Índice neutrófilo/linfocito (INL) y el volumen plaquetario medio (VPM) asociado con la mortalidad en pacientes críticos con COVID-19 y SIRA.

Material y métodos: se hizo un estudio de corte retrospectivo en una unidad de cuidados intensivos (UCI) de un hospital público, con pacientes en estado crítico por COVID y en ventilación mecánica. Se registraron las características clínicas de ingreso y severidad de la enfermedad. El punto final fue la condición de egreso de la UCI.

Resultados: se reunieron 162 sujetos, 103 fueron hombres, con edad promedio de 54.54 ± 13.53 años. El 66.7% murieron en la UCI. El INL tuvo un área bajo la curva (aROC) de 0.62, con un punto de corte para mortalidad > 7.04, sensibilidad del 94.4% y especificidad del 29.63%. El VPM tuvo una aROC de 0.65 con un punto de corte > 9.5, sensibilidad de 30.84% y especificidad de 92.59%; finalmente, el APACHE II tuvo una ROC de 0.67, con un punto de corte > 14, sensibilidad de 51.4% y especificidad de 80%. El INL presentó una razón de momios (RM) de 5.02, el VPM una de 2.06 y el puntaje APACHE II una de 1.16.

Conclusiones: el INL, el VPM y el APACHE II al ingreso a la UCI están asociados con la mortalidad para los pacientes críticos con COVID-19.

Abstract

Background: The COVID-19 disease has represented one of the most important threats to health. The most severe form is acute respiratory distress syndrome (ARDS). The inflammatory response can cause hematologic changes.

Objective: To determine the association between the Neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and the mean platelet volume (MPV) associated with mortality in critically ill patients with COVID-19 and ARDS.

Material and methods: A retrospective study was carried out in an intensive care unit (ICU) in a public hospital, with patients in critical condition due to COVID-19 and on mechanical ventilation. The clinical characteristics of admission and severity of the disease were recorded. The end point was the ICU discharge condition.

Results: 162 subjects were gathered, 103 were men, with a mean age of 54.54 ± 13.53 years. 66.7% died in the ICU. The NLR had an area under the curve (aROC) of 0.62, with a cut-off point for mortality of > 7.04, sensitivity of 94.4%, specificity of 29.63%. The VPM had an aROC of 0.65 with a cut-off point > 9.5, sensitivity of 30.84%, and specificity of 92.59%; finally, the APACHE II had an aROC of 0.67 with a cut-off point > 14, sensitivity of 51.4% and specificity of 80%. The NLR presented an odds ratio (OR) of 5.02, the VPM 2.06 and the APACHE II score 1.16.

Conclusions: NLR, MPV, and APACHE II at ICU admission are associated with mortality for critically ill patients with COVID-19.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona No. 47, Unidad de Cuidados Intensivos. Ciudad de México, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Unidad de Cuidados Intensivos. Ciudad de México, México

³Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Dirección Médica. Ciudad de México, México

⁴Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Admisión Continua. Ciudad de México, México

ORCID: [0000-0002-9621-8471](https://orcid.org/0000-0002-9621-8471)^a, [0000-0002-2834-5946](https://orcid.org/0000-0002-2834-5946)^b, [0000-0001-5662-7679](https://orcid.org/0000-0001-5662-7679)^c, [0000-0002-7756-4416](https://orcid.org/0000-0002-7756-4416)^d, [0000-0002-9530-6891](https://orcid.org/0000-0002-9530-6891)^e, [0000-0002-3147-4255](https://orcid.org/0000-0002-3147-4255)^f, [0000-0003-0028-4026](https://orcid.org/0000-0003-0028-4026)^g, [0000-0002-4197-9425](https://orcid.org/0000-0002-4197-9425)^h, [0000-0002-2501-5546](https://orcid.org/0000-0002-2501-5546)ⁱ

Palabras clave
COVID-19
Estado Crítico
Volumen Plaquetario Medio
Mortalidad

Keywords
COVID-19
Critically Ill
Mean Platelet Volume
Mortality

Fecha de recibido: 26/06/2022

Fecha de aceptado: 17/08/2022

Comunicación con:

Luis Alejandro Sánchez Hurtado
 luis.sanchezhur@imss.gob.mx
 55 5627 6900, extensión 21445

Cómo citar este artículo: López-García AA, Ramos-Choreño MA, Sánchez-Hurtado LA, Romero-Gutiérrez L, Calleja-Alarcón S, Gudiño-Turrubiates A *et al.* Índices hematológicos asociados con mortalidad en pacientes críticos con COVID-19. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(1):75-81.

