

## Artículo Original

### Virología

Kasmera 51:e5137774 2023

ISSN 0075-5222 E-ISSN 2477-9628

[doi:https://doi.org/10.56903/kasmera.5137774](https://doi.org/10.56903/kasmera.5137774)



# Linfopenia como predictor de severidad en pacientes con infección por SARS-CoV-2

*Lymphopenia as a predictor of severity in patients with SARS-CoV-2 infection*

Zavala-Yamarte Alejandra Yolimar <sup>1</sup>, Donoso-Martel Nallath Cecilia <sup>1</sup>, Franco-Yamarte Alexandra Betzabeth <sup>2</sup>, Contreras Mike <sup>3</sup>, Carrero Yenddy <sup>4</sup>, Villaparedes-Moreno Yohana Francis <sup>5</sup>, Balza Novoa, Rolfi Rafael <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Servicio de Hematología. Mérida-Mérida, Venezuela. <sup>2</sup>Centro Clínico Docente La Trinidad. Caracas-Distrito Federal, Venezuela. <sup>3</sup>Universidade Federal de Goiás. Campus Colemar Natal e Silva. Goiânia-Goiás, Brasil. Instituto de Patología Tropical y Saúde Pública, área de Inmunología. <sup>4</sup>Universidad Técnica de Ambato. Facultad de Ciencias de la Salud. Carrera de Medicina. Ambato-Tungurahua, Ecuador. <sup>5</sup>Hospital Universitario Dr. Victorino Santaella Ruiz. Servicio de Hematología. Los Teques-Miranda, Venezuela

## Resumen

Se ha documentado que la linfopenia es un marcador de gravedad y complicaciones en el paciente COVID-19. El objetivo fue determinar la linfopenia como parámetro de severidad en pacientes con infección por SARS-CoV-2, mediante un estudio observacional, analítico correlacional caso-control, en el cual se revisaron 140 historias clínicas. Se registraron variables sociodemográficas, clínicas de ingreso, de hospitalización, valores del hemograma y biomarcadores séricos. Las asociaciones estadísticas se estimaron mediante las pruebas  $Chi^2$  y  $t$  de student, además de ANOVA, R de Pearson y curvas de las características operativas del receptor (COR), considerando significativos valores de  $p < 0,05$ . El género más frecuente fue el masculino. El grupo etario más afectado fue de 61-75 años. Las formas clínicas más sobresalientes fueron moderada y severa. Hubo diferencias entre las comorbilidades y días de hospitalización. Cuando se analizó la correlación del valor relativo de los linfocitos, no se encontraron fuerzas de asociación con las variables, solo con la forma de presentación clínica ( $r^2: -.290$ ) y el resultado final de la enfermedad, el valor de los linfocitos mostró mejor rendimiento para predicción del desenlace de la enfermedad. Se sugiere utilizar el valor relativo de linfocitos durante el manejo terapéutico paciente COVID-19.

**Palabras claves:** COVID-19, hematología, linfocitos, pronóstico, alta del paciente.

## Abstract

Lymphopenia has been documented as a marker of severity and complications in the COVID-19 patient. The objective was to determine lymphopenia as a severity parameter in patients with SARS-CoV-2 infection, by means of an observational, analytical, correlational case-control study, in which 140 medical records were reviewed. Sociodemographic, admission and hospitalization clinical variables, blood count values and serum biomarkers were recorded. Statistical associations were estimated using  $Chi^2$  and Student's  $t$ -tests, in addition to ANOVA, Pearson's R and receiver operating characteristic (COR) curves, considering significant values of  $p < 0.05$ . The most frequent gender was male. The most affected age group was 61-75 years old. The most prominent clinical forms were moderate and severe. There were differences between comorbidities and days of hospitalization. When the correlation of the relative lymphocyte value was analyzed, no association strengths were found with the variables, only with the form of clinical presentation ( $r^2: -.290$ ) and the outcome of the disease, the lymphocyte value showed better performance for predicting the outcome of the disease. It is suggested to use the relative value of lymphocytes during the therapeutic management of patient COVID-19.

**Keywords:** COVID-19, hematology, lymphocytes, prognosis, patient discharge.

**Recibido:** 28/02/2022

**Aceptado:** 15/10/2022

**Publicado:** 15/01/2023

**Como Citar:** Zavala-Yamarte AY, Donoso-Martel NC, Franco-Yamarte AB, Contreras M, Carrero Y, Villaparedes-Moreno YF, Balza Novoa, RR. Linfopenia como predictor de severidad en pacientes con infección por SARS-CoV-2. Kasmera. