



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

PREDICCIÓN DE LA MORTALIDAD
CON MARCADORES
INMUNOLÓGICOS-INFLAMATORIOS Y
HEMATOLÓGICOS EN PACIENTES
CRÍTICOS CON COVID-19 QUE
HABITAN EN ELEVADA ALTITUD

TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE
MAESTRO EN INMUNOLOGÍA

JORGE LUIS VELEZ PAEZ

LIMA-PERÚ

2022

ASESOR

Dr. Iván Karlos Best Cuba

JURADO DE TESIS

DR. ARCADIO IVAN LOZADA REQUENA

PRESIDENTE

MG. CARMEN CAROLINA TOKUMURA TOKUMURA

VOCAL

MG. WILLY MANUEL CERÓN TELLO

SECRETARIO

DEDICATORIA

A mi abuelo, modelo de trascendencia, a años de su partida sigue motivando retos y consecuciones, gracias, por tanto.

A Andrea, mi compañera de vida.

A Jorge Andrés y Carla Anatonella, mis hijos y mi motor.

A mi familia, ese núcleo imperdible y necesario.

AGRADECIMIENTOS

A los docentes, personal administrativo y a todos los que conforman la Universidad Peruana Cayetano Heredia, que de una u otra forma me ayudaron en este camino.

Al Dr. José Luis Aguilar Olano, que con su dirección nos llevó al punto final de este reto académico y personal, gracias por enseñanzas técnicas, científicas y vivenciales.

Al Dr. Iván Karlos Best Cuba, mi asesor, sus recomendaciones puntuales y sus aportes trascendentales dieron forma y fondo a este trabajo.

FINANCIAMIENTO

Tesis autofinanciada.

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN

ABSTRACT

<u>I.</u>	<u>INTRODUCCIÓN</u>	1
<u>II.</u>	<u>PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN</u>	3
	II.1. Planteamiento del problema	3
	II.2. Justificación	3
<u>III.</u>	<u>MARCO TEÓRICO</u>	4
	Tormenta de citoquinas y SARS-CoV-2	4
	MARCADORES INMUNOLÓGICOS-INFLAMATORIOS EN COVID-19	5
	- Ferritina.....	5
	- Dímero D (DD).....	6
	- Interleuquina 6 (IL-6).....	7
	- Deshidrogenasa láctica (LDH).....	7
	MARCADORES HEMATOLÓGICOS EN COVID-19	9
	- Índices plaquetarios.....	9
	- Plaquetas y trampas extracelulares de neutrófilos (NETs).....	10
	- Volumen Medio Plaquetario (VMP).....	11
	- Cociente Volumen Medio Plaquetario/Plaquetas (CVP).....	12
	- Índice Neutrófilos-Linfocitos.....	12
	CAMBIOS HEMATOLÓGICOS EN LA ALTITUD	15
<u>IV.</u>	<u>OBJETIVOS</u>	16
	OBJETIVO GENERAL.....	16
	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	16
<u>V.</u>	<u>HIPÓTESIS</u>	16
<u>VI.</u>	<u>MATERIALES Y MÉTODOS</u>	17
	VI.1. Lugar	17
	VI.2. Diseño del estudio	17
	VI.3. Población y tamaño de la muestra	17
	VI.4. Criterios de selección	18
	- Criterios de inclusión.....	18
	- Criterio de exclusión.....	19
	VI.5. Variables y medidas	19
	VI.6. Operacionalización de variables	21

VI.7. Análisis estadístico.....	23
VI.8. Aspectos Éticos.....	24
<u>VII. RESULTADOS.....</u>	<u>25</u>
Características demográficas y clínicas de pacientes críticos con COVID-19.....	25
Marcadores inmunológicos-inflamatorios y hematológicos en pacientes críticos con COVID-19	27
Curvas ROC para predecir mortalidad de pacientes críticos con COVID-19	30
Curvas de Kaplan-Meier y Regresión de CoX	32
<u>VIII. DISCUSIÓN.....</u>	<u>37</u>
<u>IX. CONCLUSIONES</u>	<u>42</u>
<u>X. RECOMENDACIONES</u>	<u>43</u>
<u>XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÀFICAS.....</u>	<u>44</u>
ANEXOS	

FIGURAS

<u>Figura 1. Impacto del SARS-CoV-2 en órganos y células.....</u>	<u>9</u>
<u>Figura 2. Comportamiento de la morfología plaquetaria en COVID-19. En A, plaqueta discoide, no activada; en B y C, plaqueta activada que aumenta su volumen medio y presenta pseudópodos.</u>	<u>12</u>
<u>Figura 3. Efecto a nivel celular del SARS-CoV-2.</u>	<u>14</u>
<u>Figura 4. Diagrama de flujo del estudio. UCI: Unidad de Cuidados Intensivos....</u>	<u>25</u>
<u>Figura 5. Curvas ROC en pacientes críticos con COVID-19 ingresados a UCI basadas en (a) SOFA, (b) LDH e IL-6, (c) INL y (d) Cociente VMP/plaquetas. ...</u>	<u>31</u>
<u>Figura 6. Curvas de Kaplan-Meier para evaluar el valor pronóstico de SOFA por punto de corte: (a) SOFA 24 h, (b) SOFA 48 h y (c) SOFA 72 h.</u>	<u>33</u>
<u>Figura 7. Curvas de Kaplan-Meier para los parámetros inmunológicos-inflamatorios por punto de corte: (a) LDH 24 h, (b) LDH 48 h y (c) IL-6 24 h....</u>	<u>34</u>
<u>Figura 8. Curvas de Kaplan-Meier para los parámetros hematológicos por punto de corte: (a) Cociente VMP/plaquetas 48 h, (b) Cociente VMP/plaquetas 72 h, (c) INL 24 h, (d) INL 48 h y (e) INL 72 h.....</u>	<u>35</u>

TABLAS

<u>Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes críticos con COVID-19 ingresados a UCI.</u>	<u>27</u>
<u>Tabla 2. Parámetros inmunológicos-inflamatorios por condición de alta de los pacientes críticos con COVID-19 ingresados a UCI.</u>	<u>28</u>
<u>Tabla 3. Parámetros hematológicos por condición de alta de los pacientes críticos con COVID-19 ingresados a UCI.</u>	<u>29</u>
<u>Tabla 4. Regresión multivariante para pronosticar mortalidad en pacientes críticos con COVID-19 ingresados a UCI.</u>	<u>36</u>

RESUMEN

Introducción: Es imprescindible disponer de biomarcadores confiables que puedan predecir la mortalidad y severidad en COVID-19, debido a su rápida expansión y colapso de los sistemas sanitarios.

Objetivo: Este estudio se realizó para determinar la capacidad predictiva de mortalidad de las variables inmunológicas-inflamatorias y hematológicas en pacientes críticos con COVID-19 en una ciudad de altitud elevada (2850 msnm).

Métodos: 223 pacientes con COVID-19 severo, ventilados mecánicamente e ingresados en una unidad de cuidados intensivos de altitud elevada (2850 msnm), entre el 1 de abril de 2020 al 1 de agosto de 2021, fueron analizados. Se evaluaron las variables inmunológicas-inflamatorias: interleuquina (IL-6), ferritina, dímero D y lactato deshidrogenasa (LDH) y las variables hematológicas: volumen medio plaquetario (VMP), cociente VMP/plaquetas y el índice neutrófilo/linfocito (INL).

Resultados: Los pacientes estudiados tuvieron una media de edad de 50 años (DS= 12) y predominó el sexo masculino (70,4%). Las áreas bajo la curva ROC (AUC) para estimar la mortalidad en pacientes críticos con COVID-19 fueron: IL-6 24 h 0,636 (0,559-0,713), LDH a las 48 h 0,613 (0,521-0,705), INL a las 24 h 0,676 (0,601-0,752) y 72 h 0,672 (0,597-0,747). Dichas variables presentaron puntos de corte de 11 pg/ml, 781 U/L, 22 y 14, respectivamente. En el modelo multivariado, la IL-6 a las 24 h > 11 pg/ml tuvo un Hazard Ratio (HR, por las siglas en inglés) de 6,15, la LDH a las 48 h > 709 U/L un HR 2,21, el INL a las 24 h > 22 un HR 2,52 y el INL > 14 a las 72 h un HR de 2,82 ($p < 0.05$). La ferritina, el dímero D y los índices plaquetarios no alcanzaron significación estadística.

Conclusión: El presente estudio demostró la capacidad de la IL-6, LDH e INL de predecir la mortalidad a los 28 días en pacientes críticos con COVID-19 que habitan a una altitud elevada (2850 msnm). Además, sugiere el uso del INL y la LDH como biomarcadores de bajo costo y disponibilidad inmediata en centros de bajos recursos, en ausencia de IL-6.

Palabras clave: Virus del SARS, infecciones por coronavirus, mortalidad, biomarcadores. (Fuente: DeCS-BIREME)

ABSTRACT

Background: It is essential to have reliable biomarkers that can predict mortality and severity in COVID-19, due to its rapid expansion and collapse of health systems.

Objective: This study was conducted to determine the mortality predictive capacity of immunological-inflammatory and hematological variables in critically ill patients with COVID-19 in a high-altitude city (2850 masl).

Methods: 223 patients with severe COVID-19, mechanically ventilated and admitted to a high altitude intensive care unit (2850 masl), between April 1, 2020 and August 1, 2021, were analyzed. Immunological-inflammatory variables were evaluated: interleukin (IL-6), ferritin, D-dimer, and lactate dehydrogenase (LDH), and hematological variables: mean platelet volume (MPV), MPV/platelet ratio, and neutrophil/lymphocyte ratio (NLI).

Results: The patients studied had a mean age of 50 years (SD= 12) and the male sex predominated (70.4%). The areas under the ROC curve (AUC) to estimate mortality in critically ill patients with COVID-19 were: IL-6 at 24 h 0.636 (0.559-0.713), LDH at 48 h 0.613 (0.521-0.705), INL at 24 h h 0.676 (0.601-0.752) and 72 h 0.672 (0.597-0.747). These variables presented cut-off points of 11 pg/ml, 781 U/L, 22 and 14, respectively. In the multivariate model, IL-6 at 24 h > 11 pg/ml had a Hazard ratio (HR) of 6.15, LDH at 48 h > 709 U/L a HR 2.21, INL at at 24 h > 22 an HR 2.52 and INL > 14 at 72 h an HR of 2.82 ($p < 0.05$). Ferritin, D-dimer, and platelet indices did not reach statistical significance.

Conclusion: The present study demonstrated the ability of IL-6, LDH, and INL to predict 28-day mortality in critically ill COVID-19 patients living at high altitude (2850 masl). In addition, it suggests the use of INL and LDH as low-cost and immediately available biomarkers in low-resource centers, in the absence of IL-6.

Keywords: SARS virus, coronavirus infections, mortality, biomarkers. (Source: MeSH-NLM)

I. INTRODUCCIÓN

La búsqueda de biomarcadores que determinen progresión clínica y pronóstico en pacientes con COVID-19 permitirá una mejor evaluación del curso, severidad y manejo de esta enfermedad. Algunos marcadores como la ferritina (1,2,3), interleuquina 6 (IL-6) (4,5), entre otros, han demostrado su utilidad clínica, sin embargo, su elevado costo y uso de equipamiento especializado para su análisis, sobre todo en sitios de bajos recursos limita su uso y aplicabilidad clínica.

En paralelo con el avance de la pandemia, biomarcadores anatómicos derivados del hemograma de rutina, como el volumen medio plaquetario (VMP) (6,7,8), cociente VMP/plaquetas (6) e índice neutrófilo-linfocito (INL) (9,10,11,12,13), han demostrado ser buenos pronosticadores de mala evolución clínica y mortalidad en pacientes con COVID-19. Su bajo costo y reporte inmediato de resultados los hace un instrumento clínico valioso y de disponibilidad general, pero aún requieren de mayor estudio e investigación.

Tanto los marcadores inmunológicos-inflamatorios, así como hematológicos, han sido evaluados en series de pacientes con COVID-19 con diversas condiciones de severidad. Hay escasos reportes en poblaciones especiales como pacientes críticamente enfermos y sometidos a ventilación mecánica invasiva; así como también aquellos que habitan a grandes altitudes.

Hay evidencia que sugiere una menor mortalidad y severidad de la infección por el Coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) a una mayor altitud geográfica, probablemente debido a la aclimatación a la hipoxia hipobárica y a otros determinantes aún no esclarecidos. (14,15). En elevada altitud, un gran estudio retrospectivo determinó un rendimiento adecuado del INL para determinar ingreso a terapia intensiva, pero no de otros valores del hemograma y del eritrograma (16), y un pequeño estudio con pacientes críticos con COVID-19, demostró la utilidad pronóstica nuevamente del INL, que junto con la lactato deshidrogenasa (LDH) e IL-6 fueron predictores independientes de mortalidad, sin embargo, el conteo plaquetario no fue relevante (5).