Introducción

La enfermedad por el coronavirus del 2019 (COVID-19) es causada por el virus SARS-CoV-2, el cual ha representado una de las amenazas más importantes para la salud y la seguridad pública.^{1,2} Solo el 5% desarrolla un estado de enfermedad crítica con alto riesgo de mortalidad debido al desarrollo del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA).^{3,4} Se ha intentado identificar diferentes marcadores pronósticos de fácil y rápido acceso en este grupo de pacientes. Se ha demostrado que el volumen plaquetario medio (VPM) y el Índice neutrófilo/linfocito (INL) tiene un valor pronóstico importante en diferentes afecciones inflamatorias, como la sepsis, el infarto de miocardio y otros procesos inflamatorios.^{5,6,7} Ambos biomarcadores pueden ser modificados por el efecto de diferentes agentes inmunes, como las citoquinas y las hormonas durante situaciones de estrés.⁷ El objetivo de este estudio fue determinar la asociación entre la INL y el VPM asociado con la mortalidad en pacientes críticos con COVID-19 con síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Material y métodos

Estudio observacional de cohortes retrospectivo, llevado a cabo en una unidad de cuidados intensivos (UCI) de un hospital público, durante el primer brote de COVID-19 en la Ciudad de México (de mayo a julio de 2020). Se incluyeron todos los pacientes críticos con COVID-19 confirmados por reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) para ARN viral con soporte de ventilación mecánica y SIRA, definido de acuerdo con los criterios de Berlín al ingreso a la UCI.⁸ Se registraron las variables demográficas, clínicas, así como las puntuaciones de severidad por APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*), disfunción orgánica por SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) y MexSOFA (*Mexican Sequential Organ Failure Assessment*) en el momento del ingreso a la UCI. Se revisó un hemograma completo al ingreso a la UCI y se determinó el INL al dividir los neutrófilos totales por los linfocitos, además de que se midió el VPM. Finalmente, se calcularon las tasas de mortalidad en la UCI por cualquier causa.

Para el análisis de datos, se utilizaron estadísticas descriptivas, además de estadísticas paramétricas y no paramétricas para compararlas. La asociación se determinó por razón de momios (RM), calculada por regresión logística múltiple con su correspondiente intervalo de confianza del 95% (IC 95%). El mejor punto de corte de los biomarcadores se realizó para discriminar a los sujetos en riesgo de muerte mediante el análisis de la curva característica operativa del receptor (ROC). Se utilizó el índice de Youden para determinar el punto con mejor sensibilidad y especificidad,

para posteriormente calcular sus valores predictivos positivo y negativo, y la razón de verosimilitud positiva y negativa. En todos los casos se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$. Para el análisis se utilizó el programa MedCalc, versión 20.111. La aprobación ética fue otorgada por el comité de investigación local institucional, con el número R-2020-3601-110.

Resultados

Se reunió un total de 186 sujetos durante el periodo de evaluación establecido. De este grupo, se eliminaron ocho por no contar con datos completos y al momento del análisis 14 tenían pruebas de SARS-CoV-2 negativas y dos sujetos aún permanecían hospitalizados, por lo que para el análisis de los datos se incluyeron un total de 162 sujetos en el análisis, de los cuales el 63.6% eran hombres ($n = 103$). La edad media de todos los sujetos fue de 54.54 ± 13.53 años. El 95.68% de los sujetos ($n = 155$) tenían al menos una comorbilidad y predominaron aquellos con tres comorbilidades con el 30.25% ($n = 49$), el 27.78% tenían dos comorbilidades, seguida del 18.51% con cuatro comorbilidades. De las comorbilidades con mayor presencia encontramos que la hipertensión arterial sistémica fue la más frecuente con un 41.4% ($n = 67$), seguida de la obesidad con 40.1% ($n = 65$), la diabetes mellitus con 35.2% ($n = 57$), la dislipidemia un 10.5% ($n = 17$), la enfermedad renal crónica con 7.4% ($n = 12$) y finalmente la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con un 3.7% ($n = 6$). La mediana de tiempo hasta el inicio de los síntomas e ingreso en la UCI fue de 9 días con un rango intercuartílico (RIC) de 6-14 días. Mientras que la mediana de estancia en la UCI fue de 9 días con un RIC de 6-15 días. La mortalidad en UCI de este grupo de pacientes fue del 66.7% ($n = 108$). Encontramos diferencias en diversos aspectos clínicos, como la edad, la puntuación APACHE II, la puntuación SOFA al ingreso a la UCI y la puntuación MEXSOFA al ingreso a la UCI. Las características completas se presentan en el cuadro I.

Al evaluar los resultados de laboratorio en el momento del ingreso a la UCI, encontramos diversas diferencias en los marcadores hematológicos y el del INL fue el de mayor valor entre los muertos que entre los vivos 16.22 (RIC 10.29-25.32) frente a 12.20 (RIC 6.61-21.91) $p = 0.02$. Por otro lado, también encontramos diferencias en el VPM según la condición clínica de resultado de la UCI de pacientes vivos con 8 (7-9) frente a muertos con 9 (8.4-10.4), $p = 0.001$. Los datos completos se presentan en el cuadro II.

Al hacer un análisis univariado para asociación con la mortalidad en la UCI, se incluyeron todas las variables que mostraron diferencias significativas en el análisis bivariado. Los resultados completos se muestran en el cuadro III.

Cuadro I Características clínicas y demográficas de los sujetos analizados en la UCI

	Todos (n = 162)	Vivos (n = 54)	Muertos (n = 108)	p
Edad (años)	54.54 ± 13.53	50.90 ± 12.27	56.40 ± 10.97	0.03†
IMC	54.54 ± 13.53	28,87± 3.36	32.24 ± 4.46	0.05†
	n (%)	n (%)	n (%)	
Sexo				
Hombres	103	33 (32.01)	70 (68)	0.64*
Mujeres	59	21 (35.6)	38 (64.4)	
Comorbilidad	155 (95.68)	52 (33.5)	103 (66.5)	0.78*
Diabetes mellitus	57 (35.18)	15 (27.8)	42 (38.9)	0.16*
Hipertensión arterial	67 (41.36)	19 (35.2)	48 (44.4)	0.26*
Dislipidemia	17 (10.49)	4 (7.4)	13 (12)	0.43*
Enfermedad renal crónica	12 (7.41)	3 (5.6)	9 (8.3)	0.72‡
EPOC	6 (3.7)	0	6 (5.6)	0.08‡
Alcoholismo	16 (9.87)	5 (9.3)	11 (10.2)	0.85*
Tabaquismo	24 (14.81)	5 (9.3)	19 (17.6)	0.16*
Estado de choque	67 (41.36)	15 (27.8)	52 (48.1)	0.01*
Lesión renal aguda	81 (50)	16 (29.6)	65 (60.2)	0.0001*
	Mediana (RIC)	Mediana (RIC)	Mediana (RIC)	
Puntaje de escala APACHE II	11 (7.5-13.5)	11 (7.5-12.5)	11 (11-15)	0.0001§
Puntaje de escala SOFA	6 (4.5-8)	5 (4-6.5)	8 (6-9)	0.001§
Puntaje de escala MexSOFA	8 (8-9.5)	8 (8-9)	9 (8-10)	0.001§

UCI: unidad de cuidados intensivos; IMC: índice de masa corporal; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; RIC: rango intercuartílico; APACHE: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*; SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*; MexSOFA: *Mexican Sequential Organ Failure Assessment*. *Chi cuadrada; †t de Student; ‡prueba exacta de Fisher; §U de Mann Whitney

Como resultados en el análisis multivariado únicamente significativos se presentaron el INL con una RM de 5.18 (IC 95% del 1.19-22.57), el volumen plaquetario medio con una RM de 2.27 (IC 95% 1.43-3.61) y el incremento del puntaje de la escala de severidad APACHE II con una RM de 1.19 (1.08-1.30), como se muestran en el cuadro IV.

Asimismo, se realizó la representación gráfica de estas variables en una gráfica de *forest plot*, como se muestra en la figura 1.

Evaluamos la capacidad de discriminación del INL, el VPM y el puntaje APACHE II para identificar a los sujetos que podrían morir y calculamos el área bajo la curva ROC (aROC). En el caso del INL, encontramos un aROC 0.62 con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%) de 0.58-0.69, $p = 0.02$. El mejor punto de corte fue un valor > 7.04 , y tuvo una sensibilidad del 94.4% y una especificidad del 29.63%, un valor predictivo positivo del 73.1% y un valor predictivo negativo del 70.4%, una razón de verosimilitud positiva de 1.34 y una negativa de 0.19. Para el VPM encontramos una aROC de 0.65 con un IC del 95% de 0.57-0.73, $p = 0.001$. Se buscó el mejor punto de corte mediante la prueba de Youden, y encontramos que un valor > 9.5 tiene una sensi-

bilidad del 30.84% y una especificidad del 92.59%, un valor predictivo positivo del 88.99% y un valor predictivo negativo del 40.82%, una razón de verosimilitud positiva de 4.16 y una negativa de 0.75. En el caso del puntaje de APACHE II, encontramos una aROC de 0.67 con un IC 95% de 0.58-0.76, $p = 0.0001$. Su mejor punto de corte fue > 14 con una sensibilidad de 51% y una especificidad de 80%, una razón de verosimilitud positiva de 2.57 y negativa de 0.61. La curva ROC del INL, el VPM y el APACHE II de pacientes e ingreso y probabilidad de muerte en la UCI se presentan en la figura 2.

