http://doi.org/10.5281/zenodo.10467631

https://eoi.citefactor.org/10.11235/BUAP.08.32.01

Alteración de los parámetros celulares de la citometría hemática durante la severidad de la COVID-19

Gloria Fernández-Tilapa[1,4] iD, Julio César Azúcar-Heziquio[2], Mariana A. Morales-Hernández[2], Karina I. Pérez-Arzate[2], Adolfo Román-Román[2,3]* iD

[1]Laboratorio de Investigación Clínica, Facultad de Ciencias Químico Biológicas, Universidad Autónoma de Guerrero. Av. Lázaro Cárdenas, S/N, Ciudad Universitaria, Col. Haciendita, Chilpancingo, Guerrero, México C.P. 39070.
[2]Laboratorio de Diagnostico e Investigación en Salud, Facultad de Ciencias Químico Biológicas, Universidad Autónoma de Guerrero. Av. Lázaro Cárdenas, S/N, Ciudad Universitaria, Col. Haciendita, Chilpancingo, Guerrero, México C.P. 39070.
[3]Laboratorio de Investigación en Bacteriología, Facultad de Ciencias Químico Biológicas, Universidad Autónoma de Guerrero. Av. Lázaro Cárdenas, S/N, Ciudad Universitaria, Col. Haciendita, Chilpancingo, Guerrero, México C.P. 39070.
[4]Laboratorio de Investigación en Biomoléculas, Facultad de Ciencias Químico Biológicas, Universidad Autónoma de Guerrero. Av. Lázaro Cárdenas, S/N, Ciudad Universitaria, Col. Haciendita, Chilpancingo, Guerrero, México C.P. 39070.

Email de autor para correspondencia: *arroman6046@gmail.com

Recibido: 15 marzo 2023. **Aceptado:** 23 septiembre 2023

RESUMEN

El coronavirus tipo 2, causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) se transmite de persona a persona mediante gotitas respiratorias expulsadas al hablar, toser o estornudar y es el causante de la pandemia COVID-19. El virus se internaliza en las células de los epitelios nasofaríngeo y bronquial de la persona infectada, mediante la interacción de la proteína viral spike (S) con una proteína de las células del tracto respiratorio, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2) que actúa como receptor del virus y facilita su entrada a las células. El riesgo de enfermar gravemente de COVID-19 aumenta con la edad avanzada y con la presencia de comorbilidades como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la hipertensión, la diabetes mellitus tipo 2 y la obesidad. La citometría hemática es una prueba de laboratorio muy útil para el seguimiento de pacientes con COVID-19. En estos pacientes es frecuente observar recuentos celulares sanguíneos alterados, principalmente de leucocitos y plaquetas. Diversos estudios informaron que la linfopenia, neutrofilia y el incremento de plaquetas se asocian con enfermedad severa. El objetivo de este trabajo fue la búsqueda, revisión y análisis de artículos publicados en revistas indexadas en bases de datos como

CC BY NC SA

PubMed, Elsevier y Scholar Google, para describir la utilidad de los parámetros hematológicos en la predicción de la gravedad de la enfermedad. Los datos publicados indican que el recuento de las subpoblaciones celulares que incluye la citometría hemática, también conocida como biometría hemática, es una valiosa herramienta para valorar la gravedad y la progresión de la COVID-19. Los índices neutrófilos/linfocitos (INL), plaquetas/linfocitos (IPL) y monocitos/linfocitos (IML) son útiles como predictores de gravedad de COVID-19 y como indicadores para decidir el ingreso de los enfermos a la unidad de cuidados intensivos (UCI).

Palabras clave: COVID-19; leucocitosis; linfopenia; neutrofilia; trombocitopenia; SARS-CoV-2.

ABSTRACT

Coronavirus type 2, which causes severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV-2) is transmitted from person to person through respiratory droplets expelled when talking, coughing or sneezing and is the cause of the COVID-19 pandemic. The virus is internalized into the cells of the nasopharyngeal and bronchial epithelia of the infected person, through the interaction of the viral spike (S) protein with a protein from the cells of the respiratory tract, angiotensin-converting enzyme 2 (ACE-2). Which acts as a receptor for the virus and facilitates its entry into cells. The risk of becoming severely ill from COVID-19 increases with advancing age and the presence of comorbidities such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD), hypertension, type 2 diabetes mellitus, and obesity. Hematic cytometry is a very useful laboratory test for monitoring patients with COVID-19. Several studies reported that lymphopenia, neutrophilia, and increased platelets are associated with severe disease. The objective of this work was the search, review and analysis of articles published in journals indexed in databases such as PubMed, Elsevier and Google Scholar, to describe the usefulness of hematological parameters in predicting the severity of the disease. Published data indicate that cell subpopulation counting including blood cytometry, also known as blood biometry, is a valuable tool to assess the severity and progression of COVID-19. Neutrophil/lymphocyte (INL), platelet/lymphocyte (LPL) and monocyte/lymphocyte (LML) ratios are useful as predictors of severity of COVID-19 and as indicators to decide whether to admit patients to the intensive care unit (ICU).

Keywords: COVID-19; leukocytosis; lymphopenia; neutrophilia; thrombocytopenia.

INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019, en la Ciudad de Wuhan China, se describió un nuevo coronavirus, denominado SARS-Cov-2 [1, 2]. Los coronavirus son virus envueltos, que tienen como genoma RNA de sentido positivo y miden

CC BY NC SA

entre 60 nm a 140 nm de diámetro. Ya sabemos que los coronavirus causan infecciones leves del tracto respiratorio superior, pero las mutaciones en genes que codifican proteínas de la superficie del virus han originado la aparición de genotipos virales con mayor virulencia. Algunos coronavirus ocasionan infecciones graves del tracto respiratorio inferior, como el síndrome respiratorio de Oriente Medio ocasionado por el MERS-CoV y el síndrome respiratorio agudo severo causado por SARS-CoV [3, 4]. COVID-19 es la enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2, que se transmite por inhalación o contacto con gotitas respiratorias contaminadas, expulsadas por los pacientes infectados al momento de toser, estornudar o hablar. Estas gotitas quedan suspendidas por varias horas en un ambiente mal ventilado y viajan hasta más de dos metros. También puede haber contagio cuando se tocan superficies o material contaminado y después se pasan las manos por nariz, ojos o boca [3]. El virus ingresa a las células epiteliales de los alveolos pulmonares mediante endocitosis mediada por la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) que interactúa con la proteína spike (S) del virus. La enfermedad puede manifestarse de varias formas, en la mayoría de las personas la infección es asintomática o cursa con síntomas leves, sin embargo, en ancianos y en personas con comorbilidades la COVID-19 puede progresar a neumonía y, en algunos casos, ocasionar la muerte [4, 5].

Se han identificado alteraciones en los recuentos hematológicos de pacientes con enfermedad grave; destacan entre ellas la leucocitosis, neutrofilia, linfocitopenia y trombocitopenia [7]. La identificación temprana de pacientes con mal pronóstico puede permitir la intervención anticipada para mejorar su estado de salud. Las alteraciones mencionadas, detectadas en los recuentos celulares, pueden ser factores predictores de gravedad, y parámetros sugestivos de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) [6, 7]. Por otro lado, el tejido pulmonar dañado y las células endoteliales pulmonares pueden activar las plaquetas, lo que resulta en la agregación plaquetaria y formación de microtrombos, esto favorece el consumo de plaquetas que genera trombocitopenia en sangre periférica [6]. Los índices neutrófilos/linfocitos (INL) e índice plaquetas/linfocitos (IPL), son biomarcadores que permiten evaluar la gravedad de las infecciones bacterianas y el pronóstico de los pacientes con neumonía y cáncer [7]. Estos índices han tomado interés como biomarcadores probables para definir la gravedad de la COVID-19, debido a que reflejan de forma indirecta el estado inflamatorio del paciente [8]. La infección por SARS-Cov-2 llegó para quedarse como una infección viral persistente en los humanos, como ocurrió con otras infecciones virales que también fueron pandemias, entre ellas la causada por el virus de la influenza AH1N1 en 2011-2012. Por ello, esta revisión describe las características hematológicas que pueden predecir la severidad de la enfermedad en pacientes con COVID-19.

CC BY NC SA

Coronavirus

Los coronavirus son virus envueltos, con genoma de una sola hebra de RNA de sentido positivo, no segmentado, de 60 nm a 140 nm de diámetro. En la superficie viral se observan proyecciones de la glicoproteína S ("spike" o espiga), y al igual que la mayoría de los betacoronavirus poseen dímeros de proteínas hemaglutinina-esterasa (HE). Además, en la envoltura viral están ancladas la proteína M y la proteína E (Figura 1) [9, 10].

Los virus SARS CoV-2 pertenecen al orden de los Nidovirales, a la familia *Coronaviridae* y al género *Betacoronavirus* [11]. Tres géneros más de coronavirus integran esta familia: *Alfacoronavirus*, *Gammacoronavirus* y *Deltacoronavirus*, que no infectan a humanos [10, 11].

Actualmente se conocen siete coronavirus de importancia médica, que infectan el tracto respiratorio humano; cuatro de ellos cusan cuadros similares a la gripe, aunque en algunos casos pueden producir infección en vías respiratorias inferiores e incluso neumonía en adultos mayores o personas inmunocomprometidas (Tabla 1) [9, 12, 13].

El SARS-CoV-2

Los coronavirus pueden adaptarse e infectar a nuevos huéspedes, a través de la recombinación y variación genética. Se cree que los murciélagos son un reservorio natural del SARS-CoV-2 y se ha sugerido que los humanos se infectaron con este virus por medio de un huésped intermediario, como el pangolín [13].

El genoma de SARS-CoV-1, MERS-CoV y SARS-CoV-2 contienen entre 6 y 11 marcos de lectura abiertos (ORF), es decir, el RNA viral codifica entre 6 y 11 proteínas. El RNA del SARS-CoV-2, codifica para la glicoproteína espiga o spike (S), la proteína de envoltura (E),

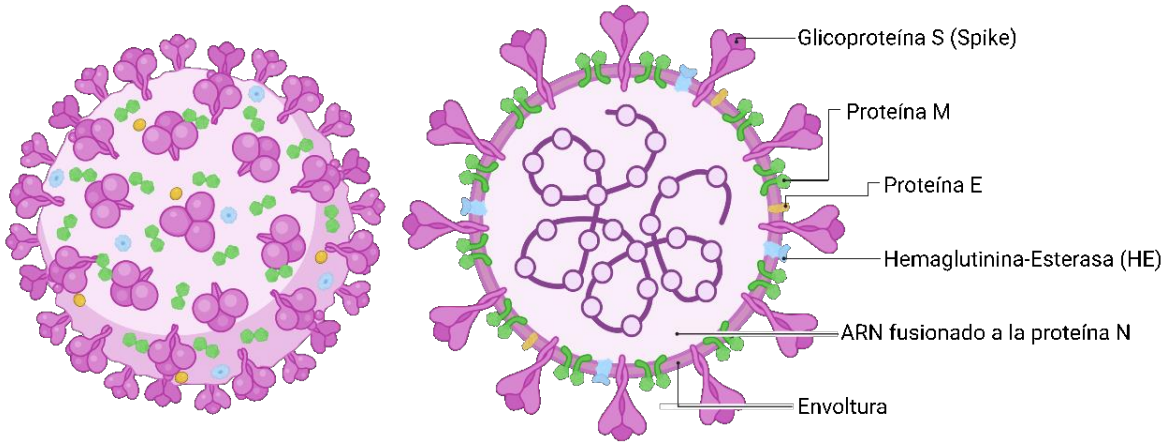

Figura 1. Estructura de los coronavirus. Creada en BioRender, https://www.biorender.com/ [10, 11].

Tabla 1. Coronavirus que infectan al humano [13, 16].

Orden	Familia	Subfamilia	Género	Subgénero	Virus que infectan a humanos	Cuadro clínico
Nidovirales	Coronaviridae	Orthocoronavirinae	*Alphacoronavirus*		HCoV-229E, HCoVNL63	Trastorno respiratorio agudo, similar a la gripe.
			Betacoronavirus	*Embecovirus*	HCoV-OC43 y HCoV-HKU1	
				Sarbecovirus	SARS-CoV SARS-CoV-2	Neumonía.
				Merbecovirus	MERS-CoV	
				Nobecovirus		
				Hibecovirus		
			Gammacoronavirus			
			Deltacoronavirus			

la proteína de membrana (M). la de la nucleocápside (N), la hemaglutinina esterasa (HE) y 16 proteínas no estructurales que participan en la transcripción y replicación viral [14]. La glicoproteína S, que reconoce y se une con la proteína ACE2, está compuesta por 1273 aminoácidos; es una proteína trimérica que consta de dos subunidades, S1 y S2, y un dominio transmembrana [15]. Por su parte, ACE2 es una proteína presente en las células humanas y la interacción proteína S-ACE2 determina la entrada del SARS-CoV2 a las células del epitelio respiratorio y de otros tejidos [16]. ACE2 se encuentra en pulmón, corazón, endotelio vascular, hígado, intestino, riñones y testículo; esto explica las diversas manifestaciones clínicas [17].

