

ARTÍCULO ORIGINAL

Índice neutrófilo - linfocito como marcador pronóstico de enfermedad grave por SARS-CoV-2.

*Neutrophil-lymphocyte index as a prognostic biochemical marker of severe SARS-CoV-2 disease*Pastor, Rita Andrea^{1*}; Collino, Cesar Juan Gerardo^{2,3}¹Laboratorio, Servicio de Diagnóstico y Tratamiento, Hospital Comunitario Generalista Evita. Santa Rosa, La Pampa, Argentina.²Centro de Investigaciones en Bioquímica Clínica e Inmunología, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba, Argentina.³Servicio de Laboratorio, Hospital G. Rawson. Córdoba, Argentina.

*Contacto: Pastor, Rita Andrea; Laboratorio, Servicio de Diagnóstico y Tratamiento, Hospital Comunitario Generalista Evita; Ferrando y Hugo del Carril n° 2199 C.P.: 6300, Santa Rosa, La Pampa; rita-pastor@hotmail.com.

Resumen

Introducción: La COVID-19 está originada por un betacoronavirus llamado SARS-CoV-2. El 80 % de la población infectada transcurre la enfermedad de manera asintomática o paucisintomática y el 20 % restante puede desarrollar formas graves que requieran servicios de mayor complejidad del sistema de salud. **Objetivo:** Evaluar el índice neutrófilo/linfocito (INL) como marcador bioquímico pronóstico de desarrollo de un cuadro grave de COVID-19. **Materiales y Métodos:** Se utilizó para este trabajo un diseño observacional, retrospectivo, con criterios de inclusión y exclusión. La población de estudio fue de 571 individuos con diagnóstico de COVID-19 confirmado por laboratorio, que cursaron la patología de forma asintomática o leve y presentaron algún criterio de mala evolución clínica. Se tomaron como marcadores de mala evolución la hospitalización de estos pacientes, el requerimiento de asistencia respiratoria mecánica (ARM) y/o muerte. A esta población, se le realizaron determinaciones básicas de laboratorio con la valoración de un hemograma donde el INL se calculó por el cociente del valor absoluto de neutrófilos y linfocitos. El punto de corte elegido fue $INL \geq 3,1$. **Resultado:** En el análisis descriptivo de esta población, se observó que un 25,9 % de las personas requirió algún tipo de internación; un 4,6 % fue trasladado a la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) con requerimiento de ARM y un 5,4 % falleció. En estas tres situaciones, se evaluó el comportamiento del INL junto con los antecedentes patológicos personales (APP) de la población y se concluyó que el hecho de poseer un $INL \geq 3,1$ correlaciona con la siguiente probabilidad de ocurrencia de los eventos *internación*: 4,405 veces mayor y *muerte*: 4,982. También se calculó sensibilidad: 92 %; especificidad: 42 %; VPP: 7 % y VPN: 99 %. **Conclusión:** El parámetro INL es un buen marcador pronóstico de enfermedad grave por COVID-19, reproducible, accesible y poco invasivo.

Palabras clave: COVID-19, índice neutrófilo/linfocito (INL), marcador pronóstico.

Abstract

Introduction: COVID-19 is caused by a beta coronavirus called SARS-CoV-2. About 80 % of the infected population is asymptomatic or paucisymptomatic, and the remaining 20 % can develop severe forms that require more complex services of the health system. **Objective:** to evaluate the neutrophil-lymphocyte ratio (NLI) as a prognostic biochemical marker for the development of severe COVID-19. **Materials and Methods:** an observational, retrospective design with inclusion and exclusion criteria was used for this work. The study population consisted of 571 individuals with a laboratory-confirmed diagnosis of COVID-19, who had an asymptomatic or mild pathology and presented some criteria for poor clinical evolution. Hospitalization, requirement of mechanical respiratory assistance (MRA) and/or death were taken as markers of poor evolution of the patients. Basic laboratory determinations were performed on this population with the evaluation of a complete blood count, where the NLI was calculated by the quotient of the absolute value of neutrophils and lymphocytes. The chosen cut-off point was $NLI \geq 3.1$. **Results:** The descriptive analysis of this population showed that 25.9 % of them required some type of hospitalization, 4.6 % were transferred to the intensive care unit (ICU) requiring MRA, and 5.4 % died. In these three situations, the behavior of the NLI and the personal pathological history of the population were evaluated, and results showed that having an $NLI \geq 3.1$ correlates with the following probability of occurrence of events: 4.405 times higher probability of hospitalization; 7.507 times higher probability of being transferred to the ICU and requiring MRA, and 4.982 times higher probability of dying. The results also showed a sensitivity of 92 %; a specificity of 42 %; PPV: 7 %, and NPV: 99 %. **Conclusion:** The NLI is a good prognostic marker of severe COVID-19 disease, being reproducible, accessible and minimally invasive.

