

Herrera Jais, Florencia Naidin

**Parámetros leucocitarios en el
hemograma de pacientes con
COVID-19 del Hospital San Juan
Bautista de Catamarca**

**Tesis para la obtención del título de posgrado de
Especialista en Bioquímica Clínica: Área
hematología**

Directora: Moyano, María Cecilia

Documento disponible para su consulta y descarga en Biblioteca Digital - Producción Académica, repositorio institucional de la Universidad Católica de Córdoba, gestionado por el Sistema de Bibliotecas de la UCC.



[Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional.](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)



**UNIVERSIDAD
CATÓLICA DE CÓRDOBA**

Universidad Jesuita

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CÓRDOBA

Facultad de Ciencias Químicas

**PARÁMETROS LEUCOCITARIOS EN EL
HEMOGRAMA DE PACIENTES CON COVID-19 DEL
HOSPITAL SAN JUAN BAUTISTA DE CATAMARCA**

Trabajo Final de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Católica de

Córdoba conforme a los requisitos para obtener el título de:

Especialización en Bioquímica Clínica, Área Hematología

por

Bioquímica FLORENCIA NAIDIN HERRERA JAIS

2023

Directora de Trabajo Final

Bioq. Esp en Hematología María Cecilia Moyano

Comisión Evaluadora de Trabajo Final

Bioq. Esp. Lilian Negro

Bioq. Esp. Camila Olivera

Bioq. Esp. Alejandra Rivas

Director de la Carrera

Dr. Miguel Ángel Orsilles

Facultad de Ciencias Químicas, UCC.

PARÁMETROS LEUCOCITARIOS EN EL HEMOGRAMA DE PACIENTES CON COVID-19 DEL HOSPITAL SAN JUAN BAUTISTA DE CATAMARCA

Agradecimientos:

A la Dra. María Cecilia Moyano por apoyarme en el desarrollo del trabajo final, por transmitir sus conocimientos de gran trayectoria en el área de Hematología, por su paciencia y por ser gran estímulo y motivación en el trayecto de esta investigación.

Al Dr. Miguel Ángel Orsilles y demás profesores de la carrera que han logrado entusiasmarme aún más y transmitirme la pasión y el compromiso en mi trabajo, motivando siempre el perfeccionamiento en la Hematología.

A mis colegas que han estado acompañándome en el desarrollo de este proyecto, apoyando y alentando mis ideas.

A mis compañeros de la séptima promoción de la Especialidad en Hematología, que han hecho más ameno y confortable el camino de la carrera y de los cuales me llevo una valiosa amistad.

A mi familia y a mis amigos, especialmente a mi madre, quien con su amor, paciencia y esfuerzo ha permitido que hoy llegue a este lugar, gracias por inculcar en mí el ejemplo del esfuerzo, la superación y perseverancia en todo lo que emprenda, y por estar siempre a mi lado brindándome su apoyo incondicional.

A Franco, mi compañero de vida, por su gran apoyo personal y gran ayuda en la realización de este proyecto. Por estar siempre a mi lado, en los días buenos y no tan buenos que han tocado en este camino.

A mi hija Justina, que llegó en el transcurso de este proyecto, quien me motiva diariamente a intentar ser la mejor versión de mí en todos los ámbitos de la vida. Gracias por la paciencia y por ser el mejor regalo que me dio la vida.

PARÁMETROS LEUCOCITARIOS EN EL HEMOGRAMA DE PACIENTES CON COVID-19 DEL HOSPITAL SAN JUAN BAUTISTA DE CATAMARCA

Índice General	Página
RESUMEN.....	VII
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. EPIDEMIOLOGÍA DE COVID-19	1
1.2. ETIOLOGÍA DE COVID-19	1
1.3. PATOGÉNESIS	3
1.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN	6
1.5. DIAGNÓSTICO	7
2. IDENTIFICACIÓN, DELIMITACIÓN Y JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA..	8
2.1. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA	8
3. TRABAJO CIENTÍFICO.....	13
3.1. OBJETIVO GENERAL.....	13
3.2. MATERIALES Y MÉTODOS.....	13
3.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS	14
3.4. RESULTADOS.....	15
4. DISCUSIÓN.....	20
4.1. ANÁLISIS DE LEUCOCITOS TOTALES	20
4.2. ANÁLISIS DE NEUTRÓFILOS, LINFOCITOS Y RNL.....	20
4.3. ANÁLISIS DE GRANULOCITOS INMADUROS	23
4.4. ANÁLISIS DE EOSINÓFILOS Y BASÓFILOS	23
4.5. ANÁLISIS DE MONOCITOS	24
4.6. ANÁLISIS DE PCR	24
4.7. RNL Y OTROS NUEVOS PARÁMETROS.....	25
5. CONCLUSIÓN.....	27
6. BIBLIOGRAFÍA	28

PARÁMETROS LEUCOCITARIOS EN EL HEMOGRAMA DE PACIENTES CON COVID-19 DEL HOSPITAL SAN JUAN BAUTISTA DE CATAMARCA

Índice de Abreviaturas:

229E: Coronavirus humano 229E (Especie de estudiante estudiado)

3'-UTR: Región 3'- no traducida

5'-UTR: Región 5' no traducida

ACE2: Enzima Convertidora de Angiotensina 2

ANOVA: Análisis de la Varianza

ARN: Ácido Ribonucleico

COVID-19: Enfermedad por coronavirus 19

DPP4: Dipeptidil Peptidasa 4

EDTA K3: Ácido Etilendiaminotetraacético Tripotásico

FMO: Falla multiorgánica

HKU1: Coronavirus humano HKU1 (Hong Kong University)

IgG: Inmunoglobulina G

IgM: Inmunoglobulina M

IL-10: Interleuquina 10

IL-1 β : Interleuquina 1 β

IL-6: Interleuquina 6

IL-8: Interleuquina 8

LCR: Cociente de valor absoluto de Linfocitos / Proteína C Reactiva

LMR: Relación Linfocitos / Monocitos

MERS: Síndrome Respiratorio del Medio Oriente

MERS-CoV: Coronavirus del Síndrome Respiratorio del Medio Oriente

PARÁMETROS LEUCOCITARIOS EN EL HEMOGRAMA DE PACIENTES CON COVID-19 DEL HOSPITAL SAN JUAN BAUTISTA DE CATAMARCA

Índice de Abreviaturas:

NL63: Coronavirus humano NL63 (NetherLand)

OC43: Coronavirus humano OC43 (Cultivo de órganos)

OMS: Organización Mundial de la Salud

ORF: Marco de lectura abierto

PCR: Proteína C Reactiva

PL: Parámetros leucocitarios

PLR: Valor de Plaquetas / Valor absoluto de Linfocitos absolutos

PMN: Polimorfonucleares

RER: Retículo Endoplasmático Rugoso

RNL: Relación Neutrófilos/Linfocitos en valores absolutos

RT-PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa de Transcripción Inversa en Tiempo Real

S: Glicoproteína de la espícula de la envoltura viral

SAH: Sociedad Argentina de Hematología

SARS: Síndrome Respiratorio Agudo Severo

SARS-CoV: Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo

SARS-CoV-2: Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo

SARS-like-CoV de murciélago: Coronavirus de murciélago semejante a Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo

SDRA: Síndrome de Distrés Respiratorio

SP: Sangre Periférica

TNF- α : Factor de Necrosis Tumoral α

PARÁMETROS LEUCOCITARIOS EN EL HEMOGRAMA DE PACIENTES CON COVID-19 DEL HOSPITAL SAN JUAN BAUTISTA DE CATAMARCA

Índice de Abreviaturas:

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

UCIR: Unidad de Cuidados Intensivos Respiratorios

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana

PARÁMETROS EN EL HEMOGRAMA DE PACIENTES CON COVID-19 DEL HOSPITAL SAN JUAN BAUTISTA DE CATAMARCA

Índice de Figuras:	Página
Figura 1 Organización del genoma de los betacoronavirus para humanos (SARS-CoV-2, SARS-CoV y MERS-CoV)	3
Figura 2 El ciclo de la vida del SARS-CoV-2 en las células huésped	5
Figura 3A (A – F) Anomalías morfológicas en frotis de sangre periférica de Diferentes pacientes con COVID-19	10
Figura 3B (G – L) Anomalías morfológicas en frotis de sangre periférica de Diferentes pacientes con COVID-19	11
Figura 4 RNL vs Valor Absoluto de Linfocitos	16
Figura 5 RNL vs PCR (mg/L)	16
Figura 6 Valor absoluto de Linfocitos vs PCR	17
Figura 7 Días de internación (horas) vs RNL	19

PARÁMETROS LEUCOCITARIOS EN EL HEMOGRAMA DE PACIENTES CON COVID-19 DEL HOSPITAL SAN JUAN BAUTISTA DE CATAMARCA

Índice de Tablas	Página
Tabla 1 Parámetros leucocitarios	15
Tabla 2 Parámetros leucocitarios en función del transcurso de los días de internación	17

Resumen

La pandemia de COVID-19 que se originó en Wuhan, provincia de Hubei, China, en diciembre de 2019 tuvo como agente etiológico a un nuevo coronavirus de origen zoonótico denominado SARS – CoV- 2. El espectro clínico de la infección por coronavirus causante del síndrome respiratorio agudo severo, varía desde una infección asintomática hasta una enfermedad capaz de provocar daños multiorgánicos, convirtiéndose en una patología potencialmente mortal. El objetivo de este trabajo fue evaluar los parámetros leucocitarios (PL) en el hemograma de pacientes mayores de 18 años de ambos sexos, con diagnóstico confirmado de COVID-19, que estuvieron internados en el sector UCIR (Unidad de Cuidados Intensivos Respiratorios) en el Hospital San Juan Bautista situado en San Fernando del Valle de Catamarca, Argentina, durante el periodo abril-mayo del año 2021. Se analizaron 2 grupos poblacionales: en el primer grupo se evaluaron los PL al inicio de la internación y, posteriormente, en un grupo de pacientes de la población anterior (n=61), se realizó el seguimiento de los mismos a las 24, 48 y 72 h. La primera población estudiada estuvo compuesta por 178 pacientes adultos de ambos sexos, con un promedio de edad de 63 ± 18 años; el 55 % (n=98), de sexo femenino. Los PL analizados presentaron los siguientes valores medios; leucocitos de $9.56 \times 10^3/\mu\text{L}$; valor absoluto de neutrófilos segmentados de $7.65 \times 10^3/\mu\text{L}$; valor relativo de neutrófilos segmentados de 78%; valor absoluto de linfocitos de $1.38 \times 10^3/\mu\text{L}$; valor relativo de linfocitos de 15%. Relación Neutrófilos/Linfocitos (RNL) de 9.87. El 54% de los pacientes (n=97) presentó linfopenia y un 60% (n=107) neutrofilia. En aquellos pacientes a los que se le realizó seguimiento, se demostró que los mismos presentaban una RNL media elevada de 8.21 al ingreso, con un franco aumento a las 24 h (RNL media de 11.19), pero con una disminución a las 48 h y, un aumento 72 h posteriores, lo que provocó que no se encontraran diferencias significativas en los PL en función del tiempo. En conclusión, el monitoreo de los PL puede contribuir al seguimiento de los pacientes hospitalizados en UCIR. Considerando que la linfopenia, la neutrofilia y una RNL elevada, están asociadas a resultados adversos, estos hallazgos demuestran que los datos del hemograma son relevantes al brindar información rápida y eficiente para la toma de decisiones médicas.

Palabras claves: Coronavirus, COVID-19, Leucocitos, Neutrófilos Segmentados, Linfocitos, Relación Neutrófilos Linfocitos, Proteína C Reactiva, Síndrome inflamatorio.

1. Introducción

1.1. Epidemiología de COVID-19

A fines de 2019 varios centros de salud de la ciudad de Wuhan, capital de Hubei, provincia de China, informaron que ciertos grupos de pacientes con neumonía por causa desconocida estaban vinculados epidemiológicamente a un mercado mayorista de mariscos y animales silvestres. El patógeno fue identificado como un tipo de coronavirus, que fue denominado como Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV-2), que causa la enfermedad por coronavirus 19 (COVID-19) (Zhu *et al.*, 2020).

A pesar de los esfuerzos para contener su propagación, la epidemia se extendió a muchos países en Asia y, en enero de 2020, se identificaron pacientes infectados en Europa y América (Lu *et al.*, 2020). Esto provocó que el 11 de marzo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declare la pandemia provocada por este virus.

1.2. Etiología de COVID-19

Los coronavirus son virus de ARN (Ácido ribonucleico) envuelto, que fueron descritos desde mediados del siglo pasado y se distribuyen ampliamente entre humanos, otros mamíferos y aves. Producen enfermedades respiratorias, entéricas, hepáticas y neurológicas. Hay 7 especies que causan enfermedad en humanos y 4 de ellas; 229E (Coronavirus humano 229E - Especie de estudiante estudiado), OC43 (Coronavirus humano OC43 - Cultivo de órganos), NL63 (Coronavirus humano NL63 – NetherLand) y H0KU1 (Coronavirus humano HKU1 - Hong Kong University) causan frecuentemente infecciones del tracto respiratorio superior en adultos inmunocompetentes (Su *et al.*, 2016).

Otras dos cepas, coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV), son de origen zoonótico y se han relacionado con enfermedades mortales. El SARS-CoV fue el agente causal de las epidemias de síndrome respiratorio agudo severo en 2002 y 2003 en la provincia de Guangdong, China, y que se diseminó por 32 países, causando 8096 casos con una mortalidad del 10%. Se notificaron 28 casos desde el 26 de diciembre de 2002 hasta el 19 de enero de 2003 de los cuales, 13 pacientes eran trabajadores de la salud (Zhong *et al.*, 2003).

El MERS-CoV fue el patógeno responsable de graves epidemias de enfermedades respiratorias en 2012 en Medio Oriente, que se diseminó por 27 países, con una mortalidad del 35% (Zaki *et al.*, 2012).

El análisis filogenético del séptimo coronavirus aislado, el SARS-CoV-2, demostró que pertenece al género betacoronavirus, que incluye a los coronavirus (SARS-CoV, SARS-like-CoV de murciélago y otros) descubiertos en humanos, murciélagos y otros animales salvajes. Es probable que el virus tenga su reservorio natural en los murciélagos y, dada la capacidad de recombinación frecuente de su genoma, haya infectado un huésped intermediario y luego, este, al ser humano (Shereen *et al.*, 2020).

Basándose en secuencias de nucleótidos del genoma completo, los virus se agrupan en cuatro géneros: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus y Deltacoronavirus. Los virus SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2 se encuentran dentro de los betacoronavirus (Shereen *et al.*, 2020).

Cuando se analiza la organización del genoma de los betacoronavirus para humanos, se puede observar una gran similitud entre ellos, como muestra la **figura 1**, compuesta por la región 5' no traducida (5'-UTR), el marco de lectura abierto (ORF) que codifica proteínas no estructurales involucradas en la replicación (verde), proteínas estructurales que incluyen proteínas de espiga (azul), proteínas de envoltura (rojo), proteínas de membrana (rosa), proteínas de la nucleocápside (celeste), proteínas accesorias (gris claro) y la región 3' no traducida (3'- UTR). En dicha imagen se destacan puntos subrayados en color rojo que muestran proteínas con una variación clave entre SARS-CoV y SARS – CoV-2 (Shereen *et al.*, 2020).

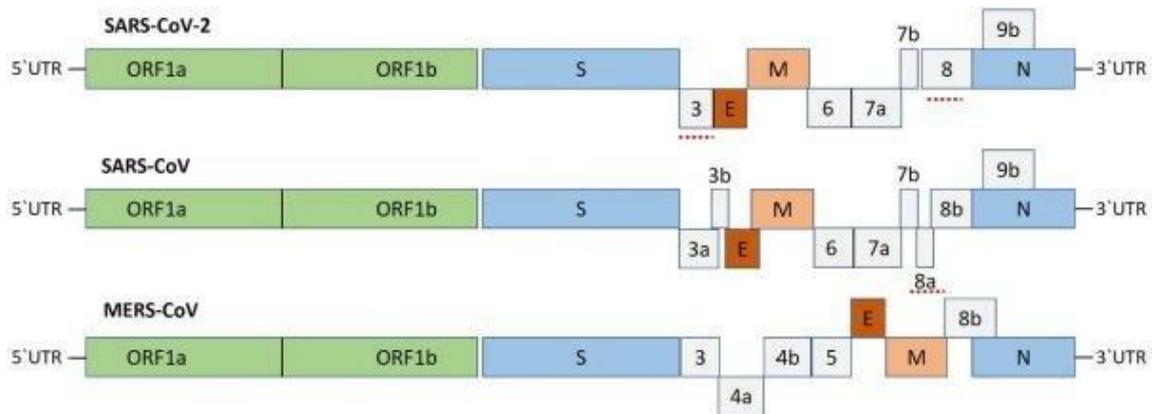


Figura 1. Organización del genoma de los betacoronavirus. El genoma del betacoronavirus para humanos (SARS-CoV-2, SARS-CoV y MERS-CoV) se compone de la región 5'-no traducida (5'-UTR), marco de lectura abierto (ORF) 1a/b (verde) que codifica proteínas no estructurales para la replicación, proteínas estructurales que incluyen a la proteína de espiga (azul), proteínas de envoltura (rojo), proteínas de membrana (rosa), proteínas de la nucleocápside (celeste) y proteínas accesorias (gris claro) y la región 3'-no traducida (3'-UTR). Los puntos subrayados en rojo son proteínas que muestran una variación clave entre SARS-CoV y SARS-CoV-2. (Shereen *et al.*, 2020).

1.3. Patogénesis

Teniendo en cuenta los informes elaborados conjuntamente por el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación y el Ministerio de Salud de la Nación en el año 2021, existen distintas vías de transmisión del SARS-CoV-2; por aerosoles que son partículas de menor tamaño producidas en gran cantidad en todas las actividades respiratorias (respirar, hablar, toser o estornudar) y contagian al ser inhaladas. La cantidad de aerosoles producidos por una persona aumenta con el tono de voz y con la actividad física. Sumado a que la mayor exposición ocurre mientras más cerca estamos de la persona infectada y, se puede desarrollar un contagio por proximidad si la distancia se encuentra dentro de los 2 metros. Otra vía de transmisión es a través de gotas que, son aerosoles de gran tamaño (>100 μm) principalmente emitidos al estornudar o toser, que pueden impactar sobre ojos, nariz o boca de una persona que se encuentra cerca. Y, por último, por superficies o fómites que, hace referencia al contacto de algún objeto o superficie que se encuentra contaminado con el virus y que, luego toma contacto con alguna mucosa. Esta vía de contagio es muy importante, dado que el virus puede mantenerse viable por 3 o más días en algunas superficies como el plástico y el metal (Han & Yang, 2020; Van Doremalen *et al.*, 2020).

A diferencia de los coronavirus 229E, OC43, NL63 y HKU1, que frecuentemente producen infecciones del tracto respiratorio superior, los SARS-CoV, SARS-CoV-2 y MERS-

CoV, afectan el tracto respiratorio inferior causando principalmente neumonía. Esto probablemente esté relacionado con la presencia de receptores de dipeptidil peptidasa 4 (DPP4) y de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en el tracto respiratorio inferior, que son los principales receptores humanos para la glicoproteína de la espícula de la envoltura (S) de MERS-CoV y SARS-CoV/SARS-CoV-2, respectivamente. Es importante destacar que, si bien el 83% de los receptores ACE2 se expresan en células del epitelio alveolar, el resto se encuentran distribuidos en corazón, riñones, endotelio y tubo digestivo, lo que podría hacer referencia a la diversidad de síntomas. La glicoproteína S del SARS-CoV-2 desempeña un papel esencial en la unión a los receptores ACE2 en las células del huésped y determina su tropismo. La afinidad de la unión es de 10 a 20 veces mayor en el SARS-CoV-2 que en el SARS-CoV. Asimismo, se ha demostrado que la replicación del SARS-CoV-2 en pneumocitos tipo I y II y en macrófagos alveolares, en las primeras 48 horas de la infección, es significativamente mayor que la del SARS-CoV, produciendo 3,2 veces más partículas virales. Coincidiendo con esto, la carga viral en la saliva de la pared posterior de la faringe es mucho más elevada durante la primera semana desde el inicio de los síntomas de COVID-19. Estos hallazgos pueden explicar la rápida evolución, la gran capacidad de transmisión de persona a persona y la transmisión en la fase presintomática (Zhou et al., 2020; Tsang et al., 2020). El virus comienza con su ciclo de vida cuando la proteína S se une al receptor celular ACE2, proceso que se encuentra ilustrado en la figura 2. Esta unión provoca un cambio conformacional en la proteína S que facilita la fusión de la envoltura viral con la membrana celular, a través de la vía endosomal. Luego, el SARS-CoV-2 libera ARN en la célula huésped, que se traduce en poliproteínas replicasas virales, que luego se escinden en pequeños productos mediante proteinasas virales. La polimerasa produce una serie de ARN mensajero subgenómicos mediante transcripción discontinua y finalmente se traduce en proteínas virales relevantes. Posteriormente, las proteínas virales y el ARN genómico se ensamblan en viriones en el Retículo Endoplasmático Rugoso (RER) y en el Aparato de Golgi y luego se transportan a través de vesículas y se liberan fuera de la célula (Shereen *et al.*, 2020).

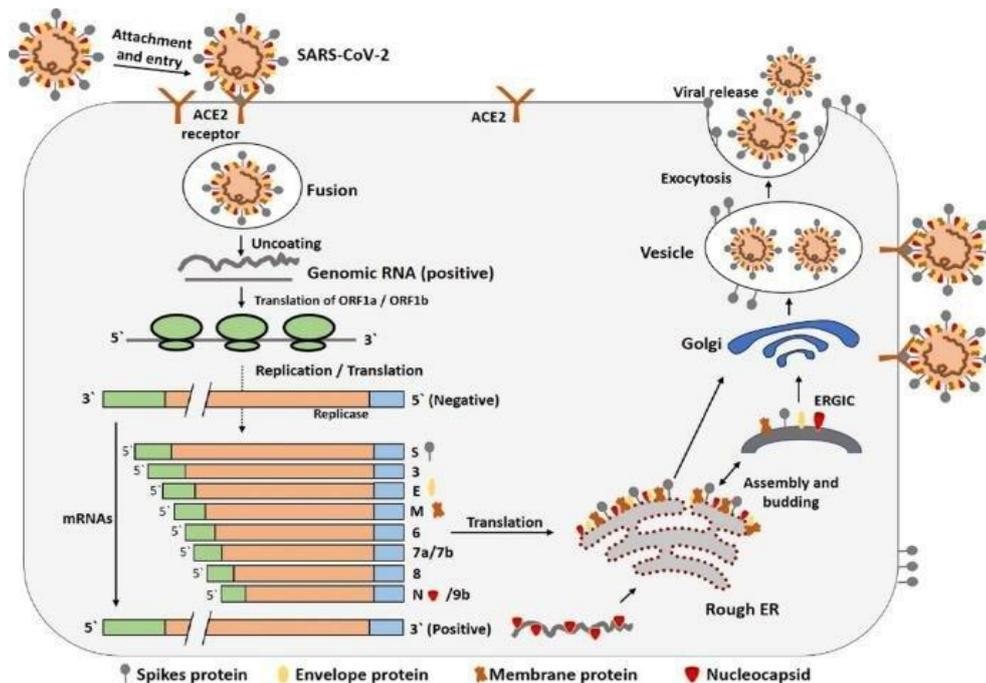


Figura 2. El ciclo de vida del SARS-CoV-2 en las células huésped. Comienza su ciclo de vida cuando la proteína S se une al receptor celular ACE2. Después de la unión al receptor, el cambio conformacional en la proteína S facilita la fusión de la envoltura viral con la membrana celular a través de la vía endosómica. Luego, el SARS-CoV-2 libera ARN en la célula huésped. El ARN genómico se traduce en poliproteínas replicasas virales, que luego se escinden en pequeños productos mediante proteinasas virales. La polimerasa produce una serie de ARN mensajero subgenómicos mediante transcripción discontinua y finalmente se traduce en proteínas virales relevantes. Posteriormente, las proteínas virales y el ARN genómico se ensamblan en viriones en el RER y en el Aparato de Golgi y luego transportan a través de vesículas y se liberan fuera de la célula. (Shereen *et al.*, 2020).

Al ingresar a las células epiteliales alveolares, el SARS-CoV-2 se reproduce rápidamente y desencadena una fuerte respuesta inmune, lo que resulta en un síndrome de **“tormenta de citoquinas”**, produciendo daño en el tejido pulmonar y desencadenando un grupo de trastornos caracterizados por la producción descontrolada de citoquinas proinflamatorias especialmente TNF- α (Factor de Necrosis Tumoral α), IL-1 β (Interleuquina 1 β), IL-6 (Interleuquina 6), IL-8 (Interleuquina 8) e IL-10 (Interleuquina 10), como también el aumento de reactantes de fase aguda como Proteína C Reactiva (PCR), proteína producida por el hígado que aumenta rápidamente su valor en presencia de procesos inflamatorios en el organismo, como así también la Ferritina, que atraen a los polimorfonucleares (PMN), los que a su vez liberan enzimas y proteasas que producen daño celular provocando un síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) con progresión a falla multiorgánica (FMO) (Mehta *et al.*, 2020; Lopez Perez *et al.*, 2020; Campuzano, 2022). También se ha demostrado que, el número de células T totales, células T CD4+ y células T CD8+ disminuye en pacientes con infección por SARS-CoV-2, y

las células T sobrevivientes se encuentran funcionalmente agotadas, lo que sugiere un fuerte deterioro del sistema inmunológico en los pacientes infectados que puede dar lugar al posible desarrollo de una futura sepsis (Sarzi-Puttini, 2020; López Pérez *et al.*, 2020; López & Mazzuco, 2020).

1.4. Manifestaciones Clínicas y Evolución

La enfermedad COVID-19 tiene un período de incubación de 1 a 14 días, usualmente de 3 a 7 días; no obstante, se han descrito períodos de incubación más prolongados. El espectro de presentaciones clínicas de COVID-19 varía desde la infección asintomática hasta la insuficiencia respiratoria grave. Los síntomas más frecuentes, en pacientes con presentaciones leves a moderadas, son: fiebre, astenia y tos seca, seguidos de otros como: cefalea, congestión nasal, odinofagia, anosmia, ageusia, mialgia y artralgia. Una pequeña proporción de pacientes presenta síntomas gastrointestinales, como náuseas, vómitos y diarrea (He *et al.*, 2020). A medida que la enfermedad progresa, pueden presentarse complicaciones, especialmente en pacientes críticos y con comorbilidades, que incluyen shock, sepsis, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal aguda y FMO (Wang *et al.*, 2020). Estas manifestaciones clínicas generan cambios en los niveles leucocitarios, modificando el recuento diferencial y los valores absolutos de neutrófilos, linfocitos y, consecuentemente, la RNL.

La coagulopatía y la trombocitopenia también son complicaciones frecuentes de COVID-19, que aumentan el riesgo de hemorragia, trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar (Zhou *et al.*, 2020).

La PCR es una proteína de fase aguda no específica inducida por IL-6 en el hígado y sirve como biomarcador sensible de inflamación, infección y daño tisular. El nivel de PCR aumenta rápida y significativamente durante las respuestas inflamatorias agudas (Herold *et al.*, 2020). Algunos autores han demostrado un aumento en la concentración de PCR, asociado a diferentes factores, en pacientes cursando con la infección de SARS-CoV-2 (Albarrán *et al.*, 2020; Demirkol *et al.*, 2022).

1.5.Diagnóstico

El método Gold Standard para el diagnóstico etiológico de la infección por SARS-CoV-2 es la reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa en tiempo real (RT-PCR), realizado en muestras del tracto respiratorio, a partir de muestras como hisopado nasofaríngeo, hisopado orofaríngeo, esputo y lavado broncoalveolar. Las muestras del tracto respiratorio inferior proporcionan mayores cargas virales y, por lo tanto, mayor sensibilidad, pero a veces su obtención es dificultosa (Zhou *et al.*, 2020; He *et al.*, 2020).

La detección de anticuerpos Inmunoglobulina M (IgM) e Inmunoglobulina G (IgG) específicos de SARS-CoV-2, en suero, de los pacientes también se puede utilizar para el diagnóstico, pero, aunque la misma es simple, rápida y económica, presenta algunas limitaciones como los falsos negativos, resultado de la existencia de un período de ventana y los falsos positivos, debido a la presencia de enfermedades autoinmunes. La técnica principalmente utilizada para la detección de los mismos es la inmunocromatografía.

2. Identificación, Delimitación y Justificación del Problema

La actual pandemia de COVID-19, originada en diciembre de 2019 en China, es una enfermedad zoonótica que tiene como agente etiológico a un nuevo coronavirus de similitud estructural con los virus responsables del síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y el síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS) que afecta a personas de todas las franjas etarias. La infección por coronavirus se manifiesta, en mayor frecuencia, con síntomas respiratorios inferiores y algunos pacientes pueden progresar a síndrome de dificultad respiratoria aguda, y esto desencadenar en la muerte. Es por esto que es descripta como un problema para la salud pública mundial y que, por supuesto, afecta al sistema de salud tanto público como privado de Argentina.

Actualmente, la enfermedad sigue en vigencia debido a la aparición de nuevas cepas variantes y subvariantes que al compararlas con las cepas originantes se las describen como menos graves, pero más contagiosas. Esta situación cuenta con la ventaja de tener a la mayoría de la población vacunada, o bien, inmunizada debido a algún contacto previo con el virus. Esto destaca la importancia que ha sido la inmunización masiva, lo que genera cierta tranquilidad en los centros de salud.

Con este trabajo científico, se aportará información a la casuística de la enfermedad COVID-19 con comportamiento endémico, que aún sigue afectando al país y particularmente a la provincia de Catamarca. También, en nuestro territorio existen otras virosis frecuentes como ser, el virus Dengue y la infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) lo que indica que será necesario hacer un diagnóstico diferencial de los mismos.

El presente trabajo será un aporte realmente significativo y buscará contribuir a un diagnóstico temprano desde el Laboratorio de Hematología, ya que a través de las cohortes estudiadas se conocerán los valores de los PL y su evolución a las 24, 48 y 72 horas proporcionando datos del estado clínico de los pacientes.

2.1. Definición del Problema

El diagnóstico de SARS-CoV 2, además de realizarse a través de la técnica PCR-RT y por ensayos inmunocromatográficos, se basa en hallazgos clínicos y de laboratorio. De acuerdo

con la información de estudios realizados, el laboratorio tiene un papel importante al proporcionar una serie de marcadores pronósticos útiles para el equipo de salud y que ayudan en la toma de decisiones médicas. Los hallazgos relevantes del laboratorio en el área de Hematología incluyen: linfopenia y neutrofilia, según estudios realizados (Brandon et al., 2020; Zini et al., 2020; Lippi et al., 2020; Li et al., 2020; López Pérez et al., 2020; López & Mazzuco, 2020; Campuzano, 2022; Khartabil et al., 2020). En un estudio de 41 adultos con diagnóstico de COVID-19, Huang et al. (2020), notaron que la linfopenia (definida como un recuento absoluto de linfocitos $< 1.0 \times 10^3/\mu\text{L}$) se observó en 26 pacientes (63%) y se asociaba a un mal pronóstico. También se observó la presencia de linfocitos reactivos en el recuento leucocitario de los frotis sanguíneos de los pacientes, en donde su presencia no era relevante (Zini et al., 2020). En otros trabajos científicos, se demostró la presencia de neutrofilia (valor absoluto de neutrófilos $>7.5 \times 10^3/\mu\text{L}$) como producto de la tormenta de citoquinas y del estado hiperinflamatorio que presenta el paciente infectado, más aún cuando el estado se agrava por una infección bacteriana sobreagregada al cuadro viral (López & Mazzuco, 2020; Campuzano, 2022; Khartabil et al., 2020; Schapkaitz et al., 2021). Otro estudio demostró que el 91 % de pacientes fallecidos y el 96% de pacientes sobrevivientes presentaron eosinopenia, definido como el valor absoluto de eosinófilos $< 0.1 \times 10^3/\mu\text{L}$. (Fahmina et al., 2020). En algunos pacientes estudiados, se describieron en los granulocitos circulantes anomalías morfológicas en su núcleo y citoplasma (Chen *et al.*, 2020; Mehta *et al.*, 2020). En las **figuras 3A y 3B** se muestran anomalías de granulocitos apoptóticos, ya sea en el patrón de su cromatina como en sus gránulos específicos, como también anomalías en los linfocitos (Zini *et al.*, 2020).

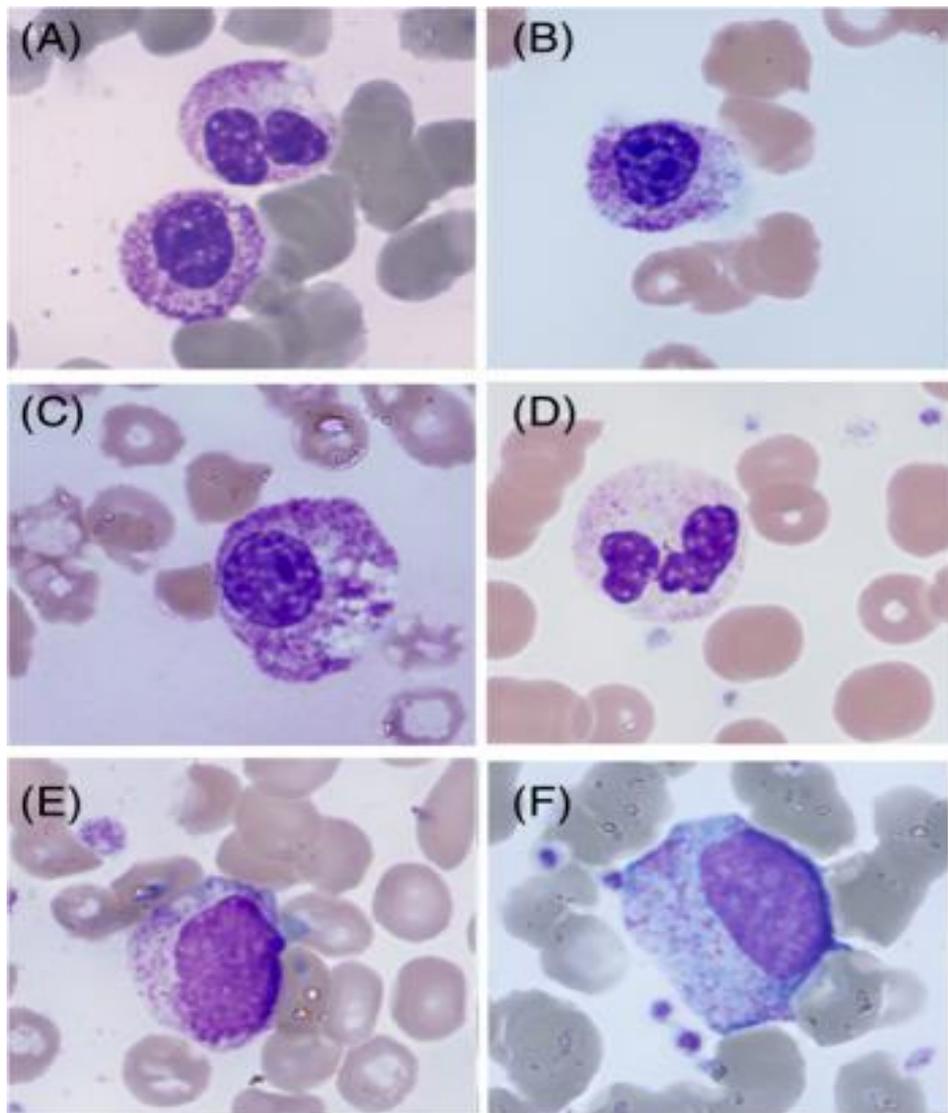


Figura 3A. Anomalías morfológicas en frotis de sangre periférica de diferentes pacientes con COVID-19. A, Granulocitos neutrófilos con núcleos tipo Pseudo-Pelger bilobulados y no segmentados. B, Granulocitos neutrófilos con núcleo no segmentado y cromatina agrupada, citoplasma hipergranular con áreas basófilas y agranulares. C, Neutrófilos hipergranulares no segmentados con múltiples vacuolas. D, Granulocitos neutrófilos con hipogranularidad citoplasmática. E, Mielocitos neutrófilos pequeños F, Promielocito displásico circulante. (Zini et al., 2020).