Epidemiología de la infección por el virus SARS-CoV-2

La enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2, que en 2019 se denominó enfermedad por coronavirus (COVID-19), sigue siendo un problema de salud pública a nivel mundial. Hasta el 12 de enero del 2022, se habían confirmado en el mundo 315,390.402 casos de COVID-19, aproximadamente 5,510,327 defunciones debidas a esa enfermedad y se habían aplicado 9,519,485,774 de dosis de vacunas a nivel global. Estas cifras cambian constantemente y se pueden monitorear en tiempo real en el sitio web de la Universidad Johns Hopkins. A nivel mundial, el país con mayor número de casos confirmados de COVID-19 es, Estados Unidos con 62,727,044 casos, seguido de la India (36,070,510 casos), Brasil (22,636,359 casos), Rusia (10,520,898 casos) y Turquía (10,119,884 casos). En México, desde el primer caso identificado, el 27 de febrero de 2020 hasta el 11 de julio de 2022, se registraron 6 millones 152 mil 924 casos confirmados y 325 mil 928 muertes relacionadas con COVID-19. La Ciudad de México fue la más afectada, con un total de 1,052,544 casos confirmados y 40,394 defunciones, seguida del Estado de México (396,600 casos y 44,911 defunciones) y

CC BY NC SA

Guanajuato (213,309 casos y 13,510 defunciones). En el estado de Guerrero, se reportaron 79,157 casos y 6,335 defunciones [18, 20, 21].

En diversos estudios, se describe que la mayoría de los casos de muerte por COVID-19 fueron hombres mayores de 50 años con enfermedades crónicas no transmisibles como hipertensión arterial, diabetes y enfermedades coronarias, por otro lado, las mujeres son menos afectadas debido a que son menos susceptibles a infecciones virales, lo cual se podría atribuir a la protección del cromosoma X y las hormonas sexuales, que desempeñan un papel importante en la inmunidad innata y adaptativa [20, 22, 23, 24].

Se ha confirmado que comorbilidades como diabetes, hipertensión arterial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, enfermedad coronaria y el envejecimiento del sistema inmune, así como la heterogénea respuesta inmunológica de cada individuo, predisponen a intensificar la gravedad en los enfermos de la COVID-19 [19, 23, 24].

Fisiopatología de COVID-19

El virus SARS-CoV-2 se transmite, principalmente, por la inhalación de gotitas expulsadas por la persona infectada al hablar, toser o estornudar. El virus también se transmite por medio de aerosoles, se recomienda no tocarse los ojos, la nariz o la boca con las manos, en especial cuando se han tocado superficies potencialmente contaminadas con el virus [1]. La infección puede transmitirse por portadores asintomáticos, pre-sintomáticos y sintomáticos. El tiempo promedio de la exposición hasta la aparición de los síntomas es de 5 días [17].

El SARS-CoV-2 se une a ACE2, presente en las células epiteliales nasales, bronquiales, alveolares (neumocitos tipo 2) y células endoteliales, a través de la proteína S. A continuación, diversas proteasas de la célula huésped escinden a la proteína S y promueven la captación viral, entre ellas la furina, la serina proteasa transmembrana de tipo 2 (TMPRSS2), la catepsina L y la elastasa de neutrófilos. TMPRSS2 y ACE2 se coexpresan en las células epiteliales nasales, los pulmones y las ramas bronquiales, lo que explica parcialmente el tropismo tisular del SARS-CoV-2. La furina se encuentra predominantemente en pulmón, hígado e intestino delgado. El ingreso de SARS-CoV-2 a la célula inicia con la unión de la proteína S de los viriones al receptor ACE2, presente en la superficie celular. La escisión de la proteína S por furina favorece el reconocimiento de Spike por TMPRSS2 que, al cortar, deja al descubierto el péptido de fusión (FP) de la proteína S. A continuación, la proteína S se une a la membrana celular o a la membrana endosomal promoviendo la fusión membranal. La entrada de SARS-CoV-2 a la célula puede darse mediante la formación de endosomas que contienen al virus o a través de la fusión de la envoltura viral con la membrana de la célula y permitiendo que el virus libere su RNA al citoplasma celular [14, 18, 21]. En la célula, el RNA viral se dirige a los ribosomas,

CC BY NC SA

donde se traduce para generar las proteínas virales, entre ellas, las que conforman el complejo de replicación del genoma del virus y las proteínas estructurales. El complejo de replicación sintetiza múltiples cadenas de RNA viral de sentido positivo que, al traducirse, completan el proteoma viral. Proteínas y RNA+ virales se ensamblan en el compartimento intermedio del retículo endoplásmico-aparato de Golgi, para formar nuevos viriones que después serán liberados [17, 25, 26]. La cantidad de virus que se liberan a la circulación procedentes de las células infectadas determina carga viral. Algunos autores encontraron que hay una relación dosis dependientes entre la carga viral y la gravedad de la enfermedad [11].

La replicación y la transmisión del virus a células adyacentes, generan señales que son detectadas por macrófagos alveolares, mastocitos, células dendríticas (CD) y linfocitos natural killer (NK), que secretan citocinas pro-inflamatorias como IL-1β, IL-6, factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) e IL-8. IL-8 es una quimiocina que atrae leucocitos PMN favoreciendo su reclutamiento al sitio de inflamación, por su parte, IL-1 y TNF-α inducen cambios en el citoesqueleto y retracción de las células endoteliales, de esta manera el sistema inmune es capaz de controlar adecuadamente la infección por el SARS-CoV-2 en un 81% de los pacientes, favoreciendo una forma asintomática o con sintomatología moderada de COVID-19 [14]. Otro mecanismo inmunológico es la activación de mastocitos encargados de liberar histamina que se une a los receptores H1 de las células del musculo liso bronquial estimulando su contracción, lo que contribuye a la insuficiencia respiratoria durante la infección viral [14]. Las primeras células que se extravasan de la circulación a los epitelios bronquial y alveolar son los neutrófilos y los monocitos, estos últimos se diferenciarán en macrófagos alveolares repoblando el tejido respiratorio [27, 28, 29]. Las células dendríticas, presentadoras de antígeno profesionales (APC) endocitan al virus, maduran y migran a los órganos linfoides secundarios (OLS) más cercanos, donde activarán a linfocitos T colaboradores (Th) y citotóxicos (Tc) específicos para reconocer y eliminar a las células que han sido infectadas con el virus SARS-CoV-2. Simultáneamente, en los OLS, las células T cooperadoras foliculares (Tfh) cooperarán con los linfocitos B, previamente activados por el virus, para que produzcan cambio de isotipo e hipermutación somática y sinteticen anticuerpos con mayor especificidad frente al virus [14].