Debido a lo mencionado anteriormente, estudiar diferentes marcadores pronósticos de mortalidad en pacientes con COVID-19, bajo estas condiciones específicas, se vuelve necesario y novedoso.

El objetivo de este estudio, fue determinar la capacidad predictiva de los marcadores inmunológicos-inflamatorios (IL-6, ferritina, dímero D, LDH) y hematológicos (VMP, INL, ratio VMP/plaquetas) sobre el riesgo de mortalidad, a los 28 días, en pacientes críticos bajo ventilación mecánica invasiva diagnosticados de COVID-19, en la ciudad de Quito-Ecuador a 2850 msnm.

II. PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN.

II.1. Planteamiento del problema.

Pregunta clínica: ¿En pacientes críticos bajo ventilación mecánica invasiva, diagnosticados de COVID-19, los marcadores inmunológicos-inflamatorios (IL-6, ferritina, dímero D, LDH) y hematológicos (VMP, INL, ratio VMP/plaquetas) son predictores de mortalidad?

II.2. Justificación.

La pandemia actual por COVID-19, ha generado un gran impacto económico y en los sistemas sanitarios globales, con saturación de las unidades de terapia intensiva a nivel local, regional y mundial. Investigar sobre determinantes de mortalidad analíticos y hematológicos en esta entidad, es relevante ya que muchos de ellos se derivan de un examen rutinario como el hemograma, y por ende dotaríamos de nuevas herramientas pronósticas de bajo costo y disponibles en centros de bajos recursos.

El estudio sería novedoso debido a que evaluará marcadores hematológicos (VMP, INL, ratio VMP/plaquetas) para predecir mortalidad en un grupo específico de pacientes con COVID-19 (críticos en ventilación mecánica invasiva), de los cuales se dispone de escasos datos a nivel local y son los que implican mayor severidad y mortalidad. Asimismo, se realizará en un centro de elevada altitud (Quito-Ecuador, ubicado a 2850 msnm), y se llevará a cabo un análisis de supervivencia con seguimiento a los 28 días, cuyo beneficio será observar la mortalidad de los pacientes que han salido de alta de la unidad de terapia intensiva y del centro hospitalario.

III. MARCO TEÓRICO

Tormenta de citoquinas y SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2, en un pequeño porcentaje de pacientes, desencadena una enérgica y sostenida respuesta proinflamatoria, denominada “tormenta de citoquinas”; esta respuesta, no es particular del COVID-19, y se la conocía como síndrome similar a la influenza, evocando la severidad de la gripe española. (17)

Está reportada la respuesta inflamatoria generalizada asociada a este síndrome y su capacidad de daño multisistémico que puede progresar a la falla multiorgánica y muerte, ya sea en sepsis bacteriana, sepsis viral (Ej. COVID-19), iatrogénica, autoinmune u otros. (17) En la inmunoterapia de células T, por ejemplo, se identificó toxicidad neurológica asociada y se la denominó “síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunes o encefalopatía asociada al síndrome de liberación de citocinas”, lo cual extrapolado al SARS-CoV-2, podría explicar la amplia gama de alteraciones neurológicas en los pacientes críticos con COVID-19, que van desde la agitación extrema hasta trastornos cerebrovasculares y muerte cerebral sin daño estructural encefálico verificable. (18)

En este contexto, es clave, la cuantificación de los marcadores clásicos de severidad como ferritina, dímero D, PCR e IL-6, que pueden estar asociados a severidad clínica y mortalidad; sin embargo, no toda respuesta proinflamatoria es dañina, y más bien, puede ser necesaria ante agresiones bacterianas, virales u otras para mantener la homeostasis. (17)

La linfopenia y la neutrofilia (y por ende el INL), no se observan a menudo en los trastornos por tormentas de citocinas, pero es un sello distintivo del COVID-19

severo, la linfopenia puede atribuirse a la infiltración tisular o la destrucción de linfocitos y la neutrofilia a la severa activación de la inmunidad innata y trampas extracelulares de neutrófilos (NETosis). (17)

Fajgenbaum y June, (17) en un artículo de revisión sobre el tema, proponen una triada diagnóstica para el síndrome de tormenta de citocinas, con los siguientes criterios:

- a. Niveles elevados de citocinas circulantes.
- b. Síntomas inflamatorios sistémicos agudos y disfunción orgánica secundaria a una inflamación que va más allá de la que podría atribuirse a una inflamación debida al patógeno inicial o gatillante.
- c. Cualquier disfunción orgánica impulsada por citocinas (si no hay patógeno presente).

MARCADORES INMUNOLÓGICOS-INFLAMATORIOS EN COVID-19

- Ferritina

El hierro en nuestro organismo se almacena y se libera en forma de ferritina, una proteína fundamentalmente localizada en órganos relacionados con su metabolismo, como la médula ósea, el hígado, el bazo y el intestino. (19)

Niveles muy elevados de ferritina, alteran y desregulan el sistema inmunitario (19), lo que contribuye en la génesis de la tormenta de citocinas observada en los casos graves de COVID-19 (20). La ferritina presenta niveles más altos en pacientes diabéticos comparados con controles, lo que

podría explicar en parte la mayor severidad y mortalidad de esta población cuando contraen el SARS-CoV-2. (21)

Los estudios realizados sobre la ferritina en COVID-19, son claros en indicar que los casos graves y críticos muestran niveles muy elevados, y que su presencia biológica aporta con la tormenta proinflamatoria desatada por el virus. (1,2).

Incluso, se ha medido niveles de ferritina en autopsias de 12 pacientes que murieron por infección por SARS-CoV-2, y se encontró altas concentraciones de este biomarcador. (22-24)

- **Dímero D (DD)**

Se lo descubre y describe en 1970, y se le otorga un rol diagnóstico en alteraciones trombóticas en los años 90. (25)

Se produce y por ende es medible, cuando hay degradación de la fibrina a nivel de un trombo formado, mediante proteólisis de una enzima fibrinolítica denominada plasmina. Su nombre deriva de la presencia de dos fragmentos D de fibrina entrelazados. (25)

A nivel clínico, se usa como herramienta diagnóstica en trombosis de tipo venoso, como la trombosis venosa profunda y la tromboembolia pulmonar, dónde su valor predictivo negativo (VPN) es adecuado. (25)

En etapas iniciales de la pandemia, se utilizó al DD como un buen predictor de severidad clínica e ingreso a UTI, al demostrarse que su incremento y la presencia de Linfopenia asociada, incrementó tres veces el riesgo de mala evolución. (26)

- **Interleuquina 6 (IL-6)**

La IL-6 es una glicoproteína secretada por los macrófagos, células T, células endoteliales y fibroblastos, su elevación indica alta actividad proinflamatoria. (27). En COVID-19 se la considera un buen biomarcador de la tormenta de citoquinas (4,5,28) y es un blanco farmacológico exitoso, ya que al bloquear su receptor con el anticuerpo monoclonal tocilizumab, se produjo un descenso de la mortalidad. (29)

Herold et al (4), demostraron en 89 pacientes con COVID-19 que niveles de IL-6 > 80 pg/mL, predijeron el ingreso a ventilación mecánica. En un estudio propio (5), demostramos en una serie de 89 pacientes con COVID-19 graves, en ventilación mecánica, que la IL-6 fue un predictor de mortalidad con un punto de corte de 117, con un odds ratio (OR) de 21 ($p=0,011$).

- **Deshidrogenasa láctica (LDH)**

LA LDH tiene localización universal, predomina a nivel cardíaco, renal, hepático, cerebral, muscular estriado, eritrocitario y pulmonar.

Es una enzima de tipo reductasa, que permite la conversión de piruvato (fase bioquímica limitante de la glucólisis) a lactato, mediante la oxidación del NADH a NAD⁺. (25)

Sus niveles elevados indican destrucción tisular, sin embargo, es inespecífica de la etiología, ya que se eleva en traumatismos, neoplasias e infecciones que cursan con daño multiorgánico. (26)

En COVID-19, Ma et al., realizó un metaanálisis con 30 estudios (53.000 pacientes), y encontró que, niveles altos de LDH y de proteína C reactiva (PCR) son factores independientes de progresión a enfermedad grave (4 veces más). (26)

La LDH, ha sido utilizada en varios normogramas que predicen bien la evolución desfavorable en pacientes con COVID-19, entre ellos, Gong et al., diseñó un nomograma con seis variables clínicas y de laboratorio (edad, LDH, PCR, el coeficiente de variación del ancho de distribución de glóbulos rojos, nitrógeno ureico sanguíneo (BUN), albúmina, y bilirrubina directa), (30). y, Ji et al., construyó un modelo predictivo (denominado CALL, C de comorbilidad, A de age (edad en inglés), L de linfocitos y L de LDH) con 4 variables (comorbilidad, edad, recuento de linfocitos y LDH). Ambos puntajes fueron exitosos en predecir tempranamente evolución a severidad. (31).

En un estudio realizado en pacientes críticos sometidos a ventilación mecánica invasiva, la LDH se asoció con alta mortalidad, pero no alcanzó un nivel predictivo. (5)

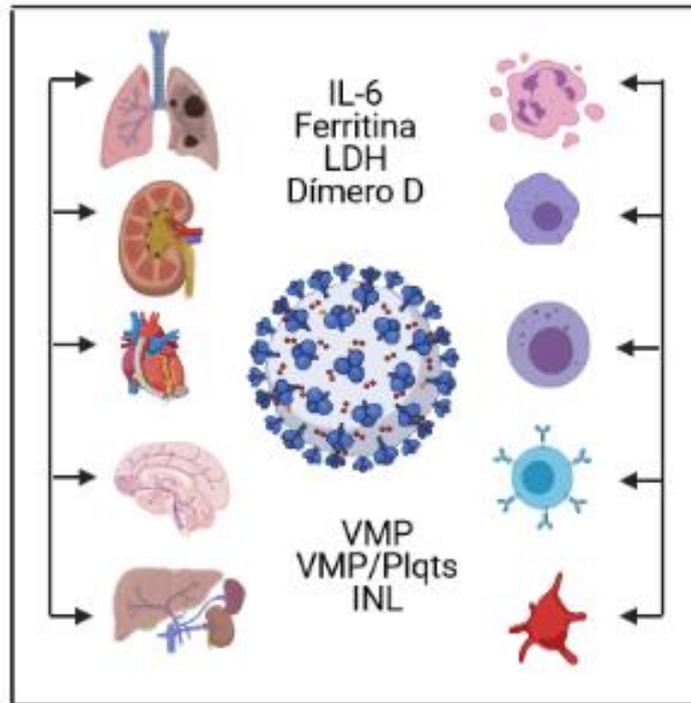


Figura 1. Impacto del SARS-CoV-2 en órganos y células. En esta figura, en la parte izquierda, se aprecia el impacto multiorgánico del virus, que, en instancias finales, llevará al fallo y muerte en los casos graves. En la parte derecha, la afectación en múltiples líneas celulares generará alteraciones inflamatorias, de la coagulación y de la inmunidad innata y adaptativa.

Abreviaturas: IL-6: interleuquina 6, LDH: deshidrogenasa láctica, VMP: volumen medio plaquetario, INL: índice neutrófilo/linfocito, VMP/PLQTS: cociente volumen medio plaquetario/plaquetas

MARCADORES HEMATOLÓGICOS EN COVID-19

- Índices plaquetarios

Los índices plaquetarios como el volumen medio plaquetario (VMP) medido en fentolitros (fL) y el cociente VMP/plaquetas (CVP), han sido reconocidos como biomarcadores que predicen bien severidad clínica y mortalidad en pacientes con sepsis bacteriana (32,33,34,35), sin embargo, su utilidad en infecciones virales y fundamentalmente en COVID-19, que genera endotelitis y estados protrombóticos con activación plaquetaria y

formación desregulada de trampas extracelulares de neutrófilos (NETs), no se ha definido.

- **Plaquetas y trampas extracelulares de neutrófilos (NETs)**

Al activarse las plaquetas, cambian su morfología de discoides a esféricas y tienen la capacidad de reclutar neutrófilos (36) y estimular la formación de NETs, cuya función es la de atrapar patógenos y lizarlos (37). En investigaciones recientes, las histonas extracelulares liberadas por los neutrófilos a las NETs, indujeron trombocitopenia en pacientes críticamente enfermos (38). Fuchs y col. demostraron que los NETs, están compuestos de histonas y proteínas antimicrobianas de los neutrófilos, se formaron a nivel endotelial en enfermedades infecciosas y no infecciosas (39). Informaron que las NETs proporcionaron un marcado estímulo para la formación de trombos, estimulando adhesión, activación y agregación plaquetaria. Los NETs en modelos animales causaron trombocitopenia severa. A estos fenómenos, caracterizados por la agregación adhesión plaquetaria a leucocitos y células endoteliales, se los ha denominado "trombocitopenia inmune". Al parecer en COVID-19 grave, los NETs determinan o coadyuvan la propensión a estados trombóticos sistémicos, bajo un escenario de daño endotelial (endotelitis) y destrucción del glicocálix.