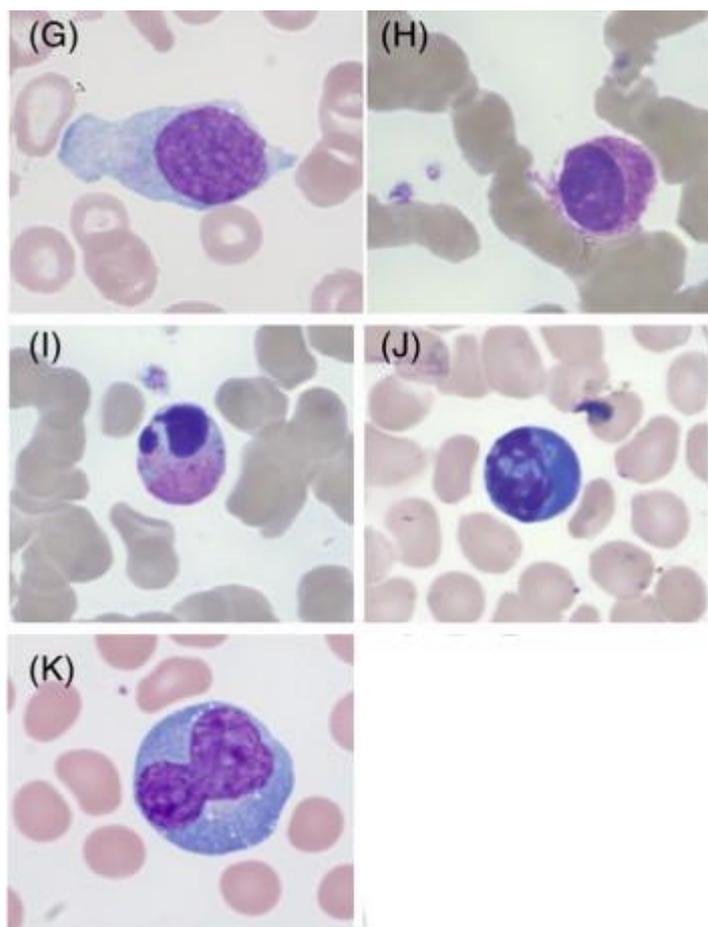


Figura 3B. Anomalías morfológicas en frotis de sangre periférica de diferentes pacientes con COVID-19. G, Célula circulante inmadura con cromatina reticular similar a un blasto. H, Granulocitos no segmentados con cromatina nuclear hipercrómica. I, Neutrófilos apoptóticos circulantes. J, Célula apoptótica de posible origen linfocitario. K, Linfocito reactivo poliploide con citoplasma basófilo. (Zini *et al.*, 2020).

Diversos autores demuestran que la RNL que se obtiene de la relación entre los valores absolutos de neutrófilos y linfocitos, es de gran utilidad para evaluar la extensión de la respuesta inflamatoria sistémica. Por ejemplo, Qin *et al.* (2020) informaron que existe un aumento en la RNL en pacientes en estado grave, en comparación con aquellos que no presentan complicaciones. Otros, como Li *et al.* (2020) utilizaron la RNL como valor predictivo para eventos cardiovasculares en pacientes con COVID-19, en donde encontraron que la RNL aumentó de 1 a 2.05, asociándose de manera significativa e independiente con un mayor riesgo de desarrollar alguna patología cardiovascular. Xu *et al.* (2020), evidenciaron que, por unidad incrementada en RNL, el riesgo de mortalidad en el paciente hospitalizado aumenta en un 8%.

El conteo disminuido de plaquetas ha sido un hallazgo frecuente en la revisión de datos, en el metaanálisis de Lippi et al (2020) se evidenció trombocitopenia ($<150 \times 10^3/\mu\text{L}$) en aproximadamente un 55 % de los casos y se correlacionó con un mayor riesgo de enfermedad grave en los pacientes. El recuento plaquetario es considerado como un parámetro útil en la estratificación de riesgos en diferentes sistemas de puntuación que determinan el estado de salud del paciente (Lippi *et al.*, 2020).

3. Trabajo científico

3.1. Objetivo General

Evaluar: “Parámetros leucocitarios en el hemograma de pacientes adultos de ambos sexos, con diagnóstico de COVID-19 atendidos en el Hospital San Juan Bautista de la ciudad de Catamarca”, en el periodo abril-mayo del año 2021.

3.2. Materiales y Métodos

Este trabajo es de tipo observacional, descriptivo y retrospectivo.

Se incluyeron personas con edad igual o superior a los 18 años de ambos sexos, con y sin comorbilidades, con diagnóstico de COVID-19 confirmado por la prueba RT-PCR o, en su defecto, por el test rápido de inmunocromatografía, internados en el sector UCIR en el Hospital San Juan Bautista de la ciudad de San Fernando del Valle de Catamarca, durante el período abril-mayo del año 2021.

Los datos demográficos de los pacientes fueron recopilados a través del acceso parcial a la historia clínica digital de los mismos durante su internación en el nosocomio.

Criterios de exclusión: personas sin la totalidad de los datos demográficos requeridos y sin diagnóstico confirmado de COVID-19.

Las muestras de los pacientes para la determinación del hemograma automatizado fueron obtenidas de sangre entera anticoagulada con Ácido Etilendiaminotetraacético Tripotásico (EDTA K3). Los PL se obtuvieron a partir del contador hematológico Sysmex XN-550, que utiliza la técnica de citometría de flujo con fluorescencia para el recuento total de leucocitos y, también, para el recuento diferencial leucocitario; neutrófilos segmentados, eosinófilos, basófilos, linfocitos y monocitos. Cabe aclarar que esta aparatología está bajo un control de calidad interno y externo. Los frotis de sangre de periférica (SP) fueron teñidos con la técnica y con colorantes May Grünwald – Giemsa para realizar el recuento diferencial de leucocitos y observar presencia de anomalías en núcleo y/o citoplasma de los mismos.

Se evaluaron los siguientes parámetros leucocitarios: **Valor de leucocitos totales, Recuento diferencial de Leucocitos, Valor absoluto y valor relativo de Neutrófilos, Valor absoluto y relativo de Linfocitos, Valor absoluto de Eosinófilos, Valor absoluto de Basófilos, Valor absoluto de Monocitos y la RNL** y, además, se cuantificó PCR, como determinación complementaria. Se estudiaron los parámetros anteriormente citados en una población de 178 pacientes al momento del ingreso en UCIR y, además, a 61 pacientes de dicha población se les realizó seguimiento a las 24, 48 y 72 horas.

Para realizar la determinación de la PCR, la muestra de sangre entera fue tomada en tubos sin anticoagulante y separadas posteriormente del paquete globular, procesando el suero y siendo analizadas en el aparato cobas 311 de ROCHE, con el método de inmunoturbidimétrica potenciada con partículas. La PCR se aglutina con partículas de látex recubiertas con anticuerpos monoclonales anti-PCR, y el precipitado resultante se determina a través de la técnica de turbidimetría. La misma también se encuentra bajo estrictos controles de calidad internos y externos.

3.3. Análisis estadísticos

Los datos se analizaron de acuerdo a la naturaleza de las variables. Los datos cualitativos se describieron utilizando frecuencias absolutas (n) y relativas (%). Para las variables cuantitativas, se analizó su distribución, mediante pruebas de Shapiro Wilks y prueba de bondad de ajuste de Kolmogorov. Se utilizaron como medidas descriptivas media y desvío estándar o mediana y valores mínimo-máximo. Para comparar entre grupos, se utilizaron test de ANOVA para datos apareados o test de Friedman, según correspondiese. Para analizar la correlación entre variables cuantitativas, se utilizó Test de Spearman o de Pearson, según correspondiese.

Para analizar asociaciones entre variables cuantitativas, se realizaron test de correlación de Spearman o de Pearson. Se utilizaron gráficos de dispersión para las correlaciones entre variables y gráficos box-plot para el seguimiento de las/os pacientes. En el box-plot, el borde superior de la caja representa el tercer cuartil (percentil 0,75), el borde inferior representa el primer cuartil (percentil 0,25), la línea dentro de la caja es la mediana y el punto dentro de la caja representa la media. Los bigotes representan los percentiles 0,05 y 0,95. Valores considerados como extremos se muestran como puntos por fuera de los extremos de los bigotes.

P-valor <0,05 se consideró estadísticamente significativo. Se utilizó Excel e Infostat como software estadístico para la carga y el análisis de los datos.

3.4.Resultados

En el primer grupo poblacional se incluyeron 178 pacientes, quienes presentaron un promedio de edad de 63 ± 18 años; el 55 % (n=98) fueron de sexo femenino y el 45 % (n=80) de sexo masculino. El diagnóstico más frecuente que presentaban al momento del ingreso al nosocomio fue neumonía (69 %). En la tabla 1 se pueden observar cuáles fueron los valores de todos los PL analizados.

Tabla 1. Parámetros leucocitarios obtenidos por autoanalizador y PCR por método automatizado

Variable	n	Media	D.E.	Mínimo	Máximo
Leucocitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	178	9,56	5,47	0,72	41,21
Valor Absoluto de Neutrófilos Segmentados ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	178	7,65	4,82	0,31	30,35
Valor Relativo de Neutrófilos Segmentados (%)	178	78	13	2	96
Valor Absoluto de Linfocitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	178	1,38	3,05*	0,14	3,99
Valor Relativo de Linfocitos (%)	178	15	11	1	97
Valor Absoluto de Eosinófilos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	178	0,05	0,16*	0,00	1,42
Valor Absoluto de Basófilos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	178	0,01	0,11*	0,00	1,04
Valor Absoluto de Monocitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	178	0,53	0,35	0,00	2,21
RNL	178	9,87	10,94*	0,02	95,00
PCR (mg/L)	152	85,1	87,3*	0,2	409,9

Fuente: elaboración propia con datos recopilados del sistema de laboratorio.

*Debido a que existe una amplia dispersión en los datos analizados, representada por la Desviación Estándar (D.E.), dicha magnitud supera el valor de la media en las magnitudes señaladas.