Sintomatología de COVID-19

La definición de caso de COVID-19 mediante la sintomatología, fue sumamente confusa al inicio debido a que los síntomas iniciales eran sistémicos, más que respiratorios, y se parecían más a los que caracterizan el dengue clásico, la fiebre tifoidea y hasta a fiebre reumática. Los síntomas respiratorios iniciales más comunes fueron tos seca, dificultad para respirar y fatiga en pacientes con fiebre, que hicieron pensar en neumonía. Posteriormente se agregaron síntomas como dolor muscular y articular, dolor

CC BY NC SA

de cabeza, mareos, síntomas gastrointestinales, pérdida del olfato (anosmia) y pérdida del sentido del gusto (ageusia) [18, 20]. Los 2 últimos se convirtieron en los síntomas característicos de COVID-19 y desde ese momento fueron los síntomas más útiles en la confirmación clínica de la enfermad. La forma asintomática y las presentaciones leves son más comunes en niños, adolescentes y adultos jóvenes, en tanto que las formas graves se observan más en los mayores de 65 años y en personas con condiciones crónicas como diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, e hipertensión, entre otras [26]. En el 75% de los pacientes la infección puede ocasionar enfermedad grave con disnea y neumonía, pero en algunos infectados pueden cursar asintomáticos y aun así transmitir la infección, especialmente niños pequeños (Figura 2) [4, 15].

Du, *et al*., 2020 reportaron que la causa más común de muerte en pacientes graves fue insuficiencia respiratoria (46.91%), choque séptico (19.75%), insuficiencia orgánica múltiple (16.05%) y paro cardiaco (8.64%) [23].

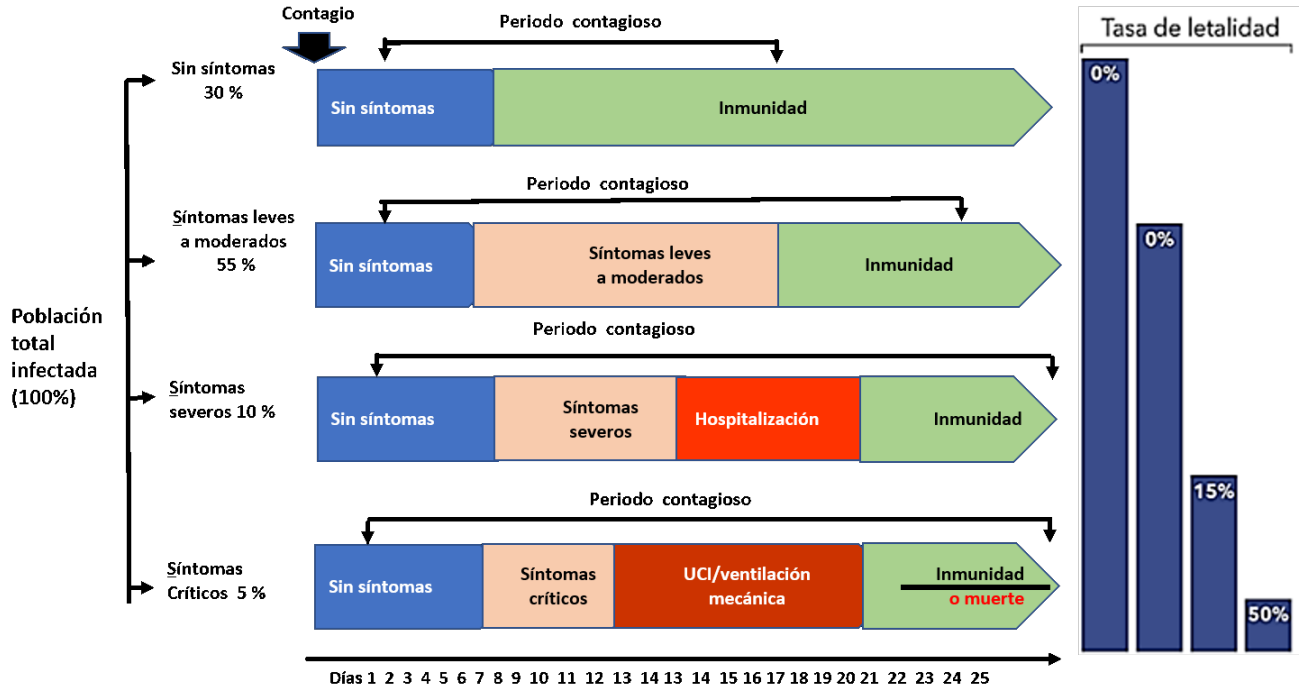

Figura 2. Infección por SARS-CoV-2 y evolución posible de COVD 19. El curso de la infección y la enfermedad difiere entre los individuos. Entre los factores de riesgo que influyen la gravedad de COVID-19 está el fondo genético del paciente, la presencia de enfermedades como EPOC, DM2, hipertensión u obesidad, entre otros. El 100% de los pacientes que superan la enfermedad, desarrollan inmunidad contra el SARS-CoV-2 [27].

CC BY NC SA

Manifestaciones hematológicas en pacientes con COVID-19

La Citometría Hemática (CH) es el examen de laboratorio de mayor utilidad y el más solicitado por el médico, ya que es indispensable para la valoración hematológica diagnóstica de un paciente ambulatorio y hospitalizado. La CH valora los leucocitos, eritrocitos y plaquetas, componentes de la sangre que responden a procesos infecciosos o de origen inmunológico, entre otros [27, 28, 29].