- **Volumen Medio Plaquetario (VMP)**

En COVID-19, las plaquetas se activan por la endotelitis e inmunotrombosis; presentando cambios en su morfología, caracterizados por incremento de su volumen y presencia de pseudópodos. (7) (Figura 2) Khalid et al, demostraron que en enfermos diagnosticados de COVID-19, el VMP se correlacionó con otros marcadores inflamatorios como el PCR, LDH y ferritina para determinar gravedad.

Estudios en infección por SARS-CoV2, demostraron que el incremento del VMP se relacionó con progresión a neumonía severa, con un HR entre 2 y 8. (6)

Pese a lo escrito, los resultados no habían dado contundencia pronóstica a este biomarcador anatómico, situación que ha cambiado con el trabajo de Sertbas et al (7), que realizan un estudio multicéntrico con 9487 pacientes; en el que demuestran que con un valor de VMP > 10,05, se predice adecuadamente la mortalidad en pacientes con COVID-19 (OR 5,15 IC del 95%: 4,374-6,067).

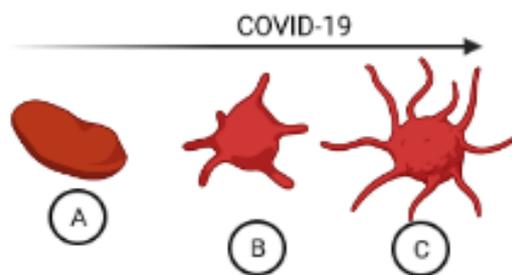


Figura 2. Comportamiento de la morfología plaquetaria en COVID-19. En esta figura se aprecia el progresivo incremento y diferenciación en el volumen y morfología plaquetaria. En A, plaqueta discoide, no activada; en B y C, plaqueta activada que aumenta su volumen medio y presenta pseudópodos.

- **Cociente Volumen Medio Plaquetario/Plaquetas (CVP)**

Qingyang et al (6), evaluaron la utilidad del CVP como predictor de progresión a neumonía grave en 85 pacientes con COVID-19 confirmado, se demostró que en las mediciones seriadas en las primeras 72 horas, los pacientes que evolucionaron con mayor severidad tuvieron el CVP más elevado alcanzando nivel predictivo (HR, 5,841, IC del 95%, 1,566- 21,791, $p = 0,009$).

Adicionalmente, se ha propuesto un índice prometedor, resultante del cociente entre el conteo absoluto de linfocitos para el volumen medio plaquetario. En un estudio con 938 pacientes con COVID-19, se calculó este índice y se lo evaluó como predictor de mortalidad a los 28 días, con un punto de corte de 0,045, tuvo un rendimiento estadístico relevante. (12)

- **Índice Neutrófilos-Linfocitos**

El índice neutrófilo-linfocito (INL) se obtiene del cociente obtenido entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos. Se

describió en el año 2001 en pacientes oncológicos críticos como marcador de gravedad, se destacaba en su comportamiento cambios seriados rápidos en neutrófilos y linfocitos como respuesta del sistema inmunológico a la sepsis. (40)

Es un indicador de actividad inflamatoria con valor pronóstico en enfermedades cardiovasculares, oncológicas e infecciosas. (8,41)

En pacientes con COVID-19 tiene utilidad predictiva de mortalidad, cada unidad de incremento desde su valor basal aumenta el riesgo de muerte en 8% y valores mayores a 3,13 predijeron el desarrollo de enfermedad severa e ingreso a terapia intensiva (13). Con un valor de 11 (AUC: 0,74), es un marcador de severidad y progresión a Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo. (25)

Asimismo, Basbus et al (11), en 131 pacientes con COVID-19, estudiaron la asociación de un valor de INL ≥ 3 con severidad clínica y mortalidad en esta enfermedad. El 81% (18/21) de los pacientes graves presentaron INL ≥ 3 (OR = 8.74. IC del 95%: 2.74-27.86; $p < 0.001$). En 7 de los 9 pacientes fallecidos se observó un INL ≥ 3 ($p = 0.03$). Ramos-Peñañiel et al (40), en 125 pacientes demostraron mayor gravedad e ingreso a ventilación mecánica en pacientes con valores de INL mayor de 12. Albarrán-Sánchez (42) en 242 pacientes, demostraron que los fallecidos mostraban un INL más elevado que los sobrevivientes (17,6 vs 8,3 $p: 0,001$). Jingyuan et al (13), en 127 pacientes con SARS-CoV2 encontraron incrementado el valor de neutrófilos, INL, proteína C reactiva e IL-6 y contajes de linfocitos bajos en el grupo de pacientes graves. En el análisis de regresión logística, la IL-

6 fue un predictor independiente de progresión a formas severas de la enfermedad OR: 1,090 (IC:95 %: 1,040-1,147) y se obtuvo una correlación positiva de la IL-6 con el INL con un área bajo la curva de [0,689 (0,537-0,8420) p=0,015]. Vélez et al (5), en una serie de 89 pacientes con diagnóstico de COVID-19 críticos, demostraron que a las 24 h la IL-6 e INL, así como a las 72 horas la INL fueron predictores independientes de mortalidad con OR de 21,8; 6,13 y 13,33 respectivamente.

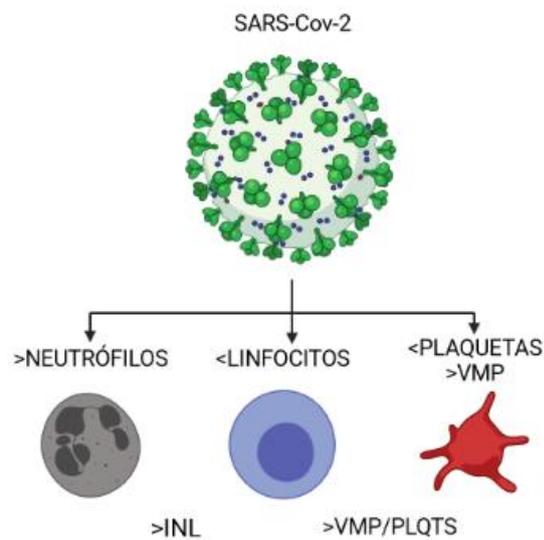


Figura 3. Efecto a nivel celular del SARS-CoV-2. Se aprecia el impacto que tiene el virus en tres líneas celulares, a nivel de los neutrófilos, produce neutrofilia; en los linfocitos, linfopenia y en las plaquetas, trombocitopenia e incremento de su volumen medio. Estos efectos hacen que el índice neutrófilo/linfocito y el cociente VMP/plaquetas se incrementen también.

Abreviaturas: VMP: volumen medio plaquetario, INL: índice neutrófilo/linfocito, VMP/PLQTS: cociente volumen medio plaquetario/plaquetas.

CAMBIOS HEMATOLÓGICOS EN LA ALTITUD

La hipoxia hipobárica se produce por la disminución de la presión barométrica (PB) que varía de acuerdo a la altitud geográfica. La cascada del oxígeno, conocida como la disminución progresiva de este gas desde el aire atmosférico hasta su utilización mitocondrial, hace que la cantidad de este gas a nivel celular sea “imperceptible pero imprescindible”. (45)

La altitud se clasifica en: a) Media altitud de 1,500 a 2,500 msnm b) Elevada altitud de 2,500 a 3,500 msnm c) Gran altitud de 3,500 a 5,800 msnm y d) Extrema altitud encima de 5,800 msnm. Generalmente, los síntomas se presentan por encima de los 2,500 msnm y los casos graves asociados a edema agudo de pulmón y cerebro aparecen por encima de los 3,500 msnm (45).

Además de los síntomas respiratorios y cerebrales, la función y características de las células hematológicas también se altera a grandes altitudes. Roche et al, en 63 voluntarios sanos que residían a nivel del mar, fueron aclimatados a 5200 m de altitud. Se valoró la función plaquetaria utilizando tromboelastometría y ensayos de función plaquetaria, demostrándose que la hipoxia aumenta la reactividad plaquetaria y determina un fenotipo protrombótico en la altitud. (46)

En COVID-19, la altitud elevada parece cumplir un rol protector, aunque la evidencia no es contundente (47). A nivel de biomarcadores, el INL, es un adecuado pronosticador de severidad clínica, pero a diferencia de otras series estudiadas a nivel del mar, el resto de valores del hemograma y del eritrograma no fueron pronósticos (16)

IV. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Determinar si los biomarcadores inmunológicos-inflamatorios (IL-6, ferritina, dímero D, LDH) y hematológicos (VMP, INL, ratio VMP/plaquetas) pueden predecir la mortalidad en pacientes con COVID-19 críticamente enfermos sometidos a ventilación mecánica invasiva.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar si el comportamiento y la predicción de la mortalidad de los marcadores inmunológicos-inflamatorios y hematológicos seleccionados, en una ciudad de elevada altitud, difiere de lo reportado en otras series en sitios geográficos a nivel del mar.

V. HIPÓTESIS

Los marcadores hematológicos (VMP, INL, ratio VMP/plaquetas) predicen la mortalidad en pacientes con COVID-19 críticamente enfermos sometidos a ventilación mecánica invasiva, de forma similar a los biomarcadores inmunológicos-inflamatorios (IL-6, ferritina, dímero D, LDH), comúnmente utilizados.

VI. MATERIALES Y MÉTODOS

VI.1. Lugar

El estudio se realizó en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital Pablo Arturo Suárez, un hospital de segundo nivel, exclusivo para la atención de COVID-19 en Quito-Ecuador. Quito es la capital de Ecuador y tiene una población de 2'781.641 millones. La ciudad está ubicada en la provincia de Pichincha y tiene una elevación de 2.850 m sobre el nivel del mar, representando la segunda ciudad capital más alta del mundo.

VI.2. Diseño del estudio

Se estudió una cohorte retrospectiva, con análisis de datos secundarios tomados de una base de datos confeccionada con fines clínicos en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Pablo Arturo Suárez. Se evaluaron variables clínicas, analíticas y la mortalidad a los 28 días por COVID-19 en pacientes adultos hospitalizados e ingresados desde el 1 de abril de 2020 hasta el 1 de agosto de 2021.

VI.3. Población y tamaño de la muestra

Se empleó el cálculo de tamaños muestrales en estudios de supervivencia, el cual, permite obtener una muestra para detectar un efecto (mortalidad) ante la presencia de una característica o exposición determinada. La fórmula utilizada fue la siguiente:

$$n = \frac{1}{p_A p_B p_E} \frac{\left(Z_{1-\frac{\alpha}{2}} + z_{1-\beta} \right)^2}{\left(\ln(\theta) \right)^2}$$

Parámetro	Descripción	Valor
θ	Hazard ratio	2
$\ln(\theta)$	Logaritmo natural del Hazard ratio, or the log-hazard ratio	0,6931
p_E	Probabilidad del evento en el periodo de estudio	0.4
p_A	Proporciones de tamaño muestral grupo A	0.5
p_B	Proporciones de tamaño muestral grupo B	0.5
Φ	Distribución normal estándar	
Φ^{-1}	Función cuantil de la normal estándar	
α	Error de tipo I	0.05
β	Error de tipo II	0.20
n	Tamaño muestral	164

VI.4. Criterios de selección

- **Criterios de inclusión**
- Se estudiaron a todos los pacientes ingresados en la terapia intensiva que recibieron ventilación mecánica invasiva y con diagnóstico de COVID-19.

Se incluyeron las historias clínicas (HC) de los pacientes ingresados con resultado confirmado de COVID-19 por RT-PCR, test de antígeno o patrón tomográfico sugestivo (se utilizó la escala de probabilidad imagenológica diagnóstica para COVID-19, CO-RADS 4 o 5 que indica probabilidad alta).

- **Criterio de exclusión**

- Se excluyeron los pacientes con:
 - a. Presentación clínica leve a moderada que no requirieron ingresar en la UCI para recibir ventilación mecánica invasiva,
 - b. Sintomatología respiratoria que dieron negativo para infección por SARS-CoV-2 mediante prueba molecular (RT-PCR), test de antígeno o patrón tomográfico no compatible con COVID-19 (CO-RADS 0 a 3, que indica escasa probabilidad).
 - c. Pacientes que hayan recibido transfusiones de hemoderivados o que tengan enfermedades crónicas como el cáncer y el SIDA, ya que sesgan los valores de los marcadores inmunológicos, inflamatorios y hematológicos.
 - d. Edad menor a 18 años.