Key words: COVID-19, Neutrophil/Lymphocyte Index (NLI), prognostic marker.

Introducción

Etiología de COVID-19

El origen del SARS-CoV-2 se registra en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China, donde se detectan, por primera vez, casos de neumonía viral. China informó de este brote a la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 31 de diciembre de 2019 y, poco después, identificó el patógeno causante: un betacoronavirus con alta homología de secuencia con los coronavirus (CoV) de los murciélagos, que utilizan la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) como mecanismo dominante celular. El virus recibió el nombre de SARS-CoV-2 por su homología genética con el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV), responsable por una epidemia de gran escala en Asia, en 2003. La enfermedad se llamó por su sigla inglesa *COVID-19* (*Coronavirus Disease* identificado en el año 2019). El 11 de marzo de 2020, la OMS declara pandemia la enfermedad COVID-19 y se genera una crisis sanitaria mundial¹.

Fisiopatogenia de la COVID-19

El SARS-CoV-2 se transmite por la vía aérea o por contacto con mucosas, es altamente infeccioso, y los individuos portadores pueden contagiar el virus durante su estado asintomático. Tiene una fase variable de incubación, que oscila entre 3 y 10 días, e inicialmente, se manifiesta con alteraciones respiratorias. Alrededor de un 80 % de los pacientes desarrolla un cuadro paucisintomático o incluso asintomático. El 20 % restante desarrolla un cuadro clínico, caracterizado por una neumonía intersticial bilateral que lleva a cambios respiratorios y un aumento de la respuesta inflamatoria sistémica con marcadores inflamatorios elevados. La mortalidad de los pacientes que desarrollan este cuadro inflamatorio oscila entre un 10 % y un 20 %. La COVID-19 se asocia a otras manifestaciones clínicas menos frecuentes y algo más tardías como fenómenos trombóticos (arteriales o venosos), inflamación cutánea, vasculitis y el desarrollo de fibrosis pulmonar².

El SARS-CoV-2, al igual que los anteriores coronavirus virulentos como el SARS-CoV, parece compartir el mismo mecanismo de reconocimiento celular. La proteína *spike* del coronavirus permite el ingreso del virus a las células objetivo, utilizando como receptor de entrada la ACE2, la cual requiere de la expresión de serina -proteasas transmembrana de tipo II (TMPRSS2), que pueden escindir y activar la proteína *spike* del coronavirus para la fusión de membranas y completar así el proceso de entrada.

Se plantean diferentes mecanismos fisiopatológicos que pueden provocar una lesión multiorgánica secundaria a la infección por SARS-CoV-2: toxicidad viral directa; daño a las células endoteliales; trombo - inflamación; desregulación del sistema renina - angiotensina - aldosterona (RAAS)^{3,4}.

El SARS-CoV-2 tiene tropismo por las vías respiratorias, dada la elevada expresión de ACE2, en múltiples tipos de células epiteliales, incluidas las células epiteliales al-

veolares de tipo II en el parénquima pulmonar. Estudios histopatológicos han informado del organotropismo del SARS-CoV-2 más allá del tracto respiratorio, incluyendo el tropismo a los diferentes tejidos: renales, miocárdico, neurológico, faríngeo y gastrointestinal. Estos hallazgos sugieren que la lesión de múltiples órganos puede producirse debido al daño tisular directo del virus⁵.

Ninguno de los mecanismos fisiopatológicos se manifiesta de forma independiente. El RAAS es el que regula el volumen plasmático y mantiene la homeostasis cardiovascular e hidrosalina a partir del complejo de acción renina/angiotensina (ANG)/ACE/angiotensina II (ANGII) / receptores de ANG tipo 1 y tipo 2 (ATR1, ATR2). La ACE genera ANGI, que es un péptido efector clave que causa vasoconstricción por la "vía clásica" de activación del RAAS. Existe una "vía no clásica" que regula estos efectos de vasoconstricción a través de la ACE2, reduciendo los niveles de ANGI, escindiendo un péptido clasificador ANG (1-7), que puede activar el receptor de ensamblaje mitocondrial (MAS) promoviendo vasodilatación y antiinflamación⁶. También se descubrió que los genes de ACE2/TMPRSS2 son regulados por el factor de necrosis tumoral (TNF) e inducidos por condiciones proinflamatorias como esófago de Barrett, infección gástrica por *H. Pylori*, obesidad, diabetes mellitus (DM), enfermedades autoinmunes, tabaquismo, enfermedades virales, factores de crecimiento, interferones (IFN) y andrógenos; de esta manera, el SARS-CoV-2 utiliza la sobreexpresión de ACE2 en estas patologías y se asocia a alto riesgo de padecer COVID-19 severa⁵.