Las alteraciones cuantitativas en leucocitos totales, neutrófilos, linfocitos y plaquetas, durante la infección por SARS-CoV-2 permiten evaluar el estado de la enfermedad en el paciente y su evolución, ya que estas líneas celulares muestran cambios significativos durante el curso de COVID-19 [30, 34, 35].

La relación entre marcadores de respuesta inflamatoria sistémica con el recuento de leucocitos totales en la citometría hemática, el índice neutrófilos/linfocitos (INL) y el índice plaquetas/linfocitos (IPL), son muy útiles en la valoración de diversas enfermedades virales, incluida la COVID-19 [30].

Recuento leucocitario

Los cambios en el conteo de leucocitos totales en los pacientes con COVID-19 parecen relacionarse con la gravedad de la enfermedad. Huang, *et al.,* 2020, encontraron que el 25% de los casos de COVID-19 suelen presentar leucopenia [< 4 × 10⁹/L] y el 30% de pacientes presentan leucocitosis [> 10 × 10⁹/L] y en el 45% los leucocitos totales permanecen dentro del rango normal [4–10 ×10⁹/L]. También encontraron que aquellos pacientes en diferente estado de gravedad presentaban un nivel de leucocitos que podía variar de levemente elevado [11.3 × 10⁹/L] a muy elevado [19 × 10⁹/L]. Entre los pacientes graves, ubicados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) se puede encontrar neutrofilia [10.6 × 10⁹/L] y linfocitopenia [<1.0 × 10⁹/L] [31]. Wang, *et al.,* 2020, encontraron que en pacientes con sintomatología grave por COVID-19 existen niveles normales de leucocitos totales [6.6 × 10⁹ /L] y neutrófilos [4.6 × 10⁹/L], pero recuentos menores de linfocitos [0.8 × 10⁹/L] en comparación con los pacientes no graves (leucocitos [4.3 × 10⁹/L]; neutrófilos [2.7 × 10⁹/L]; linfocitos [0.9 × 10⁹/L]). También observaron que los pacientes que no sobrevivieron a la enfermedad, durante su hospitalización presentaban linfocitopenia más grave que los pacientes recuperados [32]. Por otro lado, Qin, *et al.,* 2020 estudiaron 452 pacientes con COVID-19 grave y una media de edad de 58 años. El recuento de leucocitos totales fue alto [5,6x10^9/L], neutrófilos elevados [4,3x10^9/L] y recuento bajo de linfocitos [0,8x10^9/L] [33].

La cuenta de linfocitos levemente disminuida a menudo se asocia con una enfermedad más leve, y a medida que el recuento medio de leucocitos cae dentro del rango normal, se observa un inicio más rápido de la recuperación espontánea. En 51 pacientes con COVID-19, de un centro de salud de la India, se encontró un recuento medio normal de leucocitos [5.7 × 10⁹/L] con una media de linfocitos del 40.6%.

CC BY NC SA

Todos los pacientes requirieron sólo tratamiento sintomático [36].

En otros estudios, en pacientes hospitalizados, se encontró que al momento de su ingreso presentaron leucocitos totales más altos que el valor de referencia, neutrófilos por encima del valor normal y linfocitos por debajo del rango normal. El 31% de los pacientes fueron dados de alta y el 11% de los pacientes fallecieron por falla multiorgánica [20, 23].

Recuento de plaquetas

El recuento de plaquetas debe considerarse en el diagnóstico y el establecimiento del pronóstico de la COVID-19. La trombocitopenia fue un parámetro frecuente en los pacientes que no sobrevivieron, por lo que puede servir como indicador clínico de las complicaciones de la enfermedad durante la hospitalización. Dos de los estudios analizados no encontraron trombocitopenia entre los pacientes con enfermedad grave [217×10⁹/L] y quienes presentaron sintomatología leve [100 – 150 × 10⁹ /L] [31, 32, 37]. Sin embargo, Guan, *et al*., 2020, encontraron disminución plaquetaria en el 57.5% de los pacientes con sintomatología severa, con una media de 13.7 × 10⁹/L [38]. Lippi, *et al*., 2020, sugieren que un recuento bajo de plaquetas se asocia con un mayor riesgo de enfermedad grave y mortalidad en pacientes con COVID-19 [39], propuesta que coincide con lo reportado por Liao, *et al*., 2020, quienes en un estudio de cohorte encontraron que la muerte de los pacientes se asoció a trombocitopenia y que el recuento de plaquetas disminuyó a < 100 x 10^9/L, en pacientes graves [40].

La trombocitopenia podría explicarse por la presencia de anticuerpos anti-plaquetas, inducidos por el SARS-CoV-2, que promueven la destrucción de plaquetas mediada por el sistema inmune. Los anticuerpos y complejos inmunes depositados en la superficie de las plaquetas las predisponen a destrucción por el sistema reticuloendotelial. No obstante, el mecanismo exacto por el cual ocurre la trombocitopenia sigue siendo desconocido [41].

Índice Neutrófilo / Linfocito

El índice neutrófilo/linfocito (INL) es el cociente de dividir el número absoluto de neutrófilos entre el número absoluto de linfocitos, y se puede calcular a partir de los datos de la citometría hemática [42]. El INL es un biomarcador de alto valor en la evaluación de la gravedad de las infecciones bacterianas y en el pronóstico de los pacientes con neumonía y cáncer [43], además, es un marcador de disfunción endotelial y un importante predictor de mortalidad por enfermedad cardiovascular [30]. Actualmente, el INL se usa como predictor de enfermedad grave en enfermos de COVID-19 que cursan las primeras etapas.

Basbus, *et al*., 2020, encontraron un INL ≥ 3 en el 81% pacientes con COVID-19 grave y en el 33% de los infectados con enfermedad leve. Liu, *et al*., 2020, reportaron que los pacientes menores de 50 años, con un INL < 3.1 tienen un riesgo moderado de desarrollar una enfermedad

CC BY NC SA

crítica [44] y que los pacientes mayores de 50 años con un INL ≥ 3.1 tienen un riesgo alto de desarrollar enfermedad crítica con alta probabilidad de que ingresen a la UCI [44].

Por otro lado, Yang, *et al*., 2020, describen que pacientes con enfermedad leve, edad ≥ 49.5 años e INL ≥ 3.3 desarrollarán enfermedad grave en 6.3 días [45].