Discusión

Nuestro estudio demostró el valor pronóstico del INL y del VPM en pacientes críticos con infección por COVID-19 y SIRA. Estos índices han mostrado una buena discriminación y calibración para identificar sujetos con riesgo de morir al ingreso a la UCI. Además, encontramos que el puntaje de gravedad APACHE II tiene una asociación similar con la mortalidad. Otras características clínicas como la edad, las comorbilidades, las alteraciones de laboratorio basales o el tiempo de evolución previo al ingreso a la UCI no muestra-

Cuadro II Comparación de resultados de laboratorio al ingreso a UCI de acuerdo con la condición clínica de egreso de UCI

	Todos	Vivos	Muertos	p*
Leucocitos ingreso (10 ³ /μL)	11.94 (8.70-17.00)	12.28 (8.62-15.46)	13.53 (8.25-18.57)	0.008
Hemoglobina (g/dL)	13.40 (11.60- 14.90)	13.4 (12-14.2)	13.4 (10.8-15.5)	0.15
Hematocrito (%)	40.70 (36.10-46.12)	40.3 (36.7-44.1)	42 (35.4-48.6)	0.02
VCM (f)	92.15 (88.50-96.72)	92.7 (90.5-94.2)	90.9 (84-93.7)	0.99
HCM (pg)	30 (29-31)	30.2 (29.6-30.9)	29 (28-30.7)	0.61
CMHC (g/dL)	32.5 (31.50-33.25)	32.7 (32.5-32.9)	32.2 (31.5-32.9)	0.004
Plaquetas (10 ³ /μL)	307.5 (227.5 -420)	309 (232-445)	339 (169-447)	0.08
RDW (%)	13.90 (13.20-14.70)	13.3 (12.8-14)	14.2 (13.5-14.7)	0.52
VPM (fl)	8.6 (8.0-9.5)	8 (7-9)	9 (8.4-10.4)	0.001
Neutrófilos (10 ³ /μL)	10.34 (7.25-15.34)	8.47 (7.29-13.84)	12.08 (7.05-17.65)	0.003
Linfocitos (10 ³ /μL)	0.70 (0.47-0.98)	0.9 (0.53-1.24)	0.72 (0.49-0.96)	0.59
Índice neutrófilos/linfocitos	13.96 (9.62-24.82)	12.20 (6.61-21.91)	16.22 (10.29-25.32)	0.02
Creatinina (mg/dL)	0.93 (0.69-1.70)	0.93 (0.69-1.10)	1.20 (0.78-1.47)	0.003
Urea (mg/dL)	53.5 (34.20-84.65)	38.5 (35.1-65.9)	57.8 (42.8-86.5)	0.003
BUN (mg/dL)	23.15 (16.10-36.00)	18 (16.4-30.80)	26 (19.4 -40.40)	0.004
Glucosa (mg/dL)	136.50 (102.0-192.25)	132 (103-191)	155 (115-186)	0.62
LDH (U/L)	525.5 (384.75-693.25)	513.0 (350.5-648.5)	553.0 (323.0-774.5)	0.03
Dímero D (μg/mL)	2.04 (1.20-3.83)	1.28 (1.18-1.56)	2.50 (1.64-9.87)	0.09
Fibrinógeno (mg/dL)	715.50 (575.75-802.00)	791.0 (757.5-817.5)	714.0 (650.0-758.5)	0.33
TTP (segundos)	29.25 (26.25-32.97)	30.1 (28.0-30.25)	29.0 (26.55-30.25)	0.87
TP (segundos)	15.0 (14.0-16.15)	14.7 (13.85-16.4)	15.0 (14.3-15.75)	0.007
Proteína C reactiva (mg/L)	15.15 (7.68-24.73)	16.90 (11.40-23.75)	8.22 (7.50-21.90)	0.23
Ferritina (ng/mL)	1270.0 (674.0-2408.0)	1526.0 (1148.0-2550.5)	1070.0 (556.75-1606.0)	0.74
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	79 (60-113)	81 (75.5-109.0)	84.0 (63.5-108.0)	0.62
pO ₂ (mmHg)	66.0 (57.0-79.0)	68 (58-77)	65 (56.5-79)	0.87
Gradiente alveolo/arterial O ₂	329 (167.0-402.7)	342 (173-408)	345.5 (244.0-404.5)	0.71
Presión alveolar oxígeno (mmHg)	409.2 (257.85-469.80)	413.7 (260.4-463.0)	427.9 (320.5-475.4)	0.81