En el nivel endotelial, la entrada de SARS-CoV-2 por medio de ACE2 y la posterior inflamación generan un entorno protrombótico, el cual es otro de los mecanismos fisiopatológicos propuestos para COVID-19. La expresión de ACE2 en el endotelio arterial y venoso encontrada en estudios histopatológicos de varios órganos como pulmón, riñón, corazón, intestino delgado e hígado de individuos infectados por SARS-CoV-2 explica la presentación multisistémica de esta enfermedad³.

La lesión endotelial mediada por la infección (caracterizada por niveles elevados del factor de Von Willebrand) y la endotelitis marcada por la presencia de neutrófilos y macrófagos activados, que se encuentran en múltiples lechos vasculares en pacientes con COVID-19, pueden desencadenar una producción excesiva de trombina, inhibir la fibrinólisis y activar las vías del complemento, iniciando la trombo - inflamación y, en última instancia, provocando la deposición de microtrombos y la disfunción microvascular. La comunicación cruzada plaquetas - neutrófilos y la activación de los macrófagos en este contexto, pueden facilitar una serie de efectos proinflamatorios como la liberación de citocinas, la formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET) y de fibrina con o sin microtrombos. Las NET dañan aún más el endotelio y activan tanto las vías extrínsecas como las intrínsecas de la cascada de coagulación³.

Presentaciones clínicas de COVID-19

Una vez constatada la infección a partir de pruebas diagnósticas de laboratorio para SARS-CoV-2, se observaron diferentes presentaciones clínicas, encuadradas según sus hallazgos clínicos, bioquímicos y/o radiológicos:

- COVID-19 de evolución asintomática: pacientes sin signos ni síntomas clínicos y/o radiológicos.
- COVID-19 de evolución leve: paciente con presencia de síntomas respiratorios, sin presencia de disnea ni insuficiencia respiratoria (frecuencia respiratoria < 18 respiraciones por minuto y una saturación basal de O₂ > 96 %), con un infiltrado escaso o leve, según imagen radiológica.
- COVID-19 de evolución moderada: pacientes con presencia de síntomas respiratorios, disnea e insuficiencia respiratoria leve (frecuencia respiratoria < 22 respiraciones por minuto y una saturación basal de O₂ > 94 %, con requerimiento de O₂ con FIO₂ < 35 % y PaFIO₂ > 200 mmHg) y una imagen radiológica con infiltrados pulmonares bilaterales. Los marcadores inflamatorios aparecen con concentraciones de ferritina > 500 mg/l y/o PCR ultrasensible (PCR-Us), >3 mg/dl.
- COVID-19 de evolución grave: pacientes con presencia de síntomas respiratorios y disnea con insuficiencia respiratoria leve (frecuencia respiratoria >23 respiraciones por minuto y una saturación basal de O₂ <94 %, con requerimiento de O₂ con FIO₂ >35 % y PaFIO₂ <200 mmHg) y una imagen radiológica con infiltrados pulmonares bilaterales. En situaciones de empeoramiento clínico o progresión a estado grave, cualquier valor elevado de las concentraciones basales de ferritina y/o PCR-Us que apoye el diagnóstico clínico de COVID-19 justifica el tratamiento.
- COVID-19 de evolución crítica: pacientes con presencia de disnea, insuficiencia respiratoria e imagen radiológica de neumonía bilateral avanzada o rápidamente evolutiva, que requiere de traslado a Unidad de Terapia Intensiva (UTI) y medidas invasivas (intubación orotraqueal y ARM). La elevación de los parámetros inflamatorios como PCR-Us y ferritina se toma en cuenta para diagnosticar la evolución crítica de la enfermedad y puede ser útil en el seguimiento de la evolución del tratamiento instalado².