VI.5. Variables y medidas

De los registros clínicos electrónicos se recopiló información sobre las variables clínico- epidemiológicas como edad, sexo, comorbilidades (diabetes mellitus, hipertensión arterial, obesidad), escalas clínicas como la evaluación de fallo orgánico secuencial (SOFA) y evaluación fisiológica aguda y evaluación crónica de salud (APACHE) II, así como variables inflamatorias-inmunológicas: dímero D,

valores normales (VN): 0,0-500 ng/ml), ferritina (VN: 22-322 ng/ml), LDH (VN: 135-214 U/L) e IL-6 (VN: 0,0-3,4 pg/ml), y variables hematológicas: VMP, INL, cociente VMP/plaquetas. Dichas variables fueron obtenidas al ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI) y en controles subsiguientes, en la mayoría de los casos, a las 48 y 72 h. En la fase preanalítica, la extracción de muestras de sangre la realizó personal especializado, cumpliendo los estándares de calidad respectivos y fueron analizadas por el laboratorio en un tiempo inferior a 20 minutos. El hemograma de rutina y el VMP se obtuvieron en sangre recopilada en tubos K3 con anticoagulante EDTA y se midieron mediante un analizador hematológico automatizado (Advia 2120i, USA), la ferritina e IL-6 se midieron en muestras de sangre recolectadas en tubos sin anticoagulante y se midieron por quimioluminiscencia (Inmulite 2000 XPi, USA). La LDH se midió por fotometría (Advia 1800) y el dímero D en sangre recolectada en un tubo con citrato de sodio por enzimoimmunoanálisis de adsorción (ELISA) mediante fluorescencia (Cobras Pro, Módulo 503) y se hizo un seguimiento por 28 días para determinar supervivencia o no supervivencia.

VI.6. Operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN	DIMENSIÓN	INDICADOR	ESCALA	TIPO
Sexo	Características biológicas que diferencian a un hombre de una mujer.	Fenotipo	Masculino Femenino	Nominal	Cualitativo
Edad	Tiempo que ha vivido una persona contando desde su nacimiento	Fenotipo	Años	Numérica	Cuantitativa
Comorbilidades	Poseer estados comórbidos como Diabetes mellitus (DM) y/o Hipertensión arterial (HTA)	Diagnóstico de DM2 o HTA	Si o No	Nominal	Cualitativa
IMC	Es el valor que se calcula con base en el peso y la estatura de una persona. Es un indicador del sobrepeso.	Proporción de peso versus estatura	kg/m ²	Continua, numérica	Cuantitativa
SOFA	Medición de la disfunción multiorgánica. Tomado desde el ingreso hasta las 72 horas.	Fallo orgánico	Valores de 0 a 24	Numérica	Cuantitativa
APACHE II	Evaluar el impacto fisiológico de un enfermo. Tomado al	Impacto fisiológico inspiración y espiración	Severidad >20	Numérica	Cuantitativa

	ingreso del paciente.				
Índice neutrófilo/linfocito (INL)	Cociente entre el número absoluto de los neutrófilos para los linfocitos, tomados a las 24, 48 y 72 horas.	Medición de la actividad inflamatoria	Severidad >3	Numérica	Cuantitativa
Valores hematológicos	Medición de células en sangre (plaquetas, eosinófilos, linfocitos, neutrófilos) tomados a las 24, 48 y 72 horas.	Cantidad de células sanguíneas en sangre	Células x mm ³	Numérica	Cuantitativa
LDH	Medida del nivel de LDH en la sangre. tomados a las 24, 48 horas.	Concentración de LDH en sangre	ng/ml	Numérica	Cuantitativa
Ferritina	Medida del nivel de ferritina en la sangre. La ferritina es una proteína que almacena el hierro en las células. Tomada a las 24 y a las 72 horas.	Concentración de Ferritina en sangre	ng/ml	Numérica	Cuantitativa Continua
Dímero D	Medida del dímero D en la sangre, un fragmento derivado de la degradación de la fibrina. Tomada a las 24 y 72 horas.	Concentración de Dímero D en sangre	ng/ml	Numérica	Cuantitativa Continua

IL-6	Glicoproteína secretada por los macrófagos, células T, células endoteliales y fibroblastos. Tomada a las 24 h.	Concentración de IL-6 sanguínea	pg/ml	Continua / numérica	Cuantitativa
------	--	---------------------------------	-------	---------------------	--------------

VI.7. Análisis estadístico

Se realizó un análisis bivariante, para comparar las características clínicas y los parámetros de laboratorio entre los no sobrevivientes y sobrevivientes. Para las variables categóricas se aplicó la prueba chi cuadrado, para las variables cuantitativas se empleó la prueba T de student para muestras independientes o la prueba de Mann-Whitney para la comparación de dos medias.

Se realizó el análisis de supervivencia comparando las curvas mediante la prueba Log Rank (Mantel-Cox), y como análisis multivariado se utilizó el modelo de regresión de Cox. En el análisis univariado, los candidatos predictores para ingresar al análisis de regresión logística multivariado presentaron una $p < 0,05$.

Asimismo, se realizaron curvas de características del operador del receptor (ROC) y área bajo la curva (AUC) para la comparación univariante de los predictores de enfermedad grave por COVID-19.

La significancia estadística para comparar proporciones y medias se estableció con una $p < 0,05$. El Hazard Ratio (HR) se consideró significativo observando los límites del intervalo de confianza del 95%, donde se consideró factor de riesgo si el

límite inferior es mayor de 1 (> 1). Todos los análisis estadísticos fueron realizados utilizando el programa R versión 4.1.2.

VI.8. Aspectos Éticos

El proyecto de investigación fue presentado al comité de ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y aprobado con la categoría de “EXENTO”, con la constancia 301 - 30 - 21.

Para realizar la investigación, se elaboró una base de datos nueva a la que tuvo acceso exclusivo el investigador principal, en ella se eliminaron los datos personales de los pacientes como nombres y apellidos, DNI, y se los codificó, de esta manera se guardó la confidencialidad.

VII. RESULTADOS

Características demográficas y clínicas de pacientes críticos con COVID-19

Para determinar si las variables inmunológicas-inflamatorias (dímero D, ferritina, LDH, IL-6) y hematológicas (VMP, INL, ratio VMP/plaquetas) pueden predecir la mortalidad en pacientes críticos con COVID-19, la muestra quedó conformada por 223 pacientes.

Se realizó un seguimiento de 28 días a los pacientes registrando su condición de alta, al final del estudio se cuantificaron 78 (34,88%) no sobrevivientes y 145 (65,12%) sobrevivientes (Figura 4).

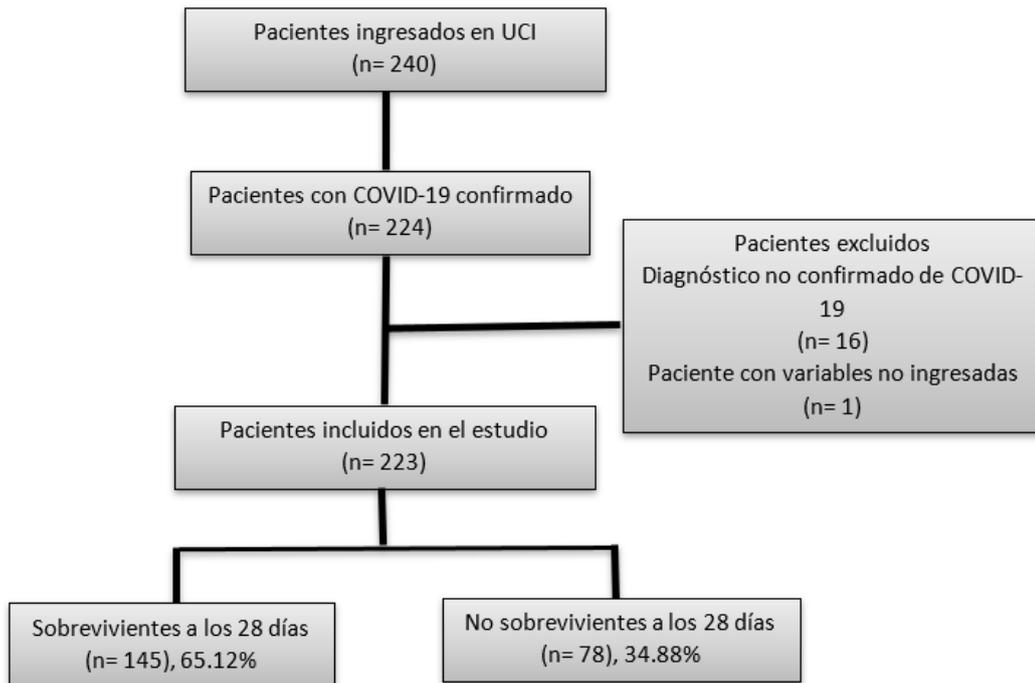


Figura 4. Diagrama de flujo del estudio. UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

En la Tabla 1, se muestra las características demográficas y clínicas respecto a la condición de alta de los pacientes.

La edad promedio de los pacientes fue de 50,84 años. En la condición clínica al alta, los no sobrevivientes presentaron una edad significativamente mayor respecto a los sobrevivientes ($p = 0,000$). El promedio y rango de edad para los no sobrevivientes y sobrevivientes fue de 55 años (22 a 78) y 48 años (19 a 74), respectivamente.

Asimismo, se observó un predominio del sexo masculino en no sobrevivientes y sobrevivientes, aunque diferencias significativas entre ambos grupos en la mortalidad por sexo no fueron encontradas.

Respecto a las comorbilidades, la más frecuente fue la obesidad 33,18%, seguido de la hipertensión arterial (HTA) 14,35% y diabetes mellitus (DM) 12,56%.

La escala de evaluación fisiológica aguda y evaluación crónica de salud (APACHE II), al ingreso a UCI, presentó una media de 16,65. En la condición de alta, un score significativamente mayor fue encontrado en no sobrevivientes comparado con sobrevivientes ($p = 0,010$). El APACHE II osciló entre 6 a 34 y 3 a 32 para los no sobrevivientes y sobrevivientes, respectivamente.

Asimismo, la escala de evaluación de fallo orgánico secuencial (SOFA), a las 24, 48 y 72 h después del ingreso a UCI, fue significativamente mayor en no sobrevivientes respecto a sobrevivientes ($p < 0,01$). En ambos grupos de pacientes, el score de SOFA fue mayor a las 24 h.

Se utilizó corticoide en el 90,13% de los pacientes, 77,48% requirieron heparina como anticoagulante, la estancia hospitalaria promedio fue de 11,82 días.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes críticos con COVID-19 ingresados a UCI.

Características clínicas	Total (n = 223)	Condición al alta		p-valor
		No sobreviviente (n = 78)	Sobreviviente (n = 145)	
Edad media, años ¹	50,84 (12,44)	55,58 (12,2)	48,3 (11,84)	0,000*
Sexo, n (%) ²				
Masculino	157 (70,4)	58 (74,36)	99 (68,28)	0,343
Femenino	66 (29,6)	20 (25,64)	46 (31,72)	
DM, n (%) ²				
Si	28 (12,56)	12 (15,38)	16 (11,03)	0,350
No	195 (87,44)	66 (84,62)	129 (88,97)	
HTA, n (%) ²				
Si	32 (14,35)	16 (20,51)	16 (11,03)	0,054
No	191 (86,65)	62 (79,49)	62 (88,97)	
Obesidad, n (%) ²				
Si	74 (33,18)	24 (30,77)	50 (34,48)	0,574
No	149 (66,82)	54 (69,23)	95 (65,52)	
APACHE II, al ingreso ³	16,65 (6,12)	18,18 (6,24)	15,83 (5,92)	0,010*
SOFA ³				
24 h	7,33 (2,88)	8,35 (3,15)	6,79 (2,57)	0,001*
48 h	5,66 (2,6)	6,75 (2,71)	5,1 (2,36)	0,000*
72 h	4,94 (2,66)	6,24 (2,82)	4,27 (2,31)	0,000*
Uso corticoide, n (%) ²	201 (90,13)	70 (89,74)	131 (90,34)	0,886
Uso heparina, n (%) ²	172 (77,48)	63 (81,82)	109 (75,17)	0,259
Hospitalización, días ³	11,82 (7,14)	12,32 (6,52)	11,55 (7,46)	0,129

Los datos son expresados como media \pm DE o número total con porcentajes. DE: Desviación estándar; DM: Diabetes mellitus; HTA: Hipertensión arterial; SOFA: Evaluación de fallo orgánico secuencial; APACHE II: Evaluación fisiológica aguda y evaluación crónica de salud II.