*U de Mann Whitney

UCI: unidad de cuidados intensivos; VCM: volumen corpuscular medio; HCM: hemoglobina corpuscular media; CMHC: concentración de hemoglobina corpuscular media; RDW: ancho de distribución eritrocitaria; VPM: volumen plaquetario medio; BUN: nitrógeno ureico en sangre; LDH: lactato deshidrogenasa; TTP: tiempo de tromboplastina parcial; TP: tiempo de protrombina; pO₂: presión parcial de oxígeno

Cuadro III Análisis univariado de asociación con mortalidad al egreso de la UCI en pacientes ventilados con COVID-19

	RM	IC 95%	p
Edad (años)	1.03	1.00-1.05	0.03
IMC (kg/m ²)	1.06	0.99-1.13	0.09
Diabetes mellitus n (%)	1.65	0.81-3.36	0.16
Tabaquismo	2.09	0.73-5.95	0.16
Estado de choque	2.41	1.19-4.88	0.01
Lesión renal aguda	3.59	1.78-7.23	0.0001
Puntaje de escala APACHE II	1.16	1.08-1.25	0.0001
Puntaje de escala SOFA	1.3	1.10-1.53	0.001
Puntaje de escala MexSOFA	1.75	1.31-2.36	0.0001
Leucocitos ingreso (10 ³ /μL)	1.07	1.01-1.13	0.02
Hemoglobina (g/dL)	0.98	0.95-1.02	0.39
Hematocrito (%)	1.05	1.00-1.10	0.03
CMHC (pg)	0.84	0.69-1.03	0.09
VPM (fl)	1.69	1.23-2.34	0.001
Neutrófilos (10 ³ /μL)	1.08	1.02-1.15	0.01
Índice neutrófilos/linfocitos	1.03	1.00-1.05	0.04
Índice neutrófilos/linfocitos > 7.04	6.54	2.36-18.06	0.0001
Creatinina (mg/dL)	1.1	0.94-1.27	0.2
Urea (mg/dL)	1.01	1.00-1.02	0.02
BUN (mg/dL)	1.03	1.00-1.05	0.01
LDH (U/L)	1	1.00-1.01	1
Dímero D (μg/mL)	1	0.99-1.01	1
TP (segundos)	1.18	0.97-1.43	0.09

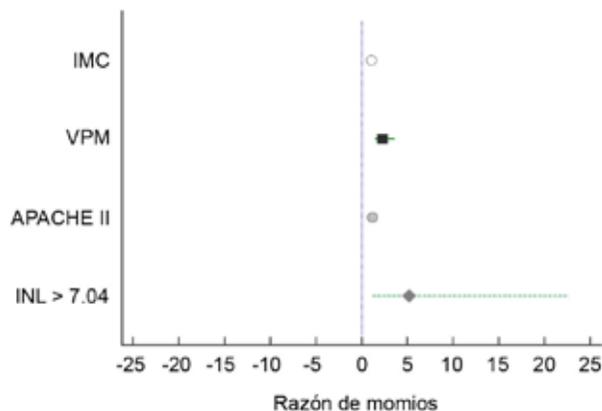
RM: razón de momios; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; IMC: índice de masa corporal; APACHE: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*; SOFA: *Sequential Organ Failure Assesment*; MexSOFA: *Mexican Sequential Organ Failure Assesment*; CMHC: concentración de hemoglobina corpuscular media; VPM: volumen plaquetario medio; BUN: nitrógeno ureico en sangre; LDH: lactato deshidrogenasa; TP: tiempo de protrombina

Cuadro IV Análisis multivariado de asociación con mortalidad al egreso de la UCI en pacientes ventilados con COVID-19

	RM	IC 95%	p
Índice neutrófilos/linfocitos > 7.04	5.18	1.19-22.57	0.03
VPM (fl)	2.27	1.43-3.61	0.0001
Puntaje de escala APACHE II	1.19	1.08-1.30	0.0001
IMC (kg/m ²)	1.09	0.99-1.19	0.05