En el primer grupo poblacional se analizó: la correlación entre el valor absoluto de linfocitos y la RNL (Figura 4). En este caso, la correlación fue negativa, es decir, cuando aumentaba el valor de RNL disminuía el valor absoluto de linfocitos, y es estadísticamente significativa (Rho de Spearman: -0,65. P-valor <0,0001).

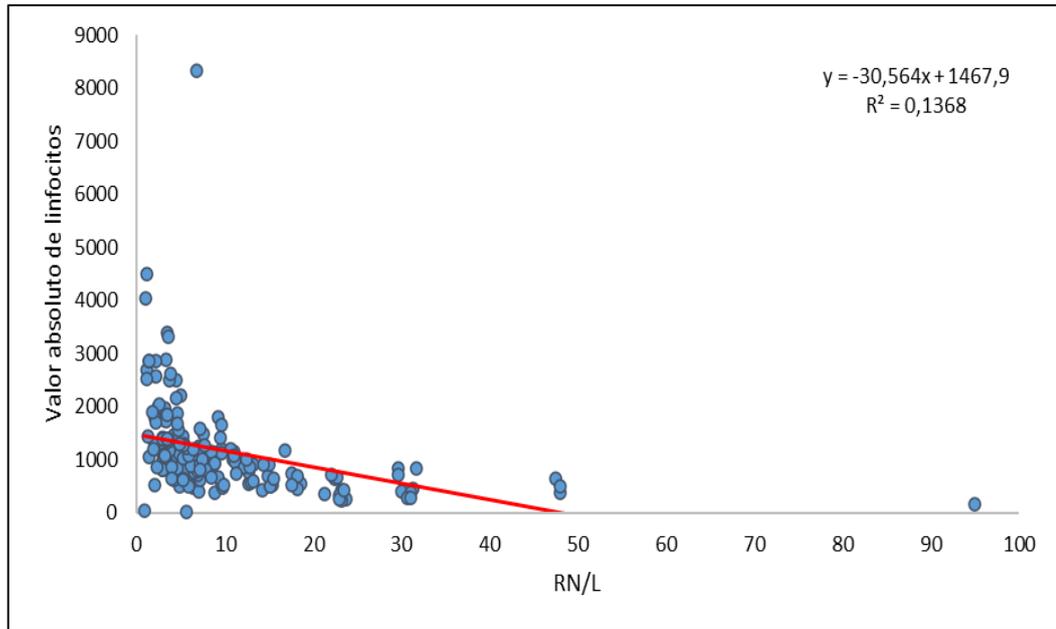


Figura 4. RNL vs Valor Absoluto de Linfocitos
Fuente: elaboración propia con datos recopilados del sistema de laboratorio.

A continuación, se analizó la correlación entre la relación RNL y el valor de PCR de los pacientes participantes en el estudio (Figura 5). A diferencia de la correlación anterior, esta fue una correlación positiva estadísticamente significativa: a medida que aumentan los valores de RNL también aumentan los valores de PCR (Rho de Spearman: 0,50. P-valor<0,0001).

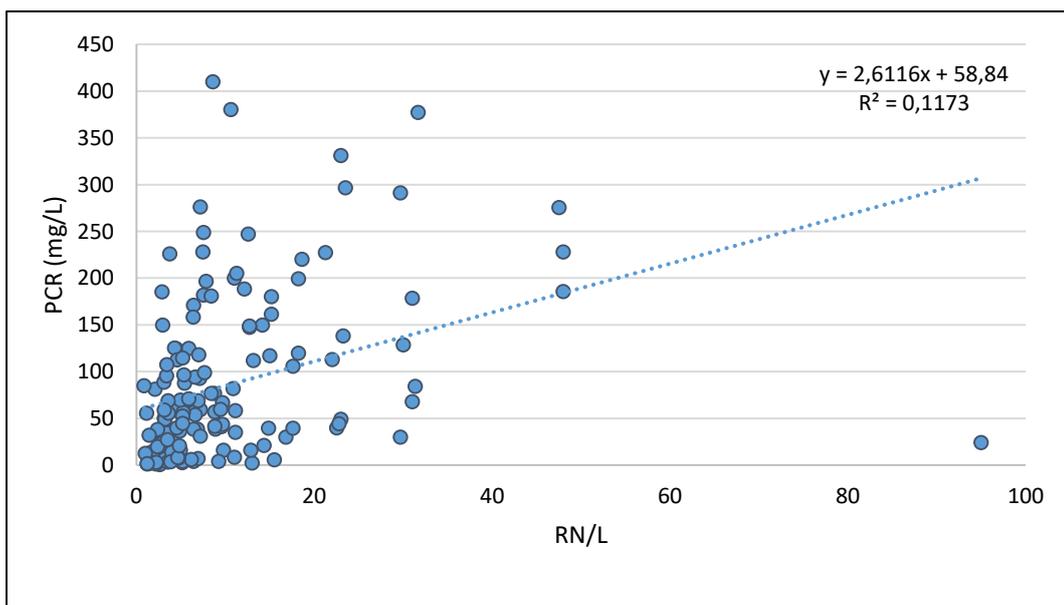


Figura 5. RNL vs PCR (mg/L)
Fuente: elaboración propia con datos recopilados del sistema de laboratorio.

También se analizó la correlación entre el valor absoluto de Linfocitos en función de la PCR de los pacientes hospitalizados a los cuales se les pidieron ambas determinaciones (Figura 6), presentando una relación negativa, es decir, a medida que aumentaba la PCR disminuía la cantidad de Linfocitos (Rho de Spearman: -0.38. P-valor<0,0001).

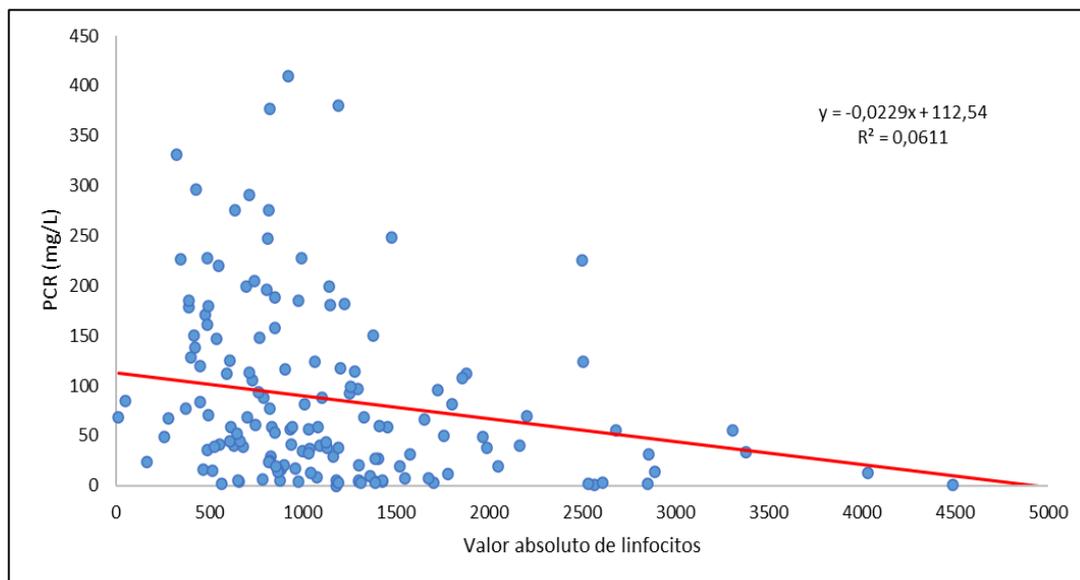


Figura 6. Valor absoluto de Linfocitos vs PCR.

Fuente elaboración propia con datos recopilados del sistema de laboratorio.

Al realizar el conteo diferencial de los leucocitos en los frotis de SP, no se encontraron anomalías morfológicas en el núcleo y citoplasma de los mismos.

Posteriormente, al analizar la población de pacientes a la cual se le realizó seguimiento, en la Tabla 2 se pueden ver cómo fueron evolucionando los PL en función del transcurso del tiempo, precisamente a las 24, 48 y 72 horas posteriores al ingreso nosocomial, en donde ninguno presentó diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 2. Parámetros leucocitarios y PCR en función del transcurso de los días de internación

Parámetro	Medición	Media	D.E.	Mínimo	Máximo	p/valor
Leucocitos (x10 ³ /μL)	Ingreso	8.89	5.89	1.78	41.21	0,9037
	24 horas	9.55	4.59	3.73	21.09	
	48 horas	9.59	5.22	4.15	22.15	
	72 horas	9.66	3.99	4.30	20.70	

Valor Relativo de Neutrófilos (%)	Ingreso	78	13	2	95	0,5558
	24 horas	81	11	53	95	
	48 horas	78	9	60	94	
	72 horas	78	14	43	96	
Valor Absoluto de Neutrófilos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	Ingreso	6.88	4.59	0.82	26.22	0,6795
	24 horas	8.12	4.66	2.50	20.04	
	48 horas	7.75	4.71	2.49	19.49	
	72 horas	7.74	3.70	1.85	15.94	
Valor Relativo de Linfocitos (%)	Ingreso	16	12	3	97	0,9555
	24 horas	13	9	3	36	
	48 horas	15	7	5	32	
	72 horas	16	12	2	46	
Valor Absoluto de Linfocitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	Ingreso	1.60	4.48	0.14	39.97	0,4171
	24 horas	0.94	0.41	0.29	1.71	
	48 horas	1.19	0.56	0.11	2.89	
	72 horas	1.36	1.00	0.26	4.06	
PCR (mg/L)	Ingreso	70,7	67,6	2,8	377,1	0,9918
	24 horas	106,6	120,2	17,6	405,3	
	48 horas	61,3	71,5	1,2	256,4	
	72 horas	48,8	31,7	7,2	116,9	

Fuente: elaboración propia con datos recopilados del sistema de laboratorio.

Luego, al seguir analizando los **PL en función del tiempo de internación, se estudió cómo fue evolucionando la RNL** según el transcurso de los días de los pacientes incluidos en el estudio. No se observó asociación estadísticamente significativa entre las diferencias observadas (p-valor: 0,7068). Los pacientes a los cuales se les realizó seguimiento, demostraron al ingreso un valor de RNL promedio de $8,21 \pm 6,71$; luego a las 24 horas aumentó a $11,19 \pm 8,79$ y, después, a las 48 horas disminuyó a $6,83 \pm 4,33$. A las 72 horas, el promedio de RNL volvió a incrementarse a $10,32 \pm 11,22$. (Figura 7).