Índice Plaquetas/Linfocitos

El índice plaquetas-linfocitos (IPL) es el cociente de dividir el número de plaquetas entre el número de linfocitos. Se utiliza como un biomarcador inflamatorio en diversas patologías como cardiopatías, apendicitis, preclamsia, cáncer colorectal y en estados protrombóticos [46]. El IPL puede reflejar el grado de liberación de citocinas, lo que proporciona un indicador útil de la evolución clínica de los pacientes con COVID-19 [30]. El IPL se calcula dividiendo el recuento de plaquetas sobre el recuento de linfocitos [47].

La alteración del IPL también puede relacionarse con un estado protrombótico ya que desempeña un papel crucial en la respuesta inflamatoria con reclutamiento de neutrófilos y otras células inflamatorias en el sitio de la lesión [48]. Qu, *et al*., 2020, encontraron que el pico promedio de plaquetas en pacientes graves de COVID-19 fue de 392 $x10^9$/L, y fue significativamente más alto que el de los pacientes no graves (301 $x10^9$/L). En los pacientes graves, el IPL fue significativamente mayor, 626, que el IPL de los pacientes no graves, 262 ($p < 0.05$). Además, los autores encontraron que el IPL se relacionó con los días de hospitalización [48]. Yang, *et al*., 2020, también encontraron una diferencia significativa entre el IPL de los pacientes graves con respecto al IPL de los enfermos no graves. En los casos graves de COVID-19 el IPL fue más alto que en los pacientes no graves [45].

El IPL también se ha utilizado como indicador inflamatorio para el diagnóstico clínico de neumonía ya que un valor elevado de IPL está relacionado con la gravedad y días de hospitalización de pacientes con neumonía. El IPL refleja el nivel de inflamación sistémica y está estrechamente relacionado con la presencia de tumores, diabetes, enfermedad coronaria y enfermedades del tejido conectivo. El incremento en el IPL se relaciona con el tamaño del tumor, infiltración de nódulos linfáticos, metástasis a distancia. El IPL puede ser usado como potencial indicador inflamatorio útil para el diagnóstico clínico de neumonía adquirida en la comunidad. De acuerdo con Qu, *et al*., 2020, el número de plaquetas y sus cambios dinámicos durante el tratamiento de COVID-19 puede ser útil para establecer la gravedad y el pronóstico de la enfermedad. El número de plaquetas marcadamente incrementado se relaciona con hospitalización prolongada y puede ser indicativo de tormenta de citocinas. El IPL significativamente incrementado ($p<0.05$) se relaciona con una mayor probabilidad de enfermedad grave, una estadía hospitalaria más prolongada y con el grado de tormenta de tormenta de citocinas. Esta relación podría proporcionar un nuevo indicador de

CC BY NC SA

seguimiento en pacientes con neumonía durante COVID-19 [48].

Índice Monocito / Linfocito

El Índice Monocito/ Linfocito (IML) se calcula dividiendo el número de monocitos sobre el número de linfocitos. Es un marcador relevante no invasivo que valora el proceso inflamatorio pulmonar durante COVID-19 [49, 50] y es de gran utilidad debido al papel de los monocitos durante el proceso inflamatorio inicial asociado a COVID-19 ya que puede predecir el riesgo asociado a la mortalidad [51].

Ramos-Peñafiel, *et al*., 2020, realizaron un estudio en el Hospital General de Cuautitlán, en 125 pacientes con diagnóstico confirmado de infección por SARS-CoV-2. La media del IML fue de 0.442 (con intervalo de 0 a 2.0) y no se observó diferencia en la media del IML al estratificarlo por presencia de comorbilidades (p=0.102, IC95% - 0.203 – 0.221). En los pacientes que fallecieron la media de IML fue de 13.9, valor que se empleó como punto de corte para establecer el riesgo de ventilación mecánica, muerte y otras variables clínicas [51].

Gutierrez-Perez, *et al*., 2022, en un estudio retrospectivo realizado en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) en 807 pacientes hospitalizados con diagnóstico confirmado de COVID-19 encontraron que el INL, muestra un alto valor predictivo para una presión periférica de oxígeno ≤ 100, y que los índices INL e IML se asociaron con el fallecimiento por COVID-19, independientemente del género, y que los índices IPL, INL e IML, se asociaron con una baja supervivencia durante la estancia hospitalaria [52].

CONCLUSIÓN

Actualmente, la Citometría Hemática es el examen de laboratorio clínico más solicitado por su elevada utilidad en la evaluación del estado de salud de los pacientes, así como en el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de una gran variedad de enfermedades hematológicas, infecciosas, principalmente virales y bacterianas, así como de enfermedades crónico-degenerativas. Aun así, la citometría hemática todavía permanece subutilizada debido a que no se ha implementado el uso los índices leucocitarios de manera constante en la práctica clínica, como se utilizan otros parámetros como la formula blanca, que tiene como base el conteo y diferenciación de leucocitos, sobre todo, en el diagnóstico y seguimiento de las leucemias linfoblásticas y mieloblásticas, en las cuales no se ha explorado la utilidad de los índices INL y IML. En la fórmula roja, que se basa en la cuantificación de hemoglobina y en el conteo y características de los eritrocitos para el diagnóstico y seguimiento de las anemias, tampoco se han utilizado los índices eritrocitarios y su relación con el conteo de plaquetas y con los tiempos de coagulación, tiempo de Protrombina (TP) y tiempo parcial de Tromboplastina (TPT) para el estudio y seguimiento de coagulopatías, lo cual se convierte en otro campo de interés clínico. Las alteraciones en los recuentos leucocitarios y

CC BY NC SA

plaquetarios, como leucocitosis, neutrofilia, linfocitopenia y trombocitopenia, así como los índices INL, IPL y IML son parámetros útiles para evaluar el riesgo de enfermedad grave y de muerte. Estos índices se relacionan también con la severidad de la COVID-19 y otras infecciones virales, principalmente respiratorias. Estos marcadores hematológicos podrían ser de mucha utilidad como predictores de gravedad de la COVID-19 durante la hospitalización del paciente, así como para decidir si el paciente grave debe ingresar a la unidad de cuidados intensivos (UCI). Además, esta revisión puede contribuir a motivar a los clínicos a utilizar estos índices leucocitarios en su práctica diaria y a los profesionales del laboratorio clínico a incluirlos en el reporte de la citometría hemática.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no no tiene ningún conflicto de intereses.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al QBP Luis Ángel Urieta Benítez por su apoyo en la elaboración de la figura 1.