*Diferencias significativas entre grupos por prueba t ¹, prueba Chi-cuadrado o estadístico exacto de Fisher ² y Mann Whitney U test ³.

Marcadores inmunológicos-inflamatorios y hematológicos en pacientes críticos con COVID-19

En la Tabla 2, se presenta los parámetros inmunológicos-inflamatorios por la condición de alta de los pacientes críticos con COVID-19.

A las 24 y 48 h después del ingreso a UCI, una tendencia a presentar niveles mayores de dímero D y ferritina fue observado en no sobrevivientes comparado con

sobrevivientes, aunque diferencias estadísticamente significativas no fueron encontradas.

Niveles significativamente mayores de LDH, a las 24 y 48 h, fue observado en no sobrevivientes comparado con sobrevivientes ($p < 0,05$). A las 24 h, se observaron los niveles más altos de LDH, oscilando entre 464 a 3989 y 275 a 2210 U/L en no sobrevivientes y sobrevivientes, respectivamente.

Asimismo, a las 24 h, se reportó niveles significativamente más altos de IL-6 en no sobrevivientes respecto a sobrevivientes ($p < 0,01$). La IL-6, tuvo medias y rangos de 90 pg/mL (6 a 840) y 55 pg/mL (1 a 967) pg/ml en no sobrevivientes y sobrevivientes, respectivamente.

Tabla 2. Parámetros inmunológicos-inflamatorios por condición de alta de los pacientes críticos con COVID-19 ingresados a UCI.

Parámetros inmunológicos-inflamatorios	Total (n = 223)	Condición al alta		p-valor
		No sobreviviente (n = 78)	Sobreviviente (n = 145)	
Dímero D 24 h (ng/mL) ²	2459,18 (4920,57)	3282,22 (7666,39)	2019,08 (2335,2)	0,085
Dímero D 48 h (ng/mL) ²	2377,2 (2692,65)	3102,38 (3378,51)	2021,08 (2213,91)	0,108
Ferritina 24 h (ng/mL) ²	1104,47 (495,36)	1202,43 (445,62)	1051,4 (514,03)	0,088
Ferritina 48 h (ng/mL) ²	1103,23 (459,76)	1195,65 (381,78)	1060,7 (487,2)	0,136
LDH 24 h (U/L) ²	877,49 (390,51)	1000,42 (517,02)	810,44 (280,15)	0,001*
LDH 48 h (U/L) ¹	743,02 (318,39)	826,16 (448,82)	698,38 (207,98)	0,013*
IL-6 24 h (pg/mL) ²	67,98 (124,17)	90,95 (144,07)	55,89 (110,99)	0,001*

Los datos son expresados como media \pm DE. DE=Desviación Estándar; * Diferencias significativas entre grupos por prueba t ¹ y Mann Whitney U test ².

Los parámetros hematológicos por la condición de alta de los pacientes críticos con COVID-19, se muestra en la Tabla 3.

A las 24, 48 y 72 h después del ingreso a UCI, no se encontraron diferencias significativas en el VMP entre no sobrevivientes y sobrevivientes.

Sin embargo, una disminución significativa en los niveles de linfocitos e INL, a las 24, 48 y 72 h después del ingreso a UCI, fue observada en los no sobrevivientes comparado con los sobrevivientes ($p = 0,000$).

Asimismo, un incremento en el cociente VMP/plaquetas fue observado en no sobrevivientes comparado con sobrevivientes, encontrándose diferencias entre ambos grupos a las 48 y 72 h después del ingreso a UCI ($p < 0,01$).

Tabla 3. Parámetros hematológicos por condición de alta de los pacientes críticos con COVID-19 ingresados a UCI.

Parámetros hematológicos	Condición al alta			p-valor
	Total (n = 223)	No sobreviviente (n = 78)	Sobreviviente (n = 145)	
VMP, 24 h	9,03 (0,91)	9,01 (0,98)	9,04 (0,87)	0,650
VMP, 48 h	9,03 (0,93)	9,16 (1,1)	8,96 (0,81)	0,419
VMP, 72 h	9,88 (7,86)	9,25 (1,18)	10,2 (9,62)	0,502
Linfocitos, 24 h (células/mL)	672,09 (369,93)	581,5 (404,41)	720,83 (341,59)	0,000*
Linfocitos, 48 h (células/mL)	637,33 (450,69)	550,33 (589,73)	682,93 (350,86)	0,000*
Linfocitos, 72 h (células/mL)	709,31 (671,84)	593,77 (850,02)	767,48 (555,65)	0,000*
INL, 24 h	20,63 (20,57)	28,35 (28,5)	16,48 (12,98)	0,000*
INL, 48 h	20,23 (18,75)	26,82 (22,77)	16,72 (15,18)	0,000*
INL, 72 h	21,24 (20,67)	24,74 (15,74)	19,43 (22,63)	0,000*
Cociente VMP/plaquetas, 24 h	3,17 (1,64)	3,54 (2,07)	2,97 (1,32)	0,052
Cociente VMP/plaquetas, 48 h	3,18 (2,09)	3,74 (2,61)	2,88 (1,69)	0,004*
Cociente VMP/plaquetas, 72 h	3,46 (3,28)	3,84 (2,82)	3,26 (3,49)	0,003*

Los datos son expresados como media \pm DE. DE: Desviación estándar; VMP: Volumen plaquetario medio; INL: Índice neutrófilo/linfocito; *Diferencias significativas entre grupos por prueba Mann Whitney U test

Curvas ROC para predecir mortalidad de pacientes críticos con COVID-19

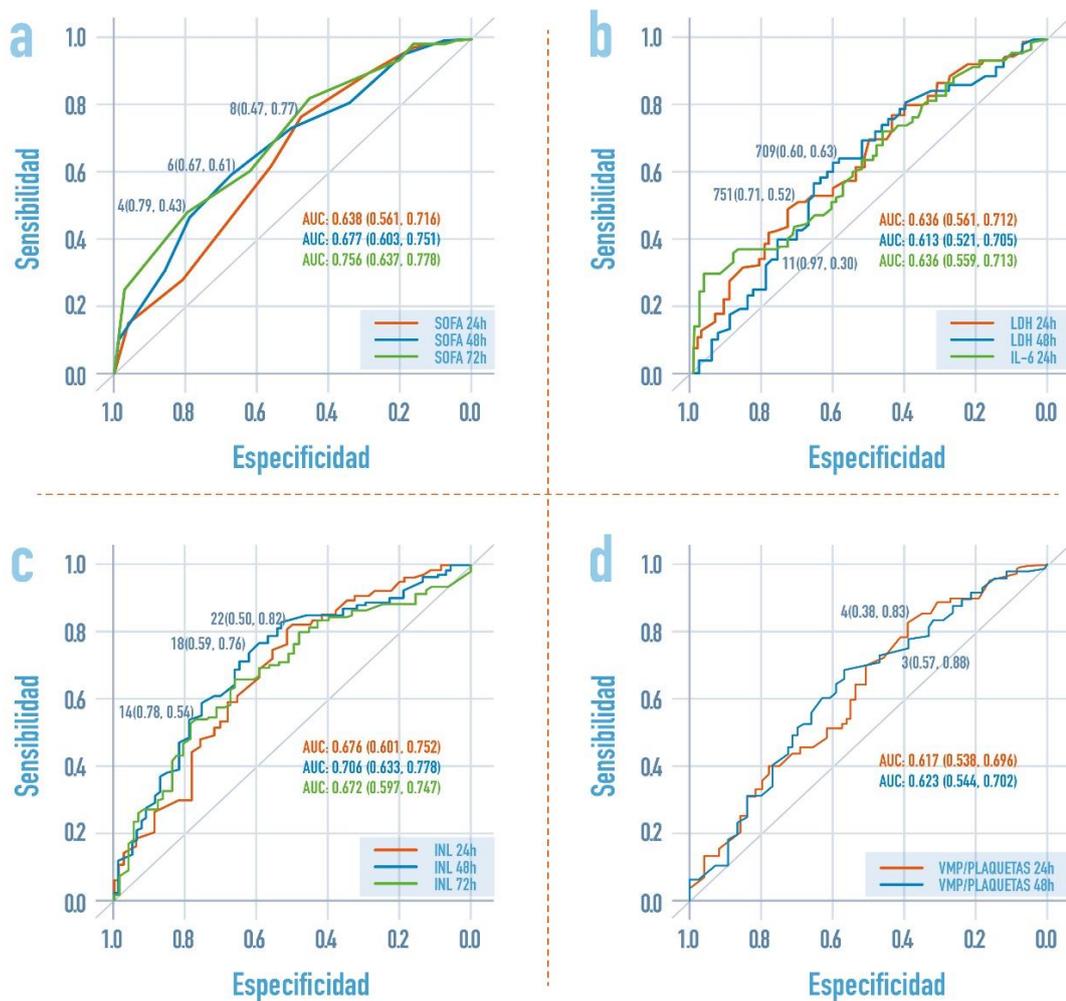
En el análisis univariado, para aquellas variables que presentaron diferencias significativas entre los no sobrevivientes y sobrevivientes, se determinaron los puntos de corte, utilizando las curvas ROC. A partir de estas curvas, mediante el índice de Youden se estimaron los puntos de corte, donde se estableció pronóstico de no sobreviviente para un score mayor o igual a este valor.

A las 24, 48 y 72 h después el ingreso a UCI, el SOFA presentó un AUC de 0,638 (0,561-0,716), 0,677 (0,603-0,751) y 0,708 (0,637-0,778), respectivamente (Figura 5a). La LDH a las 24 y 48 h, así como la IL-6 a las 24 h mostró un AUC de 0,636 (0,561-0,712), 0,613 (0,521-0,705) y 0,636 (0,559-0,713) respectivamente (Figura 5b). A las 24, 48 y 72 h, el INL exhibió un AUC de 0,676 (0,601-0,752), 0,706 (0,633-0,778) y 0,672 (0,597-0,747), respectivamente (Figura 5c), mientras que el cociente VMP/plaquetas a las 48 y 72 h presentó un AUC de 0,617 (0,538-0,696) y 0,623 (0,544-0,702) respectivamente (Figura 5d). Dichas áreas presentaron intervalos de confianza que no incluían el valor 0,5, por lo que resultaron significativas para predecir mortalidad en pacientes críticos con COVID-19.

Para el SOFA, a las 24, 48 y 72 h después el ingreso a UCI, el punto de corte fue 8 con sensibilidad 77% y especificidad 47%, 6 con sensibilidad 61% y especificidad 67% y 4 con sensibilidad 49% y especificidad 79%, respectivamente. Para la LDH a las 24 y 48 h el punto de corte fue 781 con sensibilidad 52% y especificidad 71% y 709 con sensibilidad 63% y especificidad 60%, mientras que para la IL-6 a las 24 h, el punto de corte fue 11 con sensibilidad 30% y especificidad 97%. En el caso del INL, a las 24, 48 y 72 h, el punto de corte fue 22 con sensibilidad 82% y especificidad 50%, 18 con sensibilidad 76% y especificidad 59% y 14 con

sensibilidad 54% y especificidad 78%. Para el cociente VMP/plaquetas, a las 48 y 72 h, el punto de corte fue 4 con sensibilidad 83% y especificidad 38% y 3 con sensibilidad 68% y especificidad 57%.

Figura 5. Curvas ROC en pacientes críticos con COVID-19 ingresados a UCI basadas en (a) SOFA, (b) LDH e IL-6, (c) INL y (d) Cociente VMP/plaquetas.