Abordaje bioquímico de COVID-19

Según la fisiopatología de este virus, se sugiere una diversidad de marcadores séricos y sanguíneos para estratificar al paciente que pueda tener mayores complicaciones y ser oportunos con las necesidades para sus cuidados. Algunos de los marcadores propuestos incluyen diferentes proteínas de fase aguda como proteína amiloide sérica (SAA) y PCR-Us. Otros marcadores notificados son el aumento de lactato deshidrogenasa (LDH), interleuquina 6 (IL-6), ferritina, dímero-D (DD) y procalcitonina (PCT) en pacientes sobre-infectados. La linfopenia es el marcador pronóstico más frecuentemente descrito en COVID-19 y parece prede-

cir la morbilidad y mortalidad incluso en las primeras etapas. Wynants y col., en 2020, compararon los predictores de la gravedad de la enfermedad en siete estudios, donde se incluyeron más de 1.330 pacientes, y destacaron la PCR, el índice neutrófilos - linfocitos (INL) y LDH como los biomarcadores predictivos más significativos. Zhao y col., en 2020, presentaron un metaanálisis de 30 estudios sobre COVID-19, con un total de 53.000 pacientes, donde también se intentó identificar a los pacientes en fase temprana con mal pronóstico. Los hallazgos más consistentes en los diferentes estudios fueron los niveles elevados de PCR-Us, LDH y DD, así como una disminución de plaquetas y linfocitos en sangre periférica³⁻⁵.

En el contexto de la búsqueda de parámetros o biomarcadores que se acerquen a lo ideal y que posean las siguientes características: reproducibles, no invasivos; buena relación costo – beneficio; elevada sensibilidad y especificidad; con valor pronóstico, el INL podría representar un marcador que cumpla esas condiciones⁷ y contribuya al abordaje terapéutico en estos pacientes. Este índice, desde 2001, inicialmente fue descrito en pacientes oncológicos críticos como marcador de gravedad y se constituye como un novedoso marcador de inflamación subclínica con valor pronóstico en enfermedades cardiovasculares, oncológicas e infecciosas. Este parámetro se obtiene a partir de los datos del hemograma, lo cual representa un costo menor con respecto a otros marcadores conocidos⁸.

El objetivo de este estudio es evaluar el INL como marcador bioquímico pronóstico de desarrollo de un cuadro grave de COVID-19.

Materiales y métodos

En este trabajo, se utilizó un diseño observacional, longitudinal, de cohorte, retrospectivo. La población de estudio está compuesta por 571 individuos con diagnóstico de COVID-19 confirmado por métodos de inmunocromatografía a partir del kit diagnóstico Panbio™ COVID-19 Ag rapid test device (Abbot) y por la metodología molecular considerada de referencia, *rt-PCR* (real time polymerase chain reaction). Estas fueron las estrategias diagnósticas ofrecidas por la Dirección de Epidemiología en acuerdo con el Ministerio de Salud de la Provincia de La Pampa durante el período comprendido entre el 15 de abril y el 15 de junio de 2021. Esta estrategia se aplicó en pacientes con un rango etario comprendido entre 18 y 80 años, con fecha de inicio de síntomas (FIS) de 1 a 14 días, con residencia en Santa Rosa (La Pampa), que recibieron atención domiciliaria y que requirieron de una evaluación complementaria en el Hospital Comunitario Generalista Evita. Esta evaluación incluyó estudios a partir de una tomografía axial computada (TAC), conjuntamente con prácticas de laboratorio comprendidas en una serie de determinaciones preformadas y normalizadas por este servicio, que incluyeron: hemograma, coagulograma, glucemia, función renal y hepática, creatinfosfoquinasa (CK), LDH, PCR-Us, estado ácido - base arterial con paráme-

Tabla 1. Características de la población en estudio (N: 571).

Sexo	Femenino	248 (43,4%)
	Masculino	323 (56,6%)
Edad	Media	50,27 años
	Desviación estándar	14,44 años
FIS	Media	7,29 días
	Desviación estándar	3,16 días
Internación	Internación general	148 (25,9%)
	Internación UTI/ARM	26 (4,6%)
Fallecidos		31 (5,4%)
INL	<3,1	231 (40,5%)
	≥3,1	340 (59,5%)

► FIS, fecha de inicio de síntomas; UTI, Unidad de Terapia Intensiva; ARM, asistencia respiratoria mecánica; INL, índice neutrófilo/linfocito. Los resultados observados se expresan en valor absoluto y dentro del paréntesis, su valor relativo porcentual.

tros de oximetría y lactato. De esta manera, se utilizaron diferentes marcadores bioquímicos para la búsqueda de posibles alteraciones multisistémicas, propias de la COVID-19. Solo en situaciones especiales, y según criterio médico, se realizó, sobre determinados pacientes, la evaluación de DD y ferritina con derivación al Servicio de Laboratorio del Hospital Lucio Molas de esta ciudad. Se tomó como marcador de

evolución desfavorable la hospitalización de estos pacientes y como punto de corte final, el requerimiento de ARM y/o fallecimiento de los mismos.