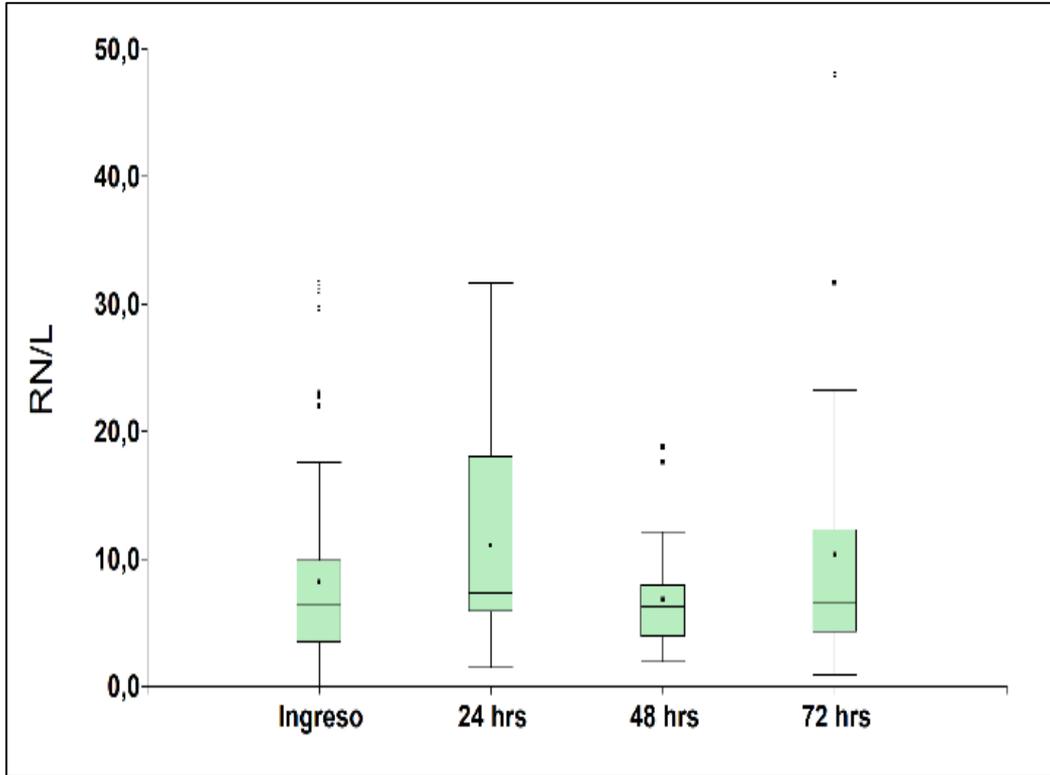


Figura 7. Tiempo de internación de los pacientes (horas) vs RNL obtenida
Fuente: elaboración propia con datos recopilados del sistema de laboratorio.

4. Discusión

4.1. Análisis de Leucocitos Totales

Al analizar cuál era el impacto de la infección por SARS-CoV-2 en la cantidad de leucocitos de los pacientes al momento del ingreso nosocomial, **la presencia de leucopenia, definida según la SAH como el valor de leucocitos $< 4.00 \times 10^3/\mu\text{L}$, solo estuvo presente en 14 pacientes (8%), esto quiere decir que el restante 92% de los pacientes presentó valores de leucocitos mayores a dicha referencia.** Dato que se asemeja al estudio realizado por Firpo et al (2022). Luego se pudo comprobar que 57 pacientes (32%) de la población inicial estudiada, presentaban valores de leucocitos mayores a $10.00 \times 10^3/\mu\text{L}$, esto podría ser un indicador de mayor severidad de la enfermedad, pero, esta temática no fue objetivo del trabajo. Esto quiere decir que el 68% restante de los pacientes presentaron un valor de leucocitos dentro de los valores de referencia del Hospital. *El valor de referencia de leucocitos que presenta el Laboratorio Hospital San Juan Bautista de Catamarca es de $4.00 - 10.00 \times 10^3/\mu\text{L}$.*

4.2. Análisis de Neutrófilos, Linfocitos y RNL

Al analizar los otros PL: **recuento diferencial leucocitario con sus desviaciones, neutrofilia, linfopenia y su RNL** como los hallazgos más relevantes, se obtienen las siguientes interpretaciones de la primera población de pacientes, al momento del ingreso al nosocomio presentaron:

-Neutrofilia: 107 pacientes (60%) (definida según la SAH como el valor absoluto de neutrófilos $> 7.50 \times 10^3/\mu\text{L}$), que coincide con los reportes bibliográficos (Brandon *et al.*, 2020; Zini *et al.*, 2020; Lippi *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2020; López Pérez *et al.*, 2020; López & Mazzuco, 2020; Campuzano, 2022; Khartabil *et al.*, 2020).

-Linfopenia: 97 pacientes (54%) (definida según SAH como el valor absoluto de linfocitos $< 1.00 \times 10^3/\mu\text{L}$).

- RNL: 9,87 (definida con VR:0,78-3,53 por Forget et al. (2017))

El aumento de Neutrófilos en sangre periférica de los pacientes con COVID-19 se relaciona con “*la tormenta de citoquinas*” generada por la infección del virus, a expensas de una

disminución de los Linfocitos, hallazgo mencionado por los autores (López & Mazzuco, 2020; Campuzano, 2022; Khartabil *et al.*, 2020; Schapkaitz *et al.*, 2021).

Con respecto a la regulación positiva de neutrófilos en pacientes con COVID-19, podemos teorizar una estrecha asociación con la linfopenia. En el inicio de la pandemia, Qin C. *et al.* (2020) demostraron que en los casos graves de COVID-19 los pacientes presentaban un recuento de neutrófilos más elevado en conjunto con un recuento de linfocitos disminuido en comparación con los pacientes no graves. Se sabe que la infección por microorganismos puede inducir directamente el reclutamiento de neutrófilos en los diferentes tejidos (Reusch *et al.*, 2021). Por lo tanto, teniendo en cuenta que los linfocitos en pacientes con COVID-19 se encuentran funcionalmente exhaustos, esto puede conducir fácilmente a una infección por otros microorganismos, promoviendo aún más la activación y el reclutamiento de neutrófilos en SP de los pacientes (Li *et al.*, 2020). En línea con esta hallazgo, se confirmaría, que algunos pacientes con enfermedad crítica, desarrollaron una sobreinfección bacteriana, provocando una exacerbación de la enfermedad. Los pacientes con infección viral grave tienen más probabilidades de coinfectarse con bacterias debido a la disminución de sus funciones inmunitarias y, en algunos casos, debido a la prolongada estadía en las salas de internación, lo que confirmaría, otra razón para explicar el aumento en el nivel de neutrófilos (Awatef *et al.*, 2022).

En consonancia con los resultados obtenidos, Chen *et al.* (2020) informaron que la leucocitosis y la linfopenia fueron los hallazgos más comunes en casos severos, comparando con casos moderados, lo que indica, según Tang *et al.* (2020), una función inmune anormal durante el curso de la infección por SARS-CoV-2. Otros autores estudiaron el impacto de este suceso en las subpoblaciones de linfocitos en pacientes con COVID-19 e indicaron que las mismas tienen un papel importante en la regulación inmune celular, restringiéndose y regulándose entre sí (Liu *et al.*, 2020; Belaid *et al.*, 2020). Belaid *et al.* (2020) sugirieron que la disminución de los recuentos de linfocitos en pacientes con COVID-19 se debe principalmente a la disminución de los linfocitos B y linfocitos T CD4+. Del mismo modo, Wen *et al.* (2021) encontraron que los linfocitos T CD4+ y linfocitos T CD8+, en el grupo grave de pacientes, tenían mayores reducciones en comparación con los pacientes del grupo leve. Además, Cizmecioglu *et al.* (2021) destacaron que es más probable que la gravedad de la enfermedad en pacientes linfopénicos con COVID-19 resulte en un aumento de la apoptosis de los linfocitos B y linfocitos T. Belaid *et al.* (2020) plantearon la hipótesis de que la linfopenia es una

consecuencia directa de la migración celular al sitio de infección donde se inicia la respuesta inmune y, que el entorno proinflamatorio también podría contribuir a la linfopenia observada en pacientes con COVID-19.

Para analizar el valor de RNL, fue preciso buscar un trabajo que pudiera representar a una población normal y, se encontró que Forget et al. (2017) identificaron que el valor de referencia de **RNL es: 0,78 - 3,53** en una población adulta, no geriátrica, con buena salud. Al comparar esta magnitud con la primera población analizada, se observó que la media fue de 9.87 al momento de ingreso de los pacientes y que, este valor claramente elevado podría deberse a la linfopenia y neutrofilia observada en los pacientes en el inicio de su internación. Además, se pudo corroborar una estrecha relación estadísticamente significativa en el aumento de la RNL a expensas de la disminución en el valor absoluto de linfocitos, datos que coinciden con la bibliografía (Qin et al.; 2020; Li et al. 2020)

Xu et al. (2020) expresaron en sus trabajos que una $RNL > 3$ tiene un mayor riesgo de mortalidad durante la hospitalización. Al analizar dicha condición, se pudo observar que 148 pacientes (83%) presentaron el valor inicial de esta magnitud, pero esta no fue analizada como factor pronóstico en este trabajo debido al difícil acceso de la totalidad de la historia clínica de los pacientes infectados.

Al estudiar la población a la cual se le hizo seguimiento y, en relación con los reportes bibliográficos, los datos mostraron que la mayoría de los pacientes presentan una RNL elevada (RNL media de 8.21) al momento del ingreso al nosocomio, es decir, en su primer laboratorio. Luego existe un franco aumento a las 24 horas, como consecuencia de un aumento de los recuentos de leucocitos y neutrófilos, pero con una disminución en el recuento de linfocitos totales (Qin et al., 2020; Li et al., 2020; Tang et al., 2020). Luego a las 48 horas, se observa una disminución en la RNL para nuevamente incrementarse a las 72 horas, estas fluctuaciones determinaron que no existiera una asociación estadísticamente significativa de la RNL en función del tiempo. Aunque algunos estudios pudieron comprobar que los pacientes fallecidos por COVID-19 tenían la RNL persistentemente aumentada durante el transcurso de su internación hasta el último día de hospitalización en la UCI (Unidad de Cuidados Intensivos) y que el valor de la RNL era significativamente más elevado en pacientes gravemente infectados o fallecidos en comparación con pacientes en salas de aislamiento o recuperados (Yang et al., 2020 y Vafadar et al., 2021), en este estudio no fue posible confirmar dicha información.

Para explicar que la RNL en los pacientes hospitalizados estudiados no presenta una variación estadísticamente significativa a medida que transcurren los días de internación, podemos mencionar que el recuento de leucocitos, neutrófilos y linfocitos tienen una tendencia a volver a sus niveles normales en el proceso de recuperación de una infección grave, aún sin tener el conocimiento de la batería de medicamentos a los que son expuestos, justamente, para lograr la sobrevivencia de los pacientes. De hecho, se ha demostrado que posterior a una fase de declive, todos los linfocitos tienden a regresar a sus valores de referencia después de la eliminación del virus (He *et al.*, 2020).

4.3. Análisis de Granulocitos Inmaduros

Al realizar el conteo diferencial de leucocitos en los frotis de SP (por método manual con microscopio óptico) se encontró que 19 pacientes (11%) presentaron células inmaduras de la serie granulocítica, metamielocitos y neutrófilos cayados, pero sin describir anomalías en el núcleo y citoplasma, como citan algunos autores (Chen *et al.*, 2020; Mehta *et al.*, 2020; Zini *et al.*, 2020), y que se demuestran en las figuras 3A y 3B.

4.4. Análisis de Eosinófilos y Basófilos

Con respecto a los valores absolutos de los granulocitos eosinófilos y basófilos que presentaron los pacientes al momento del ingreso al Hospital fueron; valor medio de eosinófilos $0,05 \times 10^3/\mu\text{L}$ y valor medio de basófilos $0,01 \times 10^3/\mu\text{L}$. Además, se estudió la presencia de **eosinopenia**, definida en nuestro país como (eosinófilos $< 0.45 \times 10^3/\mu\text{L}$) y se obtuvo que **167 pacientes (94%)** presentaban dicha característica en su primer laboratorio. Además, se encontró que 171 pacientes (96 %) presentaron valores menores a $0,01 \times 10^3/\mu\text{L}$ en su primer hemograma. Los reportes bibliográficos de estas poblaciones leucocitarias son muy pocos, aunque el reporte de Tanni *et al.* (2020) indica que se produce un agotamiento de los granulocitos basófilos y eosinófilos en SP de los pacientes con COVID-19 y, los asocia con una mayor mortalidad durante la enfermedad crítica. La eosinopenia frecuente, al igual que lo linfopenia, podría atribuirse a la migración de las células al sitio de infección, en estos casos, a los pulmones (Tong *et al.*, 2021; Zaho *et al.*, 2021).