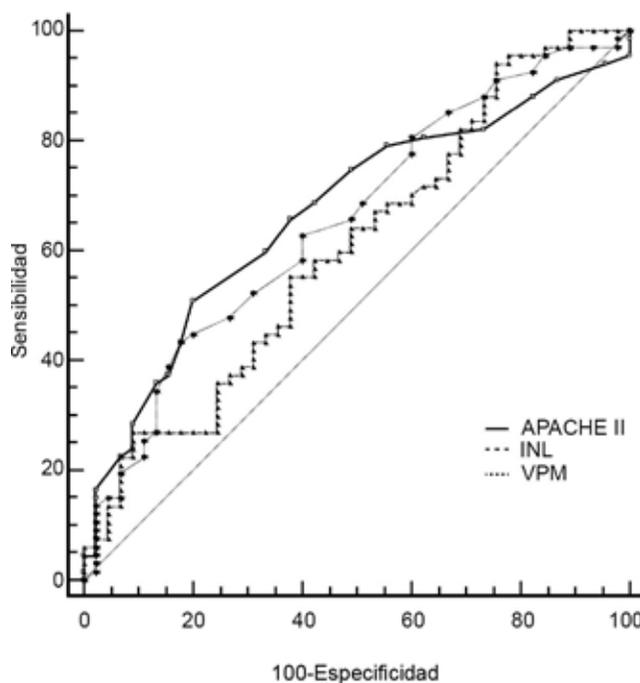
UCI: unidad de cuidados intensivos; RM: razón de momios; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; VPM: volumen plaquetario medio; APACHE: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*; IMC: índice de masa corporal

Figura 1 Forest plot de análisis multivariado y mortalidad en unidad de cuidados intensivos de pacientes críticos con COVID-19 y SIRA



IMC: índice de masa corporal; VPM: volumen plaquetario medio; APACHE: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*; INL: Índice neutrófilo/linfocito; SIRA: síndrome de insuficiencia respiratoria aguda

Figura 2 Curvas ROC de los índices hematológicos evaluados con el riesgo de muerte en UCI



APACHE: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*; INL: Índice neutrófilo/linfocito; VPM: volumen plaquetario medio

ron asociación. Describimos dos elementos comunes de los laboratorios de rutina al ingreso a la UCI, como el INL y el VPM, que se pueden usar para identificar pacientes con alto riesgo de morir con SIRA, con el valor de corte respectivo.

La mortalidad en los pacientes en estado crítico reportada en las distintas series tiene una amplia variación, en función de la condición de soporte que requieran los pacientes, como es el uso de ventilación mecánica, las sobreinfecciones y las comorbilidades, con un rango del 30 al 92%. En nuestro caso, si bien la mortalidad reportada es alta, es acorde a la condición de pacientes en estado crítico con ventilación mecánica y SIRA.⁹

El INL se ha descrito como un índice simple, económico y de uso común y fácilmente disponible, el cual nos puede proporcionar información sobre un proceso inflamatorio.⁶ En el contexto de la COVID-19, ha mostrado una buena capacidad para poder discriminar los casos severos por COVID-19.^{10,11,12} Diversas series de casos se han presentado con incremento en el INL y su asociación con mortalidad; sin embargo, con diferentes puntos de corte al encontrado, con amplio espectro de tipos de pacientes con infección por COVID-19 y con diferentes condiciones asociadas a mortalidad, como es la edad y el sexo.^{12,13,14,15,16,17,18}

Se ha observado que las plaquetas pueden ser estimuladas y activadas por la proteína *spike* del SARS-CoV-2, lo cual genera una condición de hiperactividad y participa activamente en la respuesta inflamatoria.¹⁸

Entre los cambios descritos en otras series de pacientes con COVID-19, en relación con las plaquetas se ha observado que existe un incremento en el conteo, así como en los índices plaquetarios que habitualmente se reportan en comparación con sujetos que no tienen COVID-19.^{19,20} Además de estos cambios, existen diversas relaciones de los índices plaquetarios, las cuales se han asociado a mayor riesgo de muerte en pacientes con COVID-19, pero con menor severidad de la enfermedad en comparación con nuestros pacientes^{20,21} y con puntos de corte diferentes al valor que hemos encontrado. Esto podría explicarse por la diferencia en la gravedad de la enfermedad y porque otros autores incluyen pacientes no ventilados.^{18,19,20,21,22}

Quispe-Pari *et al.*¹⁹ encontraron en su cohorte de pacientes un valor pronóstico del VPM con una adecuada especificidad y baja sensibilidad, muy similar a la nuestra; sin embargo, con un punto de corte mayor. Entre las limitantes de ese trabajo, está que tiene un menor número de pacientes y no define la severidad de estos por medio de alguna escala. Durmus *et al.* observaron en su serie de pacientes que un incremento en el VPM con un punto de corte > 8.1 se asocia con mayor riesgo de requerir terapia intensiva, con

un comportamiento similar con una alta especificidad y una sensibilidad moderada.²⁰