Los datos para el estudio se extrajeron del Sistema Informático de Administración Hospitalaria de la provincia de La Pampa (SIS), el cual cuenta con una historia clínica unificada a partir del DNI/DU de cada habitante de la provincia.

Tabla 2. Frecuencia de aparición de registros patológicos en la población de estudio.

Antecedentes patológicos personales	n (%)
HTA	159 (27,8)
Obesidad	149 (26,1)
DBT	95 (16,6)
Enfermedad coronaria	64 (11,2)
EPOC	49 (8,6)
Tabaquismo	36 (6,3)
Ex tabaquismo	15 (2,62)
Asma	25 (4,4)
Otros APP	181 (14,4)
IRC	11 (1,9)
Enf. neurológica	9 (1,6)
Enf. inmunológica	11 (1,9)
Enf. hepática	4 (0,7)
Enf. oncológica	18 (3,2)
Dislipemias	29 (5,1)

► HTA, hipertensión arterial; DBT, diabetes mellitus; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; APP, antecedentes patológicos personales. Los resultados observados se expresan en valor absoluto y dentro del paréntesis, su valor relativo porcentual.

El SIS es un repositorio de datos sanitarios de la población aportados por cada usuario, matriculado, técnico/profesional que pertenezca al sistema público de salud. De esta manera, se logra la trazabilidad del historial médico de cada individuo. También se tomaron datos del Sistema Integrado de Información Sanitaria Argentino (SISA-SNV 2.0), utilizando la misma ruta de acceso, el DNI/DU respectivo. Para poder hacer uso de estos datos, se obtuvieron las autorizaciones pertinentes de la Dirección de Epidemiología y el Ministerio de Salud de la provincia de La Pampa. Estos datos fueron trabajados de manera confidencial, de modo tal que la información obtenida no pueda asociarse con una persona determinada. El trabajo cuenta con la aprobación del Comité de Capacitación y Docencia del Hospital Comunitario Generalista Evita.

El sistema de medición empleado en este estudio para la realización del hemograma en el laboratorio del Hospital Comunitario Generalista Evita en el área de Hematología fue un analizador Sysmex XN 550 Serie N°18121 (Roche), el cual utiliza la tecnología de citometría de flujo fluorescente para el recuento diferencial de seis partes en todos los hemogramas, además de la metodología de impedancia y enfoque hidrodinámico para el conteo preciso de eritrocitos y plaquetas y del método de sulfato lauril de sodio (SLS) libre de cianuro para la determinación de la hemoglobina. Este equipamiento fue sometido a verificaciones en términos de precisión, exactitud y linealidad, utilizando como guía EP15-A3 y EP06-A, del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). El Servicio de Laboratorio realiza la evaluación del desempeño analítico de este sistema de medición⁹⁻¹¹ a

partir de los controles de calidad internos comerciales (XN-Check); la participación en programas de calidad externos, ProgBA del Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas (CEMIC); el requerimiento de calidad para recuento de glóbulos blancos propuesto por Clinical Laboratory Improvement Amend (CLIA), American Association of Bioanalysts (AAB) y College of American Pathologists (CAP): EtA 15 %. También participa del *peer group Insight (Sysmex)*, que ofrece el fabricante, con un desempeño óptimo.

Las muestras utilizadas para el conteo hematológico fueron obtenidas por punción venosa o arterial, recolectadas en tubos comerciales marca Nipro, 13x75mm, calibrados con anticoagulante de elección K₃ EDTA x 1 ml de sangre, con tapa lila perforable.

El INL se obtuvo como cálculo del cociente entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos valorados en el hemograma. El punto de corte elegido como marcador de riesgo es $INL \geq 3,1$, según lo sugiere la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva (SATI)¹² y otros trabajos realizados⁷.

Para el análisis estadístico, se utilizaron diferentes *softwares*: Excel, Infostat e IBM SPSS. Como métodos estadísticos, se trabajó con cálculos de medidas de resumen, cálculo de frecuencias, análisis multivariados de regresión logística y pruebas de chi cuadrado.

Resultados

Durante el período evaluado, se recolectaron datos sobre 571 pacientes, los cuales se ordenaron en una tabla de trabajo que contiene la siguiente información: DNI/DU, edad,

Tabla 3. Resultado del análisis multivariado de regresión logística enfrentando tres eventos en modelos sin y con incorporación de la variable índice neutrófilo/linfocito $\geq 3,1$.

	Evento: internación				Evento: ARM				Evento: muerte			
	Modelo sin INL		Modelo con INL		Modelo sin INL		Modelo con INL		Modelo sin INL		Modelo con INL	
	Signif.	Expβ	Signif.	Expβ	Signif.	Expβ	Signif.	Expβ	Signif.	Expβ	Signif.	Expβ
Edad	0,001*	1,026	0,026*	1,019	0,202	1,022	0,451	1,013	0,001*	1,059	0,030*	1,052
Sexo masculino	<0,001*	0,477	0,003*	0,519	0,043*	0,383	0,061	0,404	0,045*	0,425	0,064	0,447
Diabetes	0,132	1,514	0,1	1,605	0,747	1,191	0,589	1,348	0,188	1,836	0,145	1,988
Asma	0,32	1,598	0,663	1,232	<0,001*	9,801**	0,001*	7,557**	0,513	1,656	0,661	1,397
EPOC	0,142	1,646	0,162	1,636	0,363	0,507	0,366	0,509	0,321	1,722	0,404	1,594
HTA	0,62	1,133	0,611	1,141	0,551	1,348	0,566	1,34	0,098	2,133	0,099	2,163
Enf. oncológica	0,639	1,308	0,467	1,539	0,968	0,951	0,635	1,712	0,19	3,08	0,112	3,893
Obesidad	0,299	1,279	0,18	1,392	0,241	1,727	0,184	1,877	0,854	0,913	0,984	1,01
INL $\geq 3,1$	-	-	<0,001*	4,405**	-	-	0,09	7,507	-	-	0,012*	4,982**
R ² Nagelkerke	0,101		0,196		0,128		0,186		0,205		0,246	

► ARM, asistencia respiratoria mecánica; INL, índice neutrófilo/linfocito; SIGNIF, significación de chi-cuadrado del modelo; Expβ, exponencial de beta o b; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HTA, hipertensión arterial; Enf. oncológica, enfermedad oncológica; [*], Si el valor de significación es menor que 0,05 esa variable independiente explica la variable dependiente y se considera estadísticamente significativa; [**], El Exp(β) indica la fortaleza de la relación entre las variables: cuanto más alejada de 1 está, más fuerte es la relación y se consideran estos datos estadísticamente significativos; R² Nagelkerke: es un coeficiente de determinación generalizado que se utiliza para estimar la proporción de varianza de la variable dependiente, explicada por las variables independientes. Su valor fluctúa entre 0 y 1; cuanto más alto, mejor es el modelo.

Tabla 4. Tabla de contingencia 2 x 2 para el análisis estadístico sobre la eficiencia del índice neutrófilo/linfocito.

	Desarrollo de COVID-19 grave	Sin desarrollo de COVID-19 grave	
INL $\geq 3,1$	24	316	340
INL $< 3,1$	2	229	231
	26	545	571

► INL, índice neutrófilo/linfocito con su valor de corte $\geq 3,1$ como marcador de riesgo de desarrollar COVID-19 grave.

sexo, APP, fecha de prueba diagnóstica positiva para COVID-19, fecha de toma de muestra para laboratorio de control y FIS al momento de la evaluación de laboratorio. Como datos bioquímicos, se constató la presencia del INL de cada paciente, así como también la linfopenia, y valores de PCR-us y LDH. Finalmente, como marcadores de gravedad de la patología, se tomó registro de internaciones requeridas, ingreso a UTI con ARM y fallecimiento. Con la revisión de las historias clínicas de estos 571 pacientes, se constató el estado de vacunación al momento de la toma de muestra de estudio.

En este trabajo, no se analizaron las particularidades propias de otros marcadores bioquímicos, así como tampoco su interacción con el INL, situación que podría eventualmente abordarse en futuros estudios.

En el análisis descriptivo de la población estudiada, se evaluaron el sexo, edad, FIS, así como también, los eventos de internación general, internación UTI con requerimiento de ARM y fallecimiento (Tabla 1).

Con referencia a los datos previos de APP de la población en estudio, se observó mayoritariamente la presencia de hipertensión arterial, obesidad y diabetes mellitus como patologías más relevantes. En la tabla 2, se detalla la frecuencia de aparición de los registros patológicos.

Como parte de las características de la población estudiada y, según el período de estudio, es necesario mencionar que la variante de circulación identificada y predominante de SARS-CoV-2 fue la P.1 (Manaos) y, en menor medida, C37 (Andina), según lo reportado por la Dirección de Epidemiología de la provincia hasta la semana epidemiológica 24 del año 2021¹³. El estado de inmunización que se registró en

los pacientes que conformaron esta población de estudio presentó una frecuencia menor que la del total de la población vacunada hasta el 15 de junio 2021¹³ (50,17 % primera dosis - N: 571; 10 % segunda dosis - N: 540).