4.5. Análisis de Monocitos

Como última población leucocitaria a mencionar, los reportes bibliográficos de Lombardi et al (2020) y Qin et al (2020) informaron que no existían cambios en la frecuencia de las células monocíticas en SP durante el transcurso de la enfermedad. Incluso Zhang et al (2020) encontraron que los monocitos estuvieron dentro de los valores de referencia y no se modificaron según en el estado clínico del paciente. Los pacientes estudiados inicialmente presentaron un **valor absoluto promedio de monocitos de $0,53 \times 10^3/\mu\text{L}$** , parámetro que se encuentra dentro de los valores de referencia del Hospital San Juan Bautista ($0,10 - 0,70 \times 10^3/\mu\text{L}$). Esto coincide con el estudio de Aro et al (2023) en donde demostraron que el valor absoluto de monocitos en el primer laboratorio de pacientes hospitalizados con COVID-19 se encontró dentro de los valores de referencia. La importancia de los cambios en el número de monocitos aún no está clara, aunque se ha demostrado que están relacionados con la producción de IL-6 elevada como consecuencia de la tormenta de citoquinas (Merad & Martin, 2020).

4.6. Análisis de PCR

La PCR como biomarcador sensible de inflamación, infección y daño tisular, presenta un valor que suele ser bajo, pero que aumenta rápida y significativamente durante las respuestas inflamatorias agudas (Herold *et al.*, 2020). Al analizar la primera población de pacientes, se pudo ver que la misma presentaba una **media de 85.1 mg/L** , una cifra aumentada considerando que el valor de referencia tomado por el Laboratorio del Hospital San Juan Bautista es menor a 5 mg/L .

Algunos autores observaron que los pacientes que mostraban un nivel alto de PCR tenían más probabilidades de desarrollar una enfermedad grave y, además, que generalmente regresaba a sus niveles normales a medida que transcurría la recuperación de la misma, mientras que permanecía alta durante el curso de la infección con desenlace fatal (Awatef *et al.*, 2022).

Con los datos de los pacientes al momento del ingreso al Hospital, se pudo comprobar una fuerte correlación negativa entre la **PCR y el valor absoluto de linfocitos**, lo cual confirma lo mencionado por la bibliografía que, expone que en los casos graves el aumento en los valores de PCR, la marcada neutrofilia y la linfopenia permanente, están relacionados con la

participación de la respuesta hiperinflamatoria en la patogenia de la COVID-19 (Merad & Martin, 2020)

4.7. RNL y otros nuevos parámetros

Al analizar el valor de RNL con la PCR de los pacientes infectados se observó una fuerte correlación positiva con significancia estadística, indicando que a medida que el valor de RNL aumenta también lo hace la PCR, demostrando que ambos parámetros podrían tener una buena sensibilidad a la infección por SARS-CoV-2, aunque la misma no ha sido objetivo de este trabajo.

Dado que se sabe que la hiperinflamación en la enfermedad de COVID-19 es una de las principales razones del mal pronóstico de los pacientes (Merad & Martin, 2020), los estudios más recientes se basan en la investigación de las combinaciones de biomarcadores que puedan reflejar esta situación. Los biomarcadores inflamatorios más estudiados en pacientes infectados con SARS-CoV-2 hacen un particular énfasis en determinados parámetros leucocitarios de SP y en la asociación de ellos mismos con la PCR, buscando una correlación como factor pronóstico de la enfermedad, por ejemplo, en el estudio realizado por Awatef et al. (2022) exploraron la relación entre PCR-RNL y **LCR (valor absoluto de linfocitos/PCR)** en pacientes con COVID-19 y encontraron una fuerte correlación en ambos casos, PCR-RNL de manera positiva y LCR de manera negativa e indicaron que la combinación de RNL y LCR podrían mejorar la eficacia predictiva para diferenciar la gravedad en los pacientes en comparación con los marcadores individuales. Incluso Erdogan et al. (2021) refiere que LCR podría distinguir de manera más efectiva que RNL entre pacientes leves y pacientes graves que cursan la enfermedad. Esta diferencia podría deberse a que el nivel más alto de carga viral en pacientes graves, contribuiría a los niveles más bajos de recuento de linfocitos y niveles más altos de PCR, en comparación con pacientes que cursan con la enfermedad de manera leve/moderada (Erdogan *et al.*, 2021; Ullah *et al.*, 2020).

El trabajo de Albarrán et al (2020) utiliza, por ejemplo, ambas magnitudes, una RNL >12 y una LCR <0.03 como biomarcadores útiles para evaluar el riesgo de la mortalidad en

pacientes con COVID-19, debido a su fuerte correlación, a la alta sensibilidad y especificidad que presentan.

Por último, el trabajo de Wang et al (2021) investigó sobre RNL, e introduce los parámetros **LMR (Relación Linfocitos/Monocitos)** y **PLR (valor de Plaquetas/Valor absoluto de Linfocitos)** como nuevos factores predictores útiles para el pronóstico de patologías inflamatorias, intentando estandarizar sus respectivos rangos de referencias en pacientes adultos sanos de China.

5. Conclusión

El estudio presenta la descripción de las características hematológicas de una cohorte de pacientes con COVID-19. Las mismas se analizaron al momento del ingreso al hospital San Juan Bautista de la provincia de Catamarca y, además, se estudió la evolución de ciertos PL en función de los días de internación específicos que, a la vez, fueron relacionados con datos descritos por los autores citados en trabajos realizados años anteriores.

El trabajo también mostró que algunas poblaciones leucocitarias y los valores de PCR se pueden correlacionar fuertemente, ya sea de manera positiva o negativa, fundamentada con los reportes bibliográficos correspondientes y que, la ***RNL representa un importante índice inflamatorio de gran utilidad como factor pronóstico de esta enfermedad.*** El valor de RNL de la población inicial y, aquella a la cual se le realizó seguimiento, se asemejan a los valores reportados por los diferentes autores, aunque, en este estudio faltó correlacionarlos con la gravedad de la enfermedad y el desenlace, ya sea fatal o sobrevida, de los pacientes infectados con SARS-CoV-2.

Los hallazgos de este trabajo científico demostraron que el monitoreo de los PL contribuyen al correcto seguimiento de los pacientes hospitalizados en UCIR, considerando que la ***linfopenia, probablemente a expensas de una neutrofilia y una RNL elevada, son los hallazgos más frecuentes y pueden estar asociadas a situaciones adversas.*** Estos resultados demuestran que el análisis de los datos del hemograma a través de métodos automatizados es de gran relevancia al momento de brindar información rápida, eficiente y de bajo costo para la toma de decisiones médicas.

Por último, es necesario mencionar al síndrome COVID prolongado o post COVID, definido como una enfermedad a menudo debilitante que ocurre en al menos el 10% de las personas infectadas por SARS-CoV-2 y, en donde se han identificado más de 200 síntomas con impacto en múltiples órganos. Dicho síndrome puede seguir afectando a pacientes que han resuelto la infección por dicho virus y, requerir de recursos diagnósticos y terapéuticos combinados para un seguimiento de los mismos. Las investigaciones actuales trabajan en fortalecer el estudio y conocimiento en esta área, principalmente en poblaciones críticas (Davis et al., 2023).

6. Bibliografía

- AAKRITI G. [et al.]. *Extrapulmonary manifestations of COVID-19*. Nat Med. 2020 Jul, 26 (7):1017-1032. doi: 10.1038/s41591-020-0968-3. Epub 2020 Jul 10.
- AGNELLO L. [et al.]. *The Value of a Complete Blood Count (CBC) for Sepsis Diagnosis and Prognosis*. Diagnostics (Basel). 2021 Oct 12; 11(10):1881. doi: 10.3390/diagnostics11101881.
- ALBARRÁN A. [et al.] *Asociación de las proporciones de neutrófilos a linfocitos y de linfocitos a proteína C reactiva con la mortalidad relacionada con COVID-19*. Gaceta Médica México. 2020;156(6):553-558. doi: 10.24875/GMM.M21000481.
- ANDRÉ S. [et al.]. *La apoptosis de las células T caracteriza la enfermedad grave de Covid-19*. *Célula. Muerte*. 2022. págs. 1 – 14. 10.1038/s41418-022-00936-x
- ARO P. [et al.]. *Alteraciones en los parámetros hematológicos y anomalías morfológicas en células sanguíneas en pacientes hospitalizados con COVID-19*. Revista Hematología, 27(2), 20-28. 2023. doi.org/10.48057/hematologa.v27i2.537
- AWATEF B. [et al.] *Evaluación de la relación NLR, LMR y CLR individuales y combinadas para el pronóstico de la gravedad de la enfermedad y los resultados en pacientes con COVID-19*. Inmunofarmacología internacional. Agosto 2022. doi: 10.1016/j.intimp.2022.108781. Epub 2022 19 de abril.
- BELAID B. [et al.]. *Los recuentos de células T y la concentración de IL-6 en la sangre de los pacientes con COVID-19 del norte de África son dos factores pronósticos independientes de enfermedad grave y muerte*. J. Leukoc. Biol., 111, 2022, páginas 269 – 281.

- BRANDON M. H. [et al.]. *Hematologic, Biochemical and Immune Biomarker Abnormalities Associated with Severe Illness and Mortality in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Meta-Analysis*. Clin Chem Lab Med. 25 de junio de 2020;58(7):1021-1028. doi: 10.1515/cclm-2020-0369.
- CAMPUZANO MAYA G. *El Hemograma como predictor en la infección por SARS-CoV-2*. Revista medicina, artículo de revisión, mayo 2022.
- CHEN N. *et al.*, 2020 Chen N. [et al.]. *Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study*. Lancet. 2020; 395 (10223):507-513.
- CHEN R. [et al]. *Variaciones hematológicas e inmunológicas longitudinales asociadas con la progresión de pacientes con COVID-19 en China*. J. Alergia. clin. inmunol. 146, 2020. págs. 89 – 100.
- CHEN L. [et al]. *Receptor soluble de interleucina-6 en el síndrome de tormenta de citocinas COVID-19*. Celula. Rep. Med., 2 (2021), pág. 100269. 10.1016/j.xcrm.2021.100269
- CHEN G. [et al]. *Características clínicas e inmunológicas de la enfermedad grave y moderada por coronavirus 2019*. J. Clin. Invertir. 2020, páginas. 2620 - 2629, 10.1172/jci137244
- CIZMECIOGLU A. [et al]. *La linfopenia de células T inducida por apoptosis está relacionada con la gravedad de COVID-19*. J.Med. Virol. 93, 2021, págs. 2867 – 2874.
- DAVIS H.E. [et al]. *Largo COVID: principales hallazgos, mecanismos y recomendaciones*. Nat Rev Microbiol. 2023 marzo;21(3):133-146. doi: 10.1038/s41579-022-00846-2. Publicación electrónica del 13 de enero de 2023. Fe de erratas en: Nat Rev Microbiol. Junio de 2023; 21(6):408. PMID: 36639608; PMCID: PMC9839201.