Antes de la pandemia por COVID-19, estas variables pronósticas habían demostrado su utilidad pronóstica en otros escenarios clínicos de cuidados críticos, como infecciosos, neoplásicos o estados inflamatorios. En el caso del APACHE II, coincidimos con la literatura que indica que puede ser una buena herramienta pronóstica en este grupo de pacientes.²³

En un estudio realizado en los Emiratos Árabes, en pacientes críticos con COVID-19, donde solo el 49% de los pacientes recibió ventilación mecánica, los autores encontraron que el incremento del puntaje APACHE II medido al ingreso mostró una asociación con un mayor riesgo de muerte. Sin bien es un resultado similar al nuestro, es importante considerar que la mitad de sus pacientes no tenían ventilación mecánica, lo que podría explicar un menor puntaje de severidad en relación con lo que nosotros observamos. Junto con este índice de severidad, también observaron que el INL tuvo asociación con la mortalidad. Los autores encontraron un punto de corte mucho más alto, una sensibilidad mucho menor y una especificidad ligeramente más alta; sin embargo, no hacen la distinción de este marcado entre sujetos que recibieron ventilación mecánica y los que no.²⁴ En otro grupo de Egipto, en pacientes en estado crítico, también se encontró que el puntaje de APACHE II se asocia con mayor riesgo de muerte, pero con significación limítrofe, lo cual también puede explicarse por la combinación de pacientes con y sin ventilación mecánica y un diferente nivel de severidad de la condición aguda.²⁵

Nuestros resultados deben interpretarse en el contexto de las limitaciones del estudio, que incluyen el diseño de un solo centro y el tamaño de la muestra limitado, aunque puede generar nuevas hipótesis o permitir que los diseños confirmen nuestros resultados, por lo que es necesario confirmar nuestros resultados en otras UCI y poblaciones.

Conclusión

La mortalidad en este grupo de pacientes críticos con COVID-19 y SIRA es alta. Los valores de INL, VPM y APACHE II al ingreso a la UCI están asociados con la mortalidad en este grupo de pacientes. La búsqueda intencional de estos marcadores hematológicos y el puntaje APACHE II en el momento del ingreso a la UCI pueden ser herramientas útiles para identificar sujetos con mayor riesgo de muerte.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

Referencias

- Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(3):141-154. doi: 10.1038/s41579-020-00459-7.
- Pollard CA, Morran MP, Nestor-Kalinoski AL. The COVID-19 pandemic: a global health crisis. *Physiol Genomics.* 2020;52:549-557. doi: 10.1152/physiolgenomics.00089.2020
- Ortiz-Brizuela E, Villanueva-Reza M, González-Lara M, Tamez-Torres K, Román-Montes C, Díaz-Mejía B, et al. Clinical and Epidemiological Characteristics of Patients Diagnosed with COVID-19 in a Tertiary Care Center in Mexico City: A Prospective Cohort Study. *Rev Invest Clin.* 2020;72:165-77. doi: 10.24875/RIC.20000211
- Berlin D, Gulick R, Martinez F. Severe COVID-2019. *N Engl J Med.* 2020;383:2451-60. doi: 10.1056/NEJMc2009575
- Howard R, Kanetsky P, Egan K. Exploring the prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in cancer. *Sci Rep.* 2019;9:19673. doi: 10.1038/s41598-019-56218-z
- Fan Z, Li Y, Ji H, Jian X. Prognostic utility of the combination of monocyte-to lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with NSTEMI after primary percutaneous coronary intervention: a retrospective cohort study. *BMJ Open.* 2018;8:e023459. doi: 10.1136/bmjopen-2018-023459
- Korniluk A, Koper-Lenkiewicz O, Kaminska J, Kemona H, Dymicka-Pierkarska V. Mean Platelet Volume (MPV): New Perspectives for an Old Marker in the Course and Prognosis of Inflammatory Conditions. *Mediators Inflamm.* 2019;2019:9213074. doi: 10.1155/2019/9213074
- Ranieri VM, Rubenfeld GD, Taylor Thompson B, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al; ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA.* 2012;307:2526-33. doi: 10.1001/jama.2012.5669
- Serafim RB, Póvoa P, Souza-Dantas V, Kaili AC, Salluh JIF. Clinical course and outcomes of critically ill patients with COVID-19 infection: a systematic review. *Clin Microbiol Infect.* 2021; 27:47-54. doi: 10.1016/j.cmi.2020.10.017
- Ma A, Cheng J, Yang J, Diong M, Liao X, Kang Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive biomarker for moderate-severe ARDS in severe COVID-19 patients. *Critical Care.* 2022;24:288. doi: 10.1186/s13054-020-03007-0
- Lagunas-Rangel FA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;92:1733-4. doi: 10.1002/jmv.25819
- 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;24:647 doi: 10.1186/s13054-020-033748
- Wang Y, Zhao J, Yang L, Hu J, Yao Y. Value of the Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Predicting COVID-19 Severity: A Meta-analysis. *Dis Markers.* 2021;2021:2571912. doi: 10.1155/2021/2571912
- Carreras M, Dasque C, Stolar M, Parodi MN, Barrios RN, Estramiana Y, et al. Importancia del índice neutrófilo-linfocito en su asociación con mortalidad en pacientes con COVID-19: Experiencia en un centro de salud en Argentina. *Rev Chilena Infectol.* 2021;38(6):768-73. doi: 10.4067/s0716-10182021000600768
- Ben Jemaa A, Salhi N, Ben Othmen M, Ben Ali H, Guissouma J, Ghadhoune H, et al. Evaluation of individual and combined NLR, LMR and CLR ratio for prognosis disease severity and outcomes in patients with COVID-19. *Int Immunopharmacol.* 2022;109:108781. doi: 10.1016/j.intimp.2022.108781
- La Torre G, Marte M, Massetti AP, Carli SM, Romano F, Mastroianni CM, et al.; COVID-Collaborative group. The neutrophil/lymphocyte ratio as a prognostic factor in COVID-19 patients: a case-control study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022;26(3):1056-64. doi: 10.26355/eurrev_202202_28017
- Ergenç H, Ergenç Z, Dog An M, Usanmaz M, Gozdas HT. C-reactive protein and neutrophil-lymphocyte ratio as predictors of mortality in coronavirus disease 2019. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2021;67(10):1498-502. doi: 10.1590/1806-9282.20210679
- Zhang S, Liu Y, Wang X, Yang L, Li H, Wang Y, et al. SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19. *J Hematol Oncol.* 2020;13(1):120. doi: 10.1186/s13045-020-00954-7
- Quispe-Pari JF, Gonzales-Zamora JA, Munive-Dionisio J, Castro-Contreras C, Villar-Astete A, Kong-Paravicino C, et al. Mean Platelet Volume as a Predictor of COVID-19 Severity: A Prospective Cohort Study in the Highlands of Peru. *Diseases.* 2022;10:22. doi: 10.3390/diseases10020022
- Durmus Kocak N, Oruc O, Boga S, Acar C, Kavas M, Aydogan Eroglu S, et al. Use of Radiology, D-Dimer, and Mean Platelet Volume Combination as a Prognostic Marker in Hospitalized Coronavirus Disease-19 Patients. *Front Med (Lausanne).* 2022;8:788551. doi: 10.3389/fmed.2021.788551
- Shankaralingappa A, Tummidhi S, Arun Babu T. Diagnostic value of platelet indices in COVID 19 infection: a case-control study from a single tertiary care center. *Egypt J Intern Med.* 2022;34:35. doi: 10.1186/s43162-022-00123-x
- Yardımcı AC, Yıldız S, Ergen E, Ballı H, Ergene E, Guner YS, et al. Association between platelet indices and the severity of the disease and mortality in patients with COVID-19. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021; 21:6731-40. doi: 10.26355/eurrev_202111_27118
- Cheng P, Wu H, Yang J, Song X, Xu M, Li B, et al. Pneumonia scoring systems for severe COVID-19: which one is better. *Virol J.* 2021;18:33. doi: 10.1186/s12985-021-01502-6
- Ismail K, Bensasi H, Taha A, Nazir A, Abdelkhalek M, Mohamed W. et al. Characteristics and outcome of critically ill patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19) pneumonia admitted to a tertiary care center in the United Arab Emirates during the first wave of the SARS-CoV-2 pandemic. A retrospective analysis. *PLoS ONE.* 16(10):e0251687. doi: 10.1371/journal.pone.0251687
- Nassar Y, Mokhtar A, Elhadidy A, Elsayed M, Mostafa F, Rady A, et al. Outcomes and risk factors for death in patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19) pneumonia admitted to the intensive care units of an Egyptian University Hospital. A retrospective cohort study. *J Infect Public Health.* 2021; 10:13818. doi: 10.1016/j.jiph.2021.06.012