La población en estudio presenta una gran dispersión en cuanto a edad, sexo y APP. Estos datos se sometieron a un análisis multivariado de regresión logística, la cual es una técnica estadística que permite estimar la relación existente entre una variable dependiente y un conjunto de variables independientes. El objetivo general de la regresión logística es predecir la probabilidad de un evento de interés en una investigación, así como identificar las variables útiles para tal predicción¹⁴. En este trabajo, se evaluaron dos modelos estadísticos: uno sin incluir la variable $INL \geq 3,1$ y otro que la incluía. De este modo, se evalúan las variables que predicen *per se* la probabilidad de ocurrencia de los eventos: internación general, internación con requerimiento de ARM y muerte. También se evaluó el cambio en el modelo, al agregar la relación $INL \geq 3,1$. En cada uno de los eventos, se observa que el modelo mejora al incorporar el INL como variable en el análisis, ya que los valores de R^2 de Nagelkerke aumentan y las variables independientes explican estadísticamente la variable dependiente (Tabla 3). Para este análisis se utilizó el *software IBM SPSS*.

La sensibilidad y especificidad de una prueba o marcador de laboratorio son características intrínsecas de su desempeño. Para su cálculo, se utiliza una tabla de contingencia 2 x 2 en la cual como variables binarias, se toman $INL \geq 3,1$ < $3,1$ y el potencial desarrollo de enfermedad grave COVID-19 con requerimiento de internación y tratamiento con ARM, con los datos aportados de nuestra población de estudio

Tabla 5. Características diagnósticas del índice neutrófilo/linfocito como marcador de diagnóstico y/o pronóstico de desarrollo de COVID-19 grave.

Sensibilidad	92 %
Especificidad	42 %
VPP	7 %
VPN	99 %

► INL, índice neutrófilo/linfocito; VPP, valor predictivo positivo, VPP (Proporción de pacientes con una prueba positiva, que realmente tienen la enfermedad de interés); VPN, valor predictivo negativo (Proporción de pacientes con una prueba negativa, que realmente están libres de la enfermedad de interés).

[Tabla 4]. A partir de los datos de la población en estudio y la elaboración de la tabla de contingencia 2 x 2, se obtienen los resultados sobre el INL: sensibilidad; especificidad; valor predictivo positivo [VPP] y negativo [VPN], que se detallan en la tabla 5.

Discusión

Con base en nuestros resultados, podemos concluir que el INL es un buen marcador como predictor de enfermedad grave por COVID-19, en las primeras etapas de infección. Esto se demostró en los eventos evaluados: internación general y fallecimiento, y se observó, a partir del estadístico Exp [β], la fortaleza de la relación entre tener un INL $\geq 3,1$ y dichos eventos. El evento internación en UTI con requerimiento de ARM, no posee significancia estadística (Sig. $\text{inf.} < 0.05$). De este modo este parámetro se convierte en una herramienta útil, en conjunto con las características clínicas de los pacientes, los APP y otras pruebas complementarias, para establecer un pronóstico temprano. En cuanto al desempeño del INL, concluimos que la alta sensibilidad lo posiciona como un buen marcador de inflamación general, así como también podemos afirmar que no posee valor como marcador diagnóstico *per se*, debido a su baja especificidad y VPP. Utilizando el alto VPN de este índice, puede concluirse que aquellas personas que presentaron valores de INL $< 3,1$ tienen alta probabilidad de no desarrollar formas graves de COVID-19. Estos resultados son coincidentes con otros trabajos publicados anteriormente^{15,16}.

Sumado a la confirmación estadística del comportamiento de este parámetro bioquímico, es importante remarcar que el INL se convierte en un buen marcador pronóstico de enfermedad grave por COVID-19 con características de relevancia en la práctica clínica, ya que es reproducible, accesible, poco invasivo, de rápida y confiable valoración.

Agradecimientos

Agradecemos especialmente por la ayuda técnica al Dr. Marcos A. Mayer, médico especialista en nutrición, doctor de la Universidad de Buenos Aires, investigador en Salud del CONICET, quien participó en la evaluación de datos estadísticos.

Agradecemos por la confianza y la autorización necesaria para la realización de este trabajo a la Dirección del Hospital Comunitario Generalista Evita, a la Dirección de Epidemiología y, en especial, al Ministerio de Salud de la provincia de La Pampa.