- DEMIRKOL M. [et al.] *El cociente proteína C reactiva/linfocito es un marcador fiable en pacientes con infección por COVID-19: el estudio CLEAR COVID*. Cirugía y cirujanos. 2022;90(5):596-601. 10.24875/CIRU.22000124.
- ERDOGAN A.; CAN F.; GÖNÜLLÜ H. *Evaluación del papel pronóstico de la relación NLR, LMR, PLR y LCR en pacientes con COVID-19*. J.Med. Virol., 93. 202, págs. 5555 – 5559. 10.1002/jmv.27097
- FAHMINA T. [et al.]. *Eosinopenia y COVID-19*. Asociación de osteópatas J Am. 16 de julio de 2020. doi: 10.7556/jaoa.2020.091.
- FIRPO S. [et al.] *Perfil clínico-epidemiológico de pacientes hospitalizados con COVID-19 en Coronel Suárez, Argentina*. Medicina (B Aires). 2022; 82(5):684-688. PMID: 36220024
- FORGET P. [et al.]. *¿Cuál es el valor normal de la proporción de neutrófilos a linfocitos?* BMC. Res. notas, 10, 2017. pág. 12. 10.1186/s13104-016-2335-5
- GUAN W.J. [et al.]. *Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China*. N Engl J Med. 2020 Feb 28. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
- HAN Y.; YANG H. *The transmission and diagnosis of 2019. Novel coronavirus infection disease (COVID-19): A Chinese perspective*. J Med Virol. 2020 Mar 6. doi: 10.1002/jmv.25749.
- HE F. *et al.*, 2020 HE F.; DENG Y.; LI W. *Coronavirus disease 2019: What we know?* J Med Virol. 2020 Mar 14. doi: 10.1002/jmv.25766.
- HE R. [et al.]. *El curso clínico y su estado inmunológico correlacionado en la neumonía por COVID-19*. clin. Virol., 2020, 127, pág. 104361. 10.1016/j.jcv.2020.104361
- HEROLD T. [et al.]. *Niveles elevados de IL-6 y CRP predicen la necesidad de ventilación mecánica en COVID-19*. J. Alergia. clin. inmunol., 146, 2020. págs. 128 - 136.

- HERRERA F. *Nuevo coronavirus SARS-COV-2 y enfermedad COVID-19 La pandemia que cambió al mundo*. 4-12 | publicado: 2020-04-24. Vol. 24 Núm. Extraordinario (2020). Revista Hematología, SAH.
- HUANG C. [et al.]. *Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China*. Lancet. 2020; 395 (10223):497-506.
- INAMOTO S. [et al.]. *Impacto pronóstico de la combinación de la proporción de neutrófilos a linfocitos y la puntuación pronóstica de Glasgow en el cáncer colorrectal: un estudio de cohorte retrospectivo*. En t. J. Colorrectal. Dis., 34, 2019. págs. 1303 – 1315.
- KHARTABIL TA. [et al.]. *A summary of the diagnostic and prognostic value of hemocytometry markers in COVID-19 patients*. Crit Rev Clin Lab Sci 2020 septiembre;57(6):415-431. doi: 10.1080/10408363.2020. 1774736. Epub 2020 22 de junio.
- Li H. [et al.]. *Updated approaches against SARS-CoV-2*. Antimicrob Agents Chemother. 2020 Mar 23. pii: AAC.00483-20. doi: 10.1128/AAC.00483-20.
- LI K. [et al.]. *Valor predictivo de la proporción de linfocitos a monocitos (LMR) y la proporción de neutrófilos a linfocitos (NLR) en pacientes con cáncer de esófago sometidos a quimiorradioterapia concurrente*. BMC. Cáncer, 19, 2019. pág. 1004. 10.1186/s12885-019-6157-4
- LI X. [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 Nov 16; 24 (1):647. doi: 10.1186/s13054-020-03374-8.PMID: 33198786
- LI T. [et al.]. *La linfopenia predice la gravedad de la enfermedad de COVID-19: un estudio descriptivo y predictivo*. Señal. Objetivo. 2020, 10.1038/s41392-020-0148-4
- LIU Y. [et al.]. *The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus*. J Travel Med. 2020 Mar 13;27(2). doi: 10.1093/jtm/taaa021.

- LIU J. [et al.]. *Características longitudinales de las respuestas de linfocitos y perfiles de citoquinas en la sangre periférica de pacientes infectados por SARS-CoV-2*. EBioMedicine, 55, 2020 pág. 102763. 10.1016/j.ebiom.2020.102763
- LIU F. [et al.]. *Valor pronóstico de interleucina-6, proteína C reactiva y procalcitonina en pacientes con COVID-19*. J. Clin. Virol., 127, 2020, pág. 104370, 10.1016/j.jcv.2020.104370
- LIPPI G.; PLEBANI M.; HENRY BM. *Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis*. Clin Chim Acta. 2020; 506:145-148.
- LOMBARDI A. [et al.]. *Las primeras fases de la COVID-19 se caracterizan por una reducción de las poblaciones de linfocitos y la presencia de monocitos atípicos*. Frente. inmunol., 11 (2020), pág. 560330. 10.3389/fimmu.2020.560330
- LOPEZ L.; MAZZUCO M. *Alteraciones de parámetros de laboratorio en pacientes con SARS-CoV-2*. VROLOGÍA, Scielo. Acta bioquím. clín. latinoam. vol.54 no.3 La Plata set. 2020.
- LOPEZ PEREZ G.; RAMIREZ SANDOVAL M.; TORRES ALTAMIRANO M. *Participantes de la respuesta inmunológica ante la infección por SARS-CoV-2*. Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas, artículo de revisión. Vol. 29, Núm. 1 • enero-abril 2020 pp 5-15 doi: 10.35366/9332
- LU H. [et al.]. *Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle*. J Med Virol. 2020; 92(4):401-402 <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. World Health Organization Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report-67. In: 2020.
- MARTÍN SÁNCHEZ F.. [et al.]. *Perspectivas para la COVID-19 en 2023*. Rev Esp Quimioter. 2023 abril;36(2):114-124. doi: 10.37201/req/122.2022. Publicación

electrónica del 13 de diciembre de 2022. PMID: 36510683; PMCID: PMC10066911. MEHTA P. [et al.]. *COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression*. Lancet. 2020;395(10229):1033-1034.

MERAD M.; MARTÍN J. *Inflamación patológica en pacientes con COVID-19: un papel clave para monocitos y macrófagos*. Nat. Rev. Inmunol. , 20 (2020), págs. 355 - 362, 10.1038/s41577-020-0331-4

POZDNYAKOVA O. [et al.]. *Clinical Significance of CBC and WBC Morphology in the Diagnosis and Clinical Course of COVID-19 Infection*. Am J Clin Pathol. 2021 Feb 11; 155(3):364-375. doi: 10.1093/ajcp/aqaa231

QIN C. [et al.]. *Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China*. Clin Infect Dis. 2020.

Recomendaciones marzo 2021 [Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación y Ministerio de Salud de la Nación]. *Covid-19: Prevención de transmisión por aerosoles. Recomendaciones*. Marzo 2021. Disponible en <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/covid-19-prevencion-de-transmision-por-aerosoles-2021.pdf>

REUSCH N. [et al.]. *Neutrófilos en COVID-19*. Frente. inmunol., 12, 2021. pág. 652470. 10.3389/fimmu.2021.652470

SARZI-PUTTINI P. *COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome?* Clin Exp Rheumatol. 2020; 38(2):337-342.

SCHAPKAITZ E.; DE JAGER T.; LEVY B. *The characteristic peripheral blood morphological features of hospitalized patients infected with COVID-19*. Int J Lab Hematol. 2021 Jun;43(3): e130-e134. doi: 10.1111/ijlh.13417. Epub 2020 Dec 3.

- SHEREEN M.A. [et al.]. *COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses*. J Adv Res. 2020; 24:91-98. Johns Hopkins University Coronavirus Resource Center www.coronavirus.jhu.edu Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations. Scientific brief. WHO reference number: WHO/2019-nCoV/Sci_Brief/Transmission_modes/2020.1
- SU S [et al.]. *Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses*. Trends Microbiol 2016; 24:490-502.
- TANG X. [et al.]. *Curso clínico y resultados de pacientes en estado crítico con neumonía por SARS-CoV-2 en Wuhan, China: un estudio observacional retrospectivo de centro único*. Lanceta. Respirar Medicina. 2020, págs. 475 - 481 ,10.1016/s2213-2600(20)30079-5
- TONG X. [et al.]. *Características de los glóbulos blancos periféricos en pacientes con COVID-19 reveladas por un estudio de cohorte retrospectivo*. BMC. Infectar. Dis., 21, 2021. pág. 1236. 10.1186/s12879-021-06899-7
- TSANG O.T. [et al.]. *Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study*. Lancet Infect Dis. 2020 Mar 23. pii: S1473-3099(20)30196-1.doi: 10.1016/S1473-3099(20)30196-1.
- ULLAH W. [et al.]. *Proporción de linfocitos a proteína C reactiva: un nuevo predictor de resultados adversos en COVID-19*. J. Clin. Medicina. Res., 12 (2020), págs. 415 - 422 ,10.14740/jocmr4227
- VAFADAR E. [et al.]. *El aumento de la edad, la proporción de neutrófilos a linfocitos (NLR) y el recuento de glóbulos blancos se asocian con una mayor mortalidad por COVID-19*. Soy. J.Emerg. Medicina., 40, 2021 págs. 11 – 14.
- VAN DOREMALEN N. [et al.]. *Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1*. N Engl J Med. 2020 Mar 17. doi: 10.1056/NEJMc2004973

- WEN X. [et al]. *Características clínicas y valor predictivo del nivel más bajo de células T CD4(+) en pacientes con COVID-19 moderado y grave: un estudio retrospectivo multicéntrico*. BMC. Infectar. Dis. 21. 2021,10.1186/s12879-020-05741-w
- WANG D. [et al.]. *Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China*. JAMA. 2020 Feb 7. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
- WANG J. [et al]. *Distribución y establecimiento del intervalo de referencia de la proporción neutro a linfocitos (NLR), la proporción de linfocitos a monocitos (LMR) y la proporción de plaquetas a linfocitos (PLR) en adultos chinos sanos*. J. Clin. Laboratorio. Anal., 35, 2021 pág. e23935. 10.1002/jcla.23935
- WANG D. [et al.]. *Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China*. JAMA. 2020 Feb 7. doi: 10.1001/jama.2020.1585
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Infection prevention and control of epidemic- and pandemic-prone acute respiratory infections in health care*. Geneva: World Health Organization; 2014 Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112656/9789241507134_eng.pdf?sequence=1
- Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report-67*. In: 2020. - <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
- XU B. [et al]. *Inmunidad mediada por células T suprimidas en pacientes con COVID-19: un estudio clínico retrospectivo en Wuhan, China*. J. infectar., 2020. 81, págs. e51 - e60. 10.1016/j.jinf.2020.04.012
- YANG L. [et al]. *COVID-19: inmunopatogénesis e inmunoterapia*. Señal. Transducto. Objetivo. 5. 2020. 10.1038/s41392-020-00243-2

- YANG A. [et al]. *El papel diagnóstico y predictivo de NLR, d-NLR y PLR en pacientes con COVID-19.* En t. Inmunofarmacología, 84, 2020. pág. 106504. 10.1016/j.intimp.2020.106504
- YUWEI LIU [et al.]. *Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19.* J Infect. 2020 Jul;81(1): e6-e12. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.002. Epub 2020 Apr 10.
- ZAHO L. [et al]. *La eosinopenia se asocia con mayor gravedad en pacientes con enfermedad por coronavirus 2019.* Alergia, 76, 2021. pp. 562 – 564.
- ZAKI A.M. [et al.]. *Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia.* N Engl J Med 2012; 367:1814-20.
- ZHANG H. [et al]. *Niveles de linfocitos en sangre que permanecen bajos pueden predecir la muerte de pacientes con COVID-19.* Medicina (Baltimore), 100. 2021. 10.1097/md.00000000000026503
- ZHONG N.S. [et al.]. *Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003.* Lancet 2003; 362:1353-8.
- ZHOU M.; ZHANG X.; QU J. *Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical update.* Front Med. 2020 Apr 2. doi: 10.1007/s11684-020-0767-8.
- ZHU N. [et al.]. *China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019.* N Engl J Med. 2020 Feb 20; 382(8):727-733.
- ZINI G. [et al.]. *Morphological anomalies of circulating blood cells in COVID19 infection.* Am J Hematol. 2020;(accepted on 6-4-2020) doi: 10.1002/ajh.25824