REFERENCIAS

[1]. Gil R, Bitar P, Deza C, Dreyse J, Florenzano M, Ibarra C. Cuadro clínico del COVID-19 REV. MED. CLIN. CONDES - 2021; 32(1) 20-29. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864020300912

[2]. Ena J, Wenzel RP. A novel coronavirus emerges. Rev Clínica Esp 2020; 220(2):115-116. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7130265/

[3]. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). Indian J Pediatr. 2020;87(4):281–286. Disponible en: https://link.springer.com/article/10.1007/s12098-020-03263-6

[4]. Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. Tropical Medicine & International Health 2020;25(3):278-280. Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tmi.13383

[5]. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences 2020; 57(6):389-399. Disponible en: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10408363.2020.1770685?casa_token=-rxkWM39KXUAAAAA:QU8m55rIJSh8BTdtKSBI4BvRmsR7amvqROJyIYMOgukepsEU2g5x7wIOc30nOJJeiwG_t_htWKkXFFg

[6]. Li Q, Ding X, Xia G, Geng Z, Chen F, Wang L, Wang Z. A simple laboratory parameter facilitates early identification of COVID-19 patients. Med Rxiv 2020. Disponible en: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.13.20022830v1

[7]. Escobar-Munguía I. Comentario al artículo: "Índice neutrófilo/linfocito como biomarcador sérico asociado con neumonía adquirida en

CC BY NC SA

comunidad". Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2021; 59(3): 181. Disponible en: https://www.redalyc.org/journal/4577/457768119002/457768119002.pdf

[8]. Aguilar M, González CA. Índice neutrófilos/linfocitos: un predictor de mortalidad en paciente con infección por SARS-CoV-2 Med Crit 2021; 35(3): 130-135. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S2448-89092021000300130&script=sci_arttext

[9]. Vargas C, Acosta R, Bernilla A. El nuevo Coronavirus y la pandemia del Covid-19. Rev Med Hered 2020; 31: 125-131. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1018-130X2020000200125&script=sci_arttext

[10]. Forero-Argüello H, Hernández-Martínez A, Lobo-Moncada D, García-Bohórquez D, Fajardo-Rivera J. Caracterización y fisiopatología del Sars-Cov-2, Revisión de la literatura actual. MÉD.UIS.2021;34(2): 61-75. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0121-03192021000200061&script=sci_arttext

[11]. American Veterinary Medical Association. Dsiponible en: https://www.avma.org/search?search=Coronavirus+Taxonomy (accessed on october 4, 2021).

[12]. Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG. Clinical Virology, 4th ed. ASM Press: Washington DC 2017. Disponible en: https://academic.oup.com/cid/article/50/12/1692/306262

[13]. Chan JFW, To KKW, Tse H, Jin DY, Yuen KY. Interspecies transmission and emergence of novel viruses: lessons from bats and birds. Trends Microbiol 2013; 21(10): 544–555. Disponible en: https://www.cell.com/trends/microbiology/fulltext/S0966-842X(13)00089-9?bid=YN9795F%3AOVLQ4

[14]. Scialo F, Daniele A, Amato F, Pastore L, Matera MG, Cazzola M, *et al*. ACE2: The Major Cell Entry Receptor for SARS-CoV-2. Lung. 2020;198(6):867-877. Disponible en: https://link.springer.com/article/10.1007/s00408-020-00408-4

[15]. Jiménez-Morales S, Pérez-Amado CJ, Montúfar-Robles I, Fragoso JM, Aranda-Uribe IS, Ramos-Puga DA. Importancia del genoma y de la proteína espiga del SARS-CoV-2 en la inmunopatogénesis de la COVID-19 y en la eficacia de las vacunas. Cir Cir. 2023;91(2):268-276. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S2444-054X2023000200268&script=sci_arttext

[16]. Pal M, Berhanu G, Desalegn C, Kandi V. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2): An Update. Cureus 2020; 12(3): 7423. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7182166/

[17]. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) A Review. JAMA 2020; 324(8): 782–793. Disponible en: https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2768391

CC BY NC SA

[18]. Morales Fernández JA, Wong Chew RM. Generalidades, aspectos clínicos y de prevención sobre COVID-19: México y Latinoamérica. Univ. Med. 2021;62(3). Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S2011-08392021000300011&script=sci_arttext

[19]. Monserrat-Sanz J, Gómez-Lahoz AM, Oliva-Martín R. Papel del sistema inmune en la infección por el SARS-CoV-2: inmunopatología de la COVID-19. Medicine 2021; 13(33): 1917-1931. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030454122100130X

[20]. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, *et al*. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. The Lancet 2020; 395: 507-513. Disponible en: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30211-7/fulltext?from=Qikan_Academic_Index

[21]. World Health Organization (WHO). Mexico: WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data. (2022). Disponible en: https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?n=c (accessed July 10, 2022).

[22]. Sridhar S, Nicholls J. Pathophysiology of infection with SARS-CoV-2-What is known and what remains a mystery. Respirology. 2021 Jul;26(7):652-665. Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/resp.14091

[23]. Du Y, Tu L, Zhu P, Mu M, Wang R, Yang P, *et al*. Clinical features of 85 fatal cases of COVID-19 from Wuhan. A retrospective observational study. Am J Respir Crit Care Med 2020; 201(11): 1372-1379. Disponible en: https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.202003-0543OC

[24]. Chen R, Sang L, Jiang M, Yang Z, Jia N, Fu W, *et al*. Longitudinal hematologic and immunologic variations associated with the progression of COVID-19 patients in China. J Allergy Clin Immunol 2020; 146(1): 89-100. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674920306382

[25]. Alvarado-Amador I, Bandera-Anzaldo J, Carreto-Binaghi LE, Pavón-Romero GF, Alejandre-García A. Etiología y fisiopatología del SARS-CoV-2. Rev Latin Infect Pediatr 2020; 33(s1): s5-s9. Disponible en: https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=96667

[26]. Marik P, Iglesias J, Varon J, Kory P. A scoping review of the pathophysiology of COVID-19. Int J Immunopathol Pharmacol 2021; 35: 1-16. https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/20587384211048026

[27]. Díaz-Castrillón FJ, Toro-Montoya AI. SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. Medicina & Laboratorio 2020;24:183-205. Disponible en: https://doi.org/10.36384/01232576.268

[28]. Hurtado-Monroy R, Mellado-Ortiz Y, Flores-Rico G, Vargas-Viveros P. Semiología

CC BY NC SA

de la citometría hemática. Rev Fac Med UNAM 2010; 53: 36–43. Disponible en: Semiologia-de-citometria-libre.pdf (d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net)

[29]. Oliveira-Toledo SL, Sousa-Nogueira L, Gracas-Carvalho M, Alves-Rios DR, Barros-Pinheiro M. COVID19: Review and hematologic impact. Clin Chim Acta 2020; 510: 170-176. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32659224/

[30]. López-Escobar A, Madurga R, Castellano JM, Ruíz-De Aguiar S, Velázquez S, Bucar M, *et al*. Hemogram as marker of in hospital mortality in COVID-19. J Investig Med 2021; 69(5): 962-969. Disponible en: https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1136/jim-2021-001810

[31]. 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; 395(10223): 497–506. Disponible en: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30183-5/fulltext?ref=https://codemonkey.link

[32]. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, *et al*. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus– Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020;323,106. Disponible en: https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2761044

[33]. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y. *et al*. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. Clin Infect Dis 2020 ;71(15): 762-768. Disponible en: https://academic.oup.com/cid/article/71/15/762/5803306

[34]. Chang D, Lin M, Wei L, Xie L, Zhu G, De la Cruz CS, *et al*. Epidemiologic and Clinical Characteristics of Novel Coronavirus Infections Involving 13 Patients Outside Wuhan, China. JAMA 2020; 323(11): 1092-1093. Disponible en: https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2761043

[35]. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, *et al*. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. Allergy 2020; 75(7): 1730–1741. Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/all.14238

[36]. Ish P, Malhotra N, Agrawal S, Gupta N. Relative lymphocytosis in COVID-19 a ray of hope. Adv Respir Med 2020; 88(3): 287–288. Disponible en: https://www.proquest.com/openview/19193487d670a6c003854cab4cef5c2e/1?pq-origsite=gscholar&cbl=4902605

[37]. Fan E, Chong VCL, Chan SSW, Lim GH, Lim KGE, Tan GB, *et al*. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. Am J Hematol 2020; 95(6): E131–E134. Disponible en: https://europepmc.org/article/med/32129508

[38]. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, *et al*. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med 2020;

CC BY NC SA

382(18): 1708–1720. Disponible en: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/neJMoa2002032

[39]. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. Clin Chim Acta 2020; 506: 145–148. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009898120301248?casa_token=2yCBe854-DkAAAAA:qjrG_w1GcN19PjoluXuNDspKA_CMVBQWP46bGEdhQj7b-u4UVml2ykEK9jZqaRJUobxvdWrUPCyF

[40]. Liao D, Zhou F, Luo L, Xu M, Wang H, Xia J, *et al*. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. Lancet Haematol 2020; 7(9): e671–e678. Disponible en: https://www.thelancet.com/journals/lanhae/article/PIIS2352-3026(20)30217-9/fulltext

[41]. Xu P, Zhou Q, Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. Ann Hematol 2020; 99(6): 1205–1208. Disponible en: https://link.springer.com/article/10.1007/s00277-020-04019-0

[42]. Basbus L, Lapidus MI, Martingano I, Puga MC. Pollán J. Índice neutrófilo-linfocito como factor pronóstico de COVID-19. Medicina (B. Aires) 2020; 80(3): 31-36. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S0025-76802020000500005&script=sci_abstract&tlng=en

[43]. Tiwari N, Nath D, Madan J, Singh S, Bajpai P, Madan U. The neutrophil lymphocyte ratio (NLR), platelet lymphocyte ratio (PLR) and routine hematological parameters of COVID-19 Patient: A perspective of the Indian scenario from a frontline pilot study of 32 COVID-19 cases in a tertiary care institute of north India. medRxiv 2020. Disponible en: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.29.20102913v1

[44]. 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(1): 206. Disponible en: https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-020-02374-0

[45]. Yang AP, Liu J, Tao W, Li H. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. Int Immunopharmacol 2020; 84: 106504. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S156757692030494X

[46]. Zavala-García A, Navarro-Torres-Arpi P, Padilla-Amigo C, Lara-Barragán-Bernal IA. Utilidad diagnóstica del biomarcador relación plaquetas-linfocitos en rotura prematura de membranas de término y pretérmino. Perinatol Reprod Hum 2018; 32(4): 151-154. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0187533718301249

[47]. Eslamijouybari M, Heydari K, Maleki I, Moosazadeh M, Hedayatizadeh-Omran, Vahedi L. *et al*. Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios in COVID-19 Patients

CC BY NC SA

and Control Group and Relationship with Disease Prognosis. Caspian J Intern Med 2020; 11(1): 531–535. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7780872/

[48]. Qu R, Ling Y, Zhang YH, Wei LY, Chen X, Li XM, *et al*. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. J Med Virol 2020; 92(9): 1533-1541. Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.25767

[49]. Gao K, Zhu W, Liu W, Ma D, Li H, Yu W, *et al*. Diagnostic value of the blood monocyte-lymphocyte ratio in knee osteoarthritis. J Int Med Res 2019; 47(9): 4413–4421. Disponible en: https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0300060519860686

[50] Kadiyoran C, Zengin O, Cizmecioglu HA, Tufan A, Kucuksahin O, Cure MC, *et al*. Monocyte to Lymphocyte Ratio, Neutrophil to Lymphocyte Ratio, and Red Cell Distribution Width are the Associates with Gouty Arthritis. Acta Medica 2019; 62(3): 99-104. Disponible en: https://karolinum.cz/casopis/acta-medica/rocnik-62/cislo-3/clanek-7303

[51]. Ramos-Peñafiel CO, Santos-González B, Flores-López EN, Galván-Flores F, Hernández-Vázquez L, Santoyo-Sánchez A, *et al*. Utilidad de los índices neutrófilo/linfocito, monocito/linfocito y linfocito/plaqueta para el pronóstico de complicaciones asociadas a COVID-19. Gac. Méd. Méx. 2020;156(5): 413-419. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132020000500413

[52]. Gutiérrez-Pérez IA, Buendía-Roldán I, Pérez-Rubio G, Chávez-Galán L, Hernández-Zenteno RD, Aguilar-Duran H, *et al*. Outcome predictors in COVID-19: An analysis of emergent systemic inflammation indices in Mexican population. Front Med 2022; 9: 1-11. https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2022.1000147/full

CC BY NC SA