Conflictos de interés

Los autores declaran no poseer conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

- Alves-Cunha A, Quispe-Cornejo A, Ávila-Hilari A, Valdivia-Cayoja A, Chino-Mendoza J, Vera-Carrasco O. Breve Historia y fisiopatología del COVID-19. [Internet] Cuad. Hosp. Clín. 2020; 61(1):130-143.
- Cervera-Segura R, Espinosa-Garriga G, Ramos-Casals M, Hernández-Rodríguez J, Prieto-González S, Espígol-Frigolé G, et al. Respuesta Inmunoinflamatoria en la COVID-19. Editorial Medica Panamericana [Internet] Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. 6ª Edición. 2021:1-22. Disponible en: <https://www.medicapanamericana.com/ar/libro/respuesta-inmunoinflamatoria-en-la-covid-19>
- Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nandini N, Mahajan S, Tejasav S et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. Nat Med 2020; 26:1017–1032.
- Vabret N, Britton G, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, et al. Immunology of COVID-19: Current State of the Science. Immunity 2020; 52(6):910–941.
- Trougakos I, Stamatelopoulou K, Terpos E, Tsitsilonis O, Aivalioti E, Paraskevas D. Insights to SARS-CoV-2 life cycle, pathophysiology, and rationalized treatments that target COVID-19 clinical complications. J Biomed Sci. 2021; 28(9):1-18.
- Cano F, Gajardo M, Freundlich M. Eje Renina Angiotensina, Enzima Convertidora de Angiotensina 2 y Coronavirus. Rev. Chil. pediatr. 2020; 91(3):330-338.
- Sáenz-López J, Sierra-Rodríguez M, García-Salcedo J. Predictores de Mortalidad en Pacientes con COVID-19. iMedPub Journal. 2020;16(2.6):1-3.
- Lopez-Diaz J, Gonzalez-Carrillo P, Hernandez-Gonzalez M, Luevanos-Aguilera A. Delta de índice neutrófilo linfocitario como marcador de mortalidad en pacientes con diagnóstico de choque séptico en unidad de cuidados intensivos. Acta Colombiana de Cuidado Intensivo. 2021; 21(2):135–41.
- Laboratorio Hospital Comunitario Generalista Evita. Desempeño Analítico de Hematología 04/2021. [Internet]. Disponible en: https://docs.google.com/spreadsheets/d/e/2PACX-1vThZocXLjLN6zFWZ0xtPFPNmCCTaECaDGvHCIEdBODYSXJ2wNkXb_nfPHCi09FP6Q/pub?gid=2058970597&single=true&output=pdf
- Laboratorio Hospital Comunitario Generalista Evita. Desempeño Analítico de Hematología 05/2021. [Internet]. Disponible en: https://docs.google.com/spreadsheets/d/e/2PACX-1vTRBUB-ShzBIN4PYztjWnT3ZGb7ND010YYtA0Fo19_TvdGrgrMIMn5nvTCV7d26g/pub?gid=2058970597&single=true&output=pdf
- Laboratorio Hospital Comunitario Generalista Evita. Desempeño Analítico de Hematología 06/2021. [Internet]. Disponible en: <https://docs.google.com/spreadsheets/d/e/2PACX-1vT7g50erfGZiLh-E9G0vchU-ggCsL5YTxioaRshLkvro3HyE8hp7j5gt0oDjxoFZfg/pub?gid=2058970597&single=true&output=pdf>
- SATI Capítulo Bioquímico. COVID-19: Parámetros Bioquímicos de Importancia [Internet]. 2020;vol.2:1-6. Disponible en: https://cofybcf.org.ar/src/img_up/25062020.1.pdf
- Dirección de Epidemiología Ministerio de Salud de La Pampa. Sala de Situación Coronavirus. [Internet]. 2021. Disponible en: <https://docs.google.com/document/d/e/2PACX-1vSG2upMSWmhH5aLRAvhPaEhi4qj345L-JvbJAW7WfXa2BDxjtMmNBK7f3rLs05ZL0il1Szaovv5Doso/pub>
- IBM. SPSS Manual de Uso [Internet]. 2019:1-12. Disponible en: https://www.ibm.com/docs/en/SSLVMB_26.0.0/pdf/es/IBM_SPSS_Regression.pdf
- Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. J Transl Med. 2020;18(206):1-12.
- Basbus L, Lapidus M, Martingano I, Puga M, Pollán J. Índice Neutrófilo-Linfocito como factor pronóstico de COVID-19. Medicina (B.Aires). 2020;80(3):31-36.