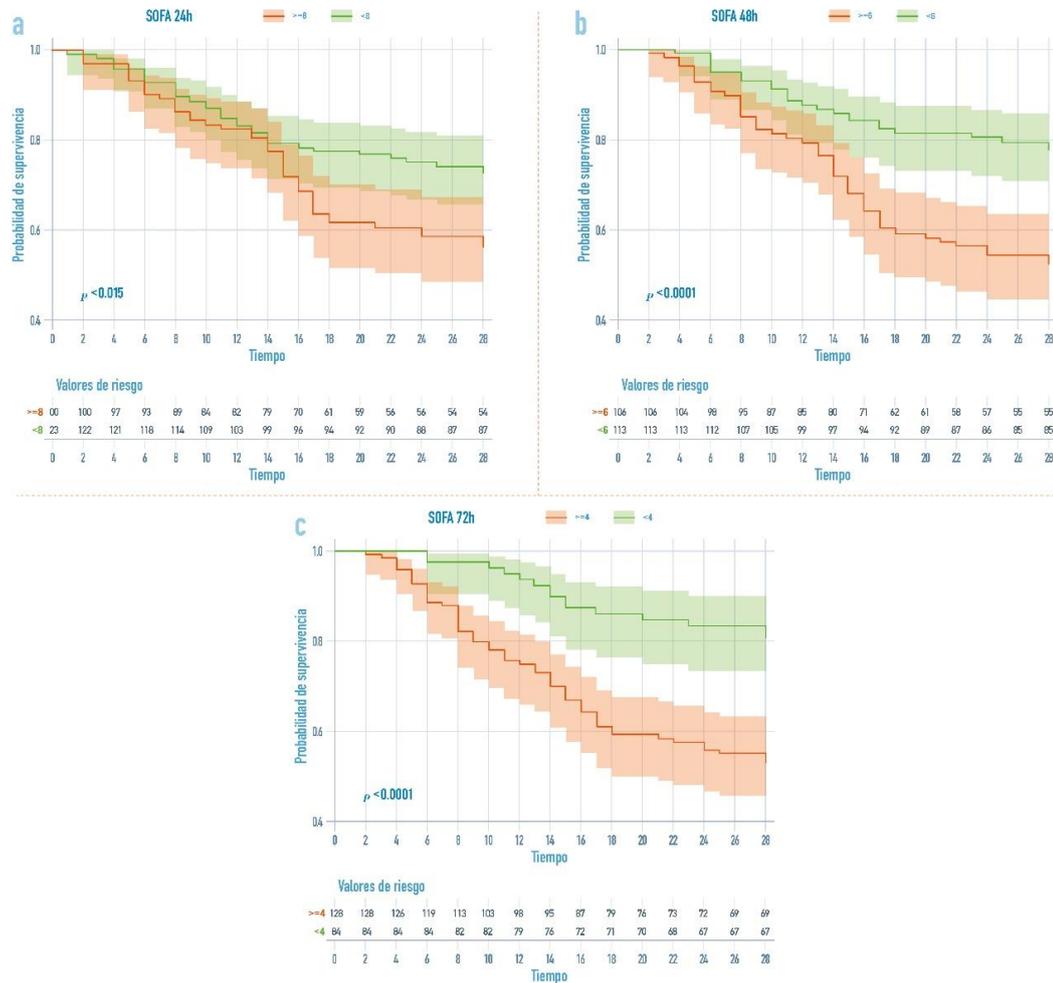
Curvas de Kaplan-Meier y Regresión de CoX

En los pacientes críticos con COVID-19, la tasa de supervivencia global para los días 1, 14 y 28 fue del 99,6%, 78,0% y 64,6%, respectivamente. Entre los días 6 y 17 de seguimiento se observaron 53 fallecimientos, lo que representó el 67,95% de los decesos. En este período, se observó el mayor cambio de supervivencia pasando del 91,50% al 70,7% a los días 6 y 17, respectivamente.

Asimismo, se realizó un análisis de supervivencia tomando en consideración las áreas de la curva ROC que resultaron significativas, así como los puntos de corte que permitieron predecir mortalidad a los 28 días en pacientes críticos con COVID-19 ingresados a UCI.

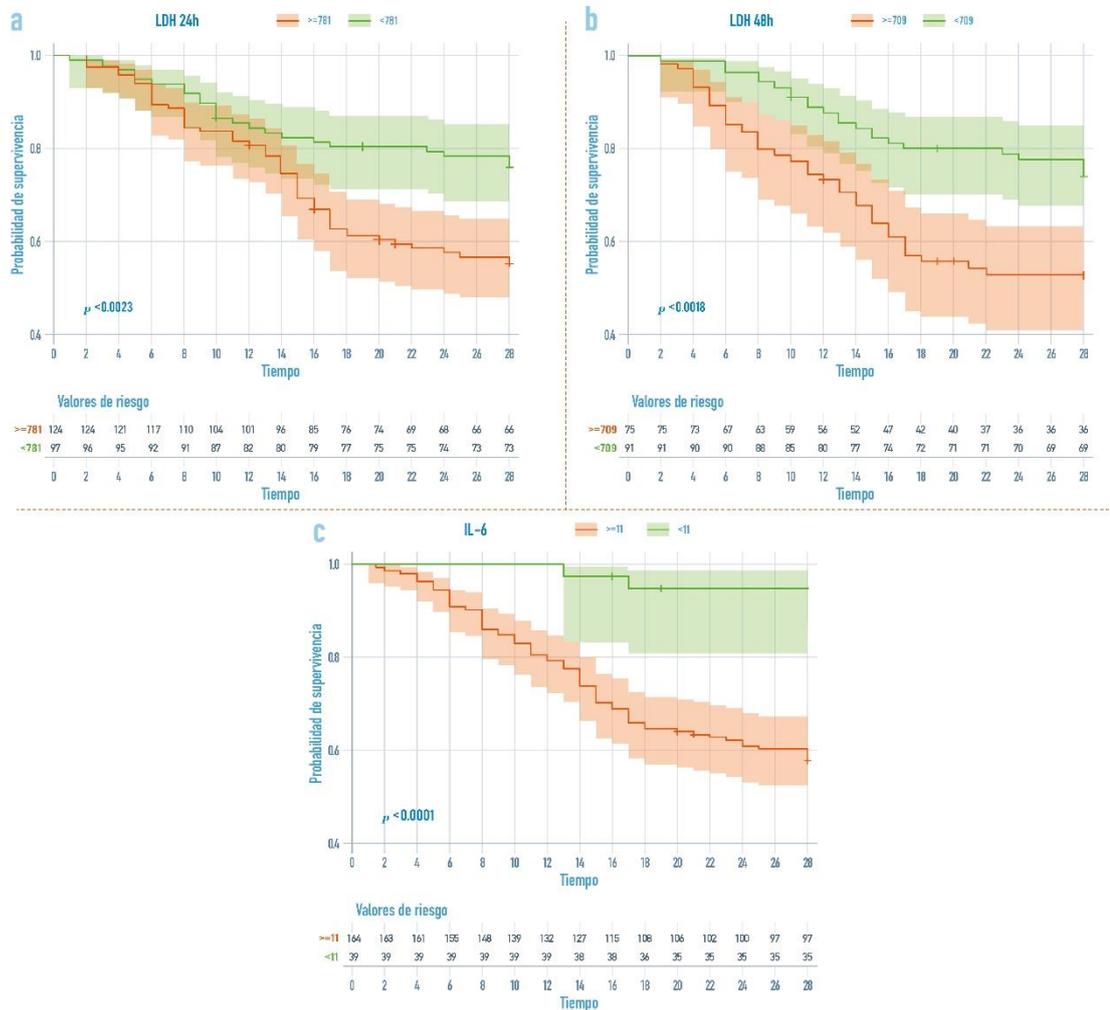
La Figura 6 presenta las curvas de Kaplan-Meier para la escala de gravedad y riesgo de mortalidad que resultó significativa en el análisis univariado. SOFA 24 h \geq 8, SOFA 48 h \geq 6 y SOFA 72 h \geq 4 presentaron peor comportamiento para la sobrevida, la cual fue significativa al comparar con lo opuesto a los puntos de corte ($p < 0,05$).

Figura 6. Curvas de Kaplan-Meier para evaluar el valor pronóstico de SOFA por punto de corte: (a) SOFA 24 h, (b) SOFA 48 h y (c) SOFA 72 h.



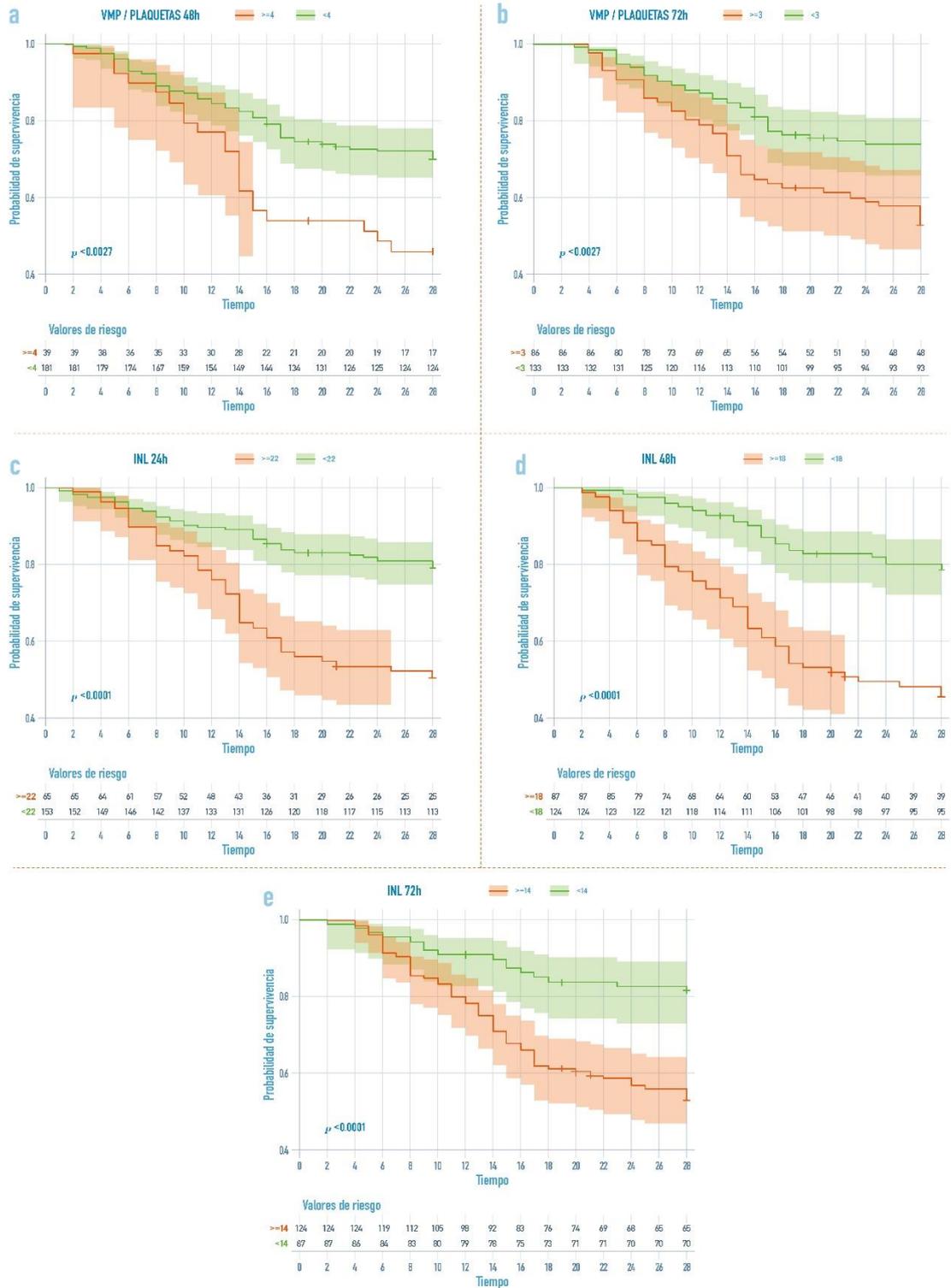
La Figura 7 presenta las curvas de Kaplan-Meier para los puntos de corte de los parámetros inmunológicos-inflamatorios que resultaron significativos en el análisis univariado. LDH 24 h ≥ 781 U/L, LDH 48 h ≥ 709 U/L e IL-6 24 h ≥ 11 pg/mL, presentaron peor comportamiento para la sobrevida, la cual fue significativa al comparar con lo opuesto a los puntos de corte ($p < 0,001$).

Figura 7. Curvas de Kaplan-Meier para los parámetros inmunológicos-inflamatorios por punto de corte: (a) LDH 24 h, (b) LDH 48 h y (c) IL-6 24 h.



Las Figura 8 presenta las curvas de Kaplan-Meier para los puntos de corte de los parámetros hematológicos que resultaron significativos en el análisis univariado. Cociente VMP/plaquetas 48 h ≥ 4 , Cociente VMP/plaquetas ≥ 3 (72 h), INL 24 h ≥ 22 (24 h), INL 48 h ≥ 18 e INL 72 h ≥ 14 , presentaron peor comportamiento para la supervida, la cual fue significativa al comparar con lo opuesto a los puntos de corte ($p < 0,05$).

Figura 8. Curvas de Kaplan-Meier para los parámetros hematológicos por punto de corte: (a) Cociente VMP/plaquetas 48 h, (b) Cociente VMP/plaquetas 72 h, (c) INL 24 h, (d) INL 48 h y (e) INL 72 h.



Finalmente, se realizó un análisis multivariante mediante regresión COX para determinar los predictores de mortalidad, para lo cual se consideraron todos los parámetros que dieron significativo en el análisis de supervivencia.

El modelo de regresión de COX planteado fue significativo, es decir apropiado, asimismo se corroboró la proporcionalidad de los riesgos y estos se cumplieron.

Los resultados obtenidos indican que IL-6 24 h \geq 11, LDH 48 h \geq 709, INL 24 h \geq 22 e INL 72 h \geq 14 son pronosticadores de mortalidad a los 28 días en pacientes críticos con COVID-19 que habitan en elevada altitud ($p < 0,05$); encontrándose que pacientes con IL-6 24 h \geq 11, LDH 48 h \geq 709, INL 24 h \geq 22 e INL 72 h \geq 14 presentaron 6,15, 2,21, 2,52 y 2,82 veces más probabilidad de morir a los 28 días.

Tabla 4. Regresión multivariante para pronosticar mortalidad en pacientes críticos con COVID-19 ingresados a UCI.

Variables	Hazard Ratio (HR)	IC-HR 95%		p-valor
		Li	Ls	
SOFA 24 h \geq 8	0,89	0,44	1,81	0,764
SOFA 48 h \geq 6	0,95	0,4	2,24	0,899
SOFA 72 h \geq 4	1,69	0,65	4,35	0,274
IL-6 24 h \geq 11**	6,15	1,46	25,84	0,014*
LDH 24 h \geq 781	1,19	0,57	2,47	0,633
LDH 48 h \geq 709**	2,21	1,09	4,49	0,028*
INL 24 h \geq 22**	2,52	1,29	4,91	0,007*
INL 48 h \geq 18	1,06	0,53	2,13	0,865
INL 72 h \geq 14**	2,82	1,27	6,28	0,011*
VMP/plaquetas 48 h \geq 4	1,35	0,60	3,06	0,458
VMP/plaquetas 72 h \geq 3	1,20	0,58	2,52	0,622

Test del modelo de regresión

Concordance = 0,79

Likelihood ratio test 0,000***

Wald test 0,000***

Score (log rank) test 0,000***

* Variable predictora de la supervivencia, $p < 0,05$; **Riesgo significativo IC no incluye el valor uno (1); *** modelo de regresión de Cox significativo, $p < 0,05$

VIII. DISCUSIÓN

En el presente estudio, los pacientes que no sobrevivieron tuvieron mayor edad y alta severidad clínica y falla orgánica (medidas por las escalas APACHE II y SOFA) que aquellos que sobrevivieron. Aunque hubo un predominio de hombres sobre mujeres (2,5 a 1) en los pacientes críticos con COVID-19, la mortalidad por género no fue diferente. Esto concuerda con otros estudios donde la edad y la gravedad se correlacionan con peores desenlaces clínicos y predominio del género masculino en ingresos hospitalarios (16,48). Es interesante mencionar el bajo porcentaje (<15%) de pacientes diabéticos e hipertensos en esta serie, lo que seguramente no permitió demostrar diferencias en mortalidad. Asimismo, aunque un tercio de los pacientes críticos eran obesos, situación esperada ya que la obesidad es un factor de severidad clínica e ingreso a ventilación mecánica invasiva (49,50), esta condición no determinó menor supervivencia, hallazgo que no replica los reportes de otros estudios, donde la obesidad es un factor independiente de mortalidad en COVID-19 (51,52). Sin embargo, no existen reportes previos sobre obesidad en pacientes críticos con COVID-19 que habitan en una altitud elevada, lo cual permita entender los efectos de la altura sobre pacientes críticamente enfermos con COVID-19 que ingresan a UCI.

Asimismo, en el presente estudio, se ha demostrado un adecuado rendimiento pronóstico de los marcadores inmunológicos-inflamatorios IL-6 y LDH (a las 24 y 48 h, respectivamente) y del marcador hematológico INL (a las 24 y 72 h)

para determinar mortalidad a los 28 días en pacientes críticos con COVID-19 que viven a una elevada altitud.

La IL-6 es producida por las células estromales y su secreción es estimulada por citocinas proinflamatorias, especialmente interleuquina 1 β (IL-1 β) y factor de necrosis tumoral α (TNF- α). Inicialmente, se produce en macrófagos pulmonares después de la estimulación de receptores tipo Toll (TLR) (27). En COVID-19, un incremento en los niveles de IL-6, precede al desarrollo de lesión pulmonar e hipoxemia, por lo que representa un importante biomarcador pronóstico de gravedad (4) (5) (28) y de utilidad para la toma de decisiones clínicas y terapéuticas como el uso de biológicos que bloquean su receptor (29). Nuestros resultados replican plenamente los reportes de varias series sobre la utilidad pronóstica de esta citoquina en pacientes críticos con COVID-19 (4) (5) (28).

La LDH es una enzima de localización universal, que se eleva en condiciones inflamatorias que generan destrucción tisular (26). En COVID-19, Ma et al. (26), realizó un metaanálisis con 30 estudios (53.000 pacientes), y encontró que, niveles altos de LDH y proteína C reactiva (PCR) son factores independientes de progresión a enfermedad grave (OR:4). Dichos marcadores también se han utilizado en varios nomogramas para predecir desenlaces desfavorables en COVID-19 en pacientes hospitalizados. Gong et al. (30), diseñó un nomograma con seis variables clínicas y de laboratorio (edad, LDH, PCR, coeficiente de variación del ancho de distribución de glóbulos rojos, nitrógeno ureico en sangre, albúmina, y bilirrubina directa), mientras que Ji et al. (31), construyó un modelo predictivo (denominado CALL) con 4 variables (comorbilidad, edad,

recuento de linfocitos y LDH) que, con un punto de corte de 6, obtuvo un AUC de 0,91. Dichos estudios fueron exitosos en predecir tempranamente la evolución a severidad. En el presente estudio, se replican estos resultados, ya que la LDH fue un factor independiente de mortalidad en pacientes críticos con COVID-19 que habitan a una elevada altitud.

En pacientes hospitalizados con COVID-19, de forma independiente, contajes altos de neutrófilos y bajos de linfocitos se determinaron como predictores de mortalidad (17,53). Al incluir estos dos parámetros en el INL, se ha conseguido un marcador robusto de gravedad (11,41,54,55,56) y mortalidad en terapia intensiva (57). En América del Sur, un estudio chileno demostró un adecuado rendimiento pronóstico del $INL > 5,5$ sobre otros marcadores inflamatorios como la PCR, LDH, ferritina y contaje linfocitario (58) y un estudio retrospectivo que analizó más de 4000 pacientes en altitud elevada demostró importante asociación con gravedad e ingreso a terapia intensiva de este biomarcador (16). Nuestros resultados son consistentes con respecto a estudios previos (5,11,41,54,55,56,57) y establecen una similaridad biológica de este biomarcador con la IL-6, la cual constituye un fuerte predictor de severidad y mortalidad en esta patología.

El uso de corticoides, que se administran de manera usual en los pacientes críticos con COVID-19 (59), generan efectos sobre el contaje de las células sanguíneas, como neutrofilia y linfopenia, que podría ser una causa farmacológica que eleva el INL, sin embargo, en nuestra serie el uso de corticoides en sobrevivientes y no sobrevivientes no tuvo una diferencia

significativa; por lo que pueden atribuirse los cambios del INL a la severidad del COVID-19 y no a otras variables confusoras.

La participación de las plaquetas en las alteraciones endoteliales y trombóticas del SARS-CoV-2, está ampliamente demostrada (30,31), fundamentalmente, su interacción con los neutrófilos que forman trampas extracelulares de neutrófilos (NETs) de forma desregulada para desencadenar inmutrombosis y alteraciones de la microcirculación. En el COVID-19, las plaquetas se activan y agregan caóticamente, se consumen e incrementan su volumen medio y disminuyen su conteo absoluto (17,36,39). En nuestro estudio, a diferencia de otros reportes (7), el VMP no se asoció con mortalidad y los cocientes VMP/plaquetas (CVP) a las 48 y 72 h se asociaron con mortalidad, pero no fueron predictivos en el análisis multivariado.

La altitud geográfica parece disminuir la severidad y mortalidad de la infección por SARS-Cov-2 (15,47), sin embargo, el comportamiento de algunos biomarcadores, especialmente derivados del hemograma es distinto, pero no ha sido estudiado a profundidad. Un estudio en elevada altitud, no pudo demostrar un rendimiento predictivo del conteo plaquetario para determinar mortalidad en pacientes críticos con COVID-19, aunque no valoró otros índices plaquetarios (5). La altitud geográfica condiciona un fenotipo protrombótico (11). En las grandes altitudes, la hipoxia genera hiperreactividad y mayor agregación plaquetaria en respuesta al difosfato de adenosina (ADP) y tiende a incrementar otros índices plaquetarios (11). Esta situación, podría explicar la baja capacidad predictiva del VMP y el cociente VMP/plaquetas, lo que nos permitiría hipotetizar un rendimiento menor de los índices plaquetarios

comparado a lo observado a nivel del mar. Sin embargo, el INL, que, aunque también se deriva del hemograma, presenta un alto potencial pronóstico de mortalidad en pacientes críticos con COVID-19 debido a que refleja sólo inflamación, ya que, a diferencia de las plaquetas, los linfocitos y neutrófilos no participan en la coagulación.

Las limitaciones de este estudio radican en que se pudo medir solo la IL-6 y no otras citoquinas relevantes como la IL-1 y TNF- α . Además, la población estudiada incluye a pacientes con características específicas (críticos, en ventilación mecánica invasiva), lo que limitaría la validez externa.

Las fortalezas radican en que se determinó que la LDH y el INL, que son marcadores de laboratorio de disponibilidad inmediata, bajo costo y asequibles en laboratorios básicos, los cuales mantienen un comportamiento predictivo similar a la IL-6, lo que los convierte en alternativas pronósticas para pacientes críticos con COVID-19 en centros de bajos recursos localizados a una altitud elevada.

IX. CONCLUSIONES

- Los biomarcadores inmunológicos-inflamatorios IL-6 y LDH y el parámetro hematológico INL, son predictores independientes de mortalidad en 223 pacientes críticos con COVID-19 sometidos a ventilación mecánica en elevada altitud (2850 msnm); sin embargo, otros biomarcadores que tuvieron un adecuado rendimiento pronóstico como la ferritina, dímero D y los índices plaquetarios en varios reportes, no alcanzaron significancia estadística en nuestro estudio.
- Los índices plaquetarios (VMP y cociente VMP/plaquetas) no alcanzaron un comportamiento predictivo de mortalidad en nuestra serie, situación que fue distinta a lo reportado en grandes estudios a nivel del mar, tal vez explicado este resultado, por los cambios del comportamiento plaquetario en la altitud y por el tamaño de la muestra utilizada.
- En centros de bajos recursos, el INL obtenido de un hemograma común y por ende de bajo costo, puede ser utilizado como biomarcador de mal pronóstico en ausencia de la posibilidad de la medición de IL-6.

X. RECOMENDACIONES

- El impacto proinflamatorio de la infección grave por el SARS-CoV-2 sobre la morfología y conteo de las células hematológicas, debería ser una línea de investigación a ser tomada en cuenta para encontrar biomarcadores pronósticos de bajo costo y disponibilidad inmediata.
- El presente estudio fue realizado en pacientes no vacunados contra el SARS-CoV-2, por lo que el comportamiento clínico y analítico de los biomarcadores analizados en este estudio, debería ser validado en la población inmunizada ya que ésta podría tener un comportamiento biológico distinto.

XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Liu T, Zhang J, Yang Y, Ma H, Li Z, Zhang J, et al. The potential role of IL-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019. medRxiv. 2020;2019.
2. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Vol. 395, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2020. p. 1033–4.
3. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Brown JQ, Vander Heide RS. Pulmonary and cardiac pathology in Covid-19: The first autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med*. 2020;
4. Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, Lipworth BJ, Hellmuth JC, von Bergwelt-Baildon M, et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2020;146(1):128-136.e4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.008>
5. Vélez-Paez JL, Patricio Montalvo M, Esteban Jar F, Aguayo-Moscoso S, Tercero-Martínez W, Stalin Saltos L, et al. Predicting mortality in critically ill patients with COVID-19 in the ICU from a secondary-level hospital in Ecuador. *Bionatura*. 2022;7:1–9.
6. Zhong Q, Peng J. Mean platelet volume/platelet count ratio predicts severe pneumonia of COVID-19. *J Clin Lab Anal*. 2021 Jan 1;35(1).
7. Sertbas Y. Mean Platelet Volume as an early predictor for the complication of COVID-19. *Haydarpasa Numune Train Res Hosp Med J*. 2021;
8. Vélez-Páez JL, Tercero-Martínez W, Jiménez-Alulima G, Navarrete-Domínguez J, Cornejo-Loor L, Castro-Bustamante C, Cabanillas-Lazo M,

- Barboza JJ, Rodriguez-Morales AJ. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and mean platelet volume in the diagnosis of bacterial infections in COVID-19 patients. A preliminary analysis from Ecuador. *Infez Med.* 2021 Dec 10;29(4):530-537. doi: 10.53854/liim-2904-5. PMID: 35146361; PMCID: PMC8805481.
9. Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HHX, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect.* 2020 Jul 1;81(1):e6–12.
 10. Ma A, Cheng J, Yang J, Dong M, Liao X, Kang Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive biomarker for moderate-severe ARDS in severe COVID-19 patients. Vol. 24, *Critical Care.* BioMed Central; 2020.
 11. Basbus L, Lapidus MI, Martingano I, Puga MC, Pollán J. ARTÍCULO ORIGINAL ÍNDICE NEUTRÓFILO-LINFOCITO COMO FACTOR PRONÓSTICO DE COVID-19 Resultados Materiales y métodos. *Medecina.* 2020;80(3):31–6.
 12. Ramos-Peñañiel CO, Santos-González B, Flores-López EN, Galván-Flores F, Hernández-Vázquez L, Santoyo-Sánchez A, et al. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte, monocyte-to-lymphocyte and lymphocyte-to-platelet ratios for the prognosis of COVID-19-associated complications. *Gac Med Mex.* 2020;156(5):413–9.
 13. 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 May 20;18(1).
 14. Mateu Campos ML, Ferrándiz Sellés A, Gruartmoner de Vera G, Mesquida Febrer J, Sabatier Cloarec C, Poveda Hernández Y, et al. Técnicas disponibles de monitorización hemodinámica. Ventajas y limitaciones. *Med Intensiva.* 2012;36(6):434–44.
 15. Abdelsalam M, Althaqafi RMM, Assiri SA, Althagafi TM, Althagafi SM, Fouda AY, et al. Clinical and Laboratory Findings of COVID-19 in High-Altitude Inhabitants of Saudi Arabia. *Front Med.* 2021;8(May):1–10.
 16. Ballaz SJ, Pulgar-Sánchez M, Chamorro K, Fernández-Moreira E, Ramírez H, Mora FX, et al. Common laboratory tests as indicators of COVID-19

- severity on admission at high altitude: A single-center retrospective study in Quito (ECUADOR). *Clin Chem Lab Med*. 2021;59(8):E326–9.
17. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *N Engl J Med*. 2020 Dec 3;383(23):2255–73.
 18. Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, Ghobadi A, Turtle CJ, Brudno JN, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. Vol. 25, *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. Elsevier Inc.; 2019. p. 625–38.
 19. Abbaspour N, Hurrell R, Kelishadi R. Review on iron and its importance for human health. *Journal of Research in Medical Sciences*. 2014.
 20. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497–506.
 21. Khalil UA, Seliem FO, Alnahal A, Awad M, Sadek AMEM, Fawzy MS. Association of serum ferritin with insulin resistance in offsprings of type 2 diabetics. *Egypt J Intern Med*. 2018 Mar;30(1):13–7.
 22. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Brown JQ. *not peer reviewed* Pulmonary and Cardiac Pathology in Covid-19 : The First Autopsy Series from New Orleans 1) Department of Pathology , LSU Health Sciences Center , New Orleans 2) Pathology and Laboratory Medicine Service , Southeast Louisiana Veterans. *medRxiv*. 2020;2020.04.06.20050575.
 23. Ju SY, Ha AW. Dietary factors associated with high serum ferritin levels in postmenopausal women with the fifth Korea national health and nutrition examination survey (KNHANES V), 2010-2012. *Nutr Res Pract*. 2016 Feb 1;10(1):81–8.
 24. Fleming DJ, Tucker KL, Jacques PF, Dallal GE, Wilson PWF, Wood RJ. Dietary factors associated with the risk of high iron stores in the elderly Framingham Heart Study cohort. *Am J Clin Nutr*. 2002;76(6):1375–84.
 25. Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: Current concepts and future prospects. *Blood*. 2009;113(13):2878–87.
 26. Wang Y, Sibaii F, Lee K, J. Gill M, L. Hatch J. NOTE: This preprint reports

- new research that has not been certified by peer review and should not be used to guide clinical practice. 1. medRxiv. 2021. 1–13 p.
27. Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol* [Internet]. 2015;16(5):448–57. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ni.3153>
 28. Aziz M, Fatima R, Assaly R. Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;92(11):2283–5.
 29. Abani O, Abbas A, Abbas F, Abbas M, Abbasi S, Abbass H, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021;397(10285):1637–45.
 30. Development M. The Lancet Multicenter Development and Validation of a Novel Risk Nomogram for Early Prediction of Severe 2019-Novel Coronavirus Pneumonia. 2019;19.
 31. Ji D, Zhang D, Xu J, Chen Z, Yang T, Zhao P, et al. Prediction for progression risk in patients with COVID-19 pneumonia: The CALL score. *Clin Infect Dis*. 2020;71(6):1393–9.
 32. Vardon-Bounes F, Gratacap MP, Groyer S, Ruiz S, Georges B, Seguin T, et al. Kinetics of mean platelet volume predicts mortality in patients with septic shock. *PLoS One*. 2019;14(10):1–15.
 33. Tajarernduang P, Phrommintikul A, Limsukon A, Pothirat C, Chittawatanarat K. The Role of Mean Platelet Volume as a Predictor of Mortality in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 2016, *Critical Care Research and Practice*. Hindawi Limited; 2016.
 34. Vélez-Paez JL, Velarde-Montero C, Irigoyen-Mogro E, Vélez-Páez P, Cifuentes-López P, Vélez JW, et al. Volumen plaquetario medio como predictor de la mortalidad en pacientes con sepsis: revisión sistemática y metanálisis [Internet]. Available from: <http://rayyan.qcri.org>
 35. Oh GH, Chung SP, Park YS, Hong JH, Lee HS, Chung HS, et al. Mean platelet volume to platelet count ratio as a promising predictor of early mortality in severe sepsis. *Shock*. 2017 Mar 1;47(3):323–30.

36. Grommes J, Alard JE, Drechsler M, Wantha S, Mörgelin M, Kuebler WM, et al. Disruption of platelet-derived chemokine heteromers prevents neutrophil extravasation in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Mar 15;185(6):628–36.
37. Ma AC, Kubes P. Platelets, neutrophils, and neutrophil extracellular traps (NETs) in sepsis. Vol. 6, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2008. p. 415–20.
38. Alhamdi Y, Toh CH. The role of extracellular histones in haematological disorders. *Br J Haematol*. 2016 Jun 1;173(5):805–11.
39. Fuchs TA, Brill A, Duerschmied D, Schatzberg D, Monestier M, Myers DD, et al. Extracellular DNA traps promote thrombosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Sep 7;107(36):15880–5.
40. Report C. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts — rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill Pomer neutrofilov a lymfocytov — rýchly a jednoduchý ukazovateľ systémového zápalu a stresu v kritických stavoch. :5–14.
41. Çalışkan S, Sungur M, Kaba S, Özsoy E, Koca O, Öztürk Mİ. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Renal Cell Carcinoma Patients. *Folia Med (Plovdiv)*. 2018;60(4):553–7.
42. Ma A, Cheng J, Yang J, Dong M, Liao X, Kang Y. NLR neutrophil linfocito ratio Covid ARDS grave. 2020;24–7.
43. Basbus L, Lapidus MI, Martingano I, Puga MC, Pollán J. Neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic marker in COVID-19. *Medicina (B Aires)*. 2020;80:31–6.
44. Albarrán-Sánchez A, González-Ríos RD, Alberti-Minutti P, Noyola-García ME, Contreras-García CE, Anda-Garay JC, et al. Association of neutrophil-to-lymphocyte and lymphocyte-to-c-reactive protein ratios with covid-19-related mortality. *Gac Med Mex*. 2020;156(6):563–8.
45. Tinoco A, et al. *Intensiva M, La EN, Revisión A*. Artículo de revisión. 2020;13(4):218–25.
46. Rocke AS, Paterson GG, Barber MT, Jackson AIR, Main S, Stannett C, et al. Thromboelastometry and Platelet Function during Acclimatization to

- High Altitude. *Thromb Haemost*. 2018;118(1):63–71.
47. Campos A, Scheveck B, Parikh J, Hernandez-Bojorge S, Terán E, Izurieta R. Effect of altitude on COVID-19 mortality in Ecuador: an ecological study. *BMC Public Health* [Internet]. 2021 Dec 12;21(1):2079. Available from: <https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-021-12162-0>
 48. Yuan X, Huang W, Ye B, Chen C, Huang R, Wu F, et al. Changes of hematological and immunological parameters in COVID-19 patients. *Int J Hematol* [Internet]. 2020;112(4):553–9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12185-020-02930-w>
 49. Kalligeros M, Shehadeh F, Mylona EK, Benitez G, Beckwith CG, Chan PA, et al. Association of Obesity with Disease Severity Among Patients with Coronavirus Disease 2019. *Obesity*. 2020;28(7):1200–4.
 50. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity*. 2020;28(7):1195–9.
 51. Tamara A, Tahapary DL. Obesity as a predictor for a poor prognosis of COVID-19: A systematic review. *Diabetes Metab Syndr*. 2020 Jul-Aug;14(4):655-659. doi: 10.1016/j.dsx.2020.05.020. Epub 2020 May 12. PMID: 32438328; PMCID: PMC7217103.
 52. Hajifathalian K, Kumar S, Newberry C, Shah S, Fortune B, Krisko T, et al. Obesity is Associated with Worse Outcomes in COVID-19: Analysis of Early Data from New York City. *Obesity*. 2020;28(9):1606–12.
 53. Morgan RA, Yang JC, Kitano M, Dudley ME, Laurencot CM, Rosenberg SA. Case report of a serious adverse event following the administration of t cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB2. *Mol Ther*. 2010 Apr;18(4):843–51.
 54. Ciccullo A, Borghetti A, Zileri Dal Verme L, Tosoni A, Lombardi F, Garcovich M, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and clinical outcome in COVID-19: a report from the Italian front line. *Int J Antimicrob Agents*.

2020;56(2).

55. Yang AP, Liu J ping, Tao W qiang, Li H ming. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2020;84(April):106504. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106504>
56. Akilli NB, Yortanli M, Mutlu H, Günaydin YK, Koylu R, Akca HS, et al. Prognostic importance of neutrophil-lymphocyte ratio in critically ill patients: Short- and long-term outcomes. *Am J Emerg Med*. 2014 Dec 1;32(12):1476–80.
57. Ye W, Chen G, Li X, Lan X, Ji C, Hou M, et al. Dynamic changes of D-dimer and neutrophil-lymphocyte count ratio as prognostic biomarkers in COVID-19. *Respir Res*. 2020;21(1):1–7.
58. Martinez F, Boisier D, Vergara C, Vidal J. Relación neutrófilo a linfocito, recuento linfocitario e índices de actividad inflamatoria como factores pronóstico en infecciones por SARS-CoV-2: Un estudio de cohorte prospectiva. *Rev Chil Anest*. 2021;50:0–7.
59. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693–704.

ANEXOS



CONSTANCIA 301 - 30 - 21

El Presidente del Comité Institucional de Ética en Investigación (CIEI) de la Universidad Peruana Cayetano Heredia hace constar que el proyecto de investigación señalado a continuación fue **APROBADO** por el Comité Institucional de Ética en Investigación, bajo la categoría de revisión **EXENTO**. La aprobación será informada en la sesión más próxima del comité.

Título del Proyecto : "Predicción de la mortalidad con marcadores inmunológicos inflamatorios y hematológicos en pacientes críticos con COVID-19 que habitan en elevada altitud".

Código de inscripción : 206109

Investigador principal : Vélez Paez, Jorge Luis.

La aprobación incluyó los documentos finales descritos a continuación:

1. Protocolo de investigación, versión recibida en fecha 26 de agosto del 2021.

La **APROBACIÓN** considera el cumplimiento de los estándares de la Universidad, los lineamientos Científicos y éticos, el balance riesgo/beneficio, la calificación del equipo investigador y la confidencialidad de los datos, entre otros.

Cualquier enmienda, desviaciones, eventualidad deberá ser reportada de acuerdo a los plazos y normas establecidas. La categoría de **EXENTO** es otorgado al proyecto por un periodo de cinco años en tanto la categoría se mantenga y no existan cambios o desviaciones al protocolo original. El investigador esta exonerado de presentar un reporte del progreso del estudio por el periodo arriba descrito y solo alcanzará un informe final al término de éste. La aprobación tiene vigencia desde la emisión del presente documento hasta el 26 de agosto del 2026.

Si aplica, los trámites para su renovación deberán iniciarse por lo menos 30 días previos a su vencimiento.

Lima, 27 de agosto del 2021.


Dra. Frine Saenzvides-Cuira
Presidenta
Comité Institucional de Ética en Investigación



/s/

Tabla de diagnósticos de pacientes COVID-19 positivos

Número de pacientes	RT-PCR +	TAC +	Antígeno +
165	+		
30	+		+
28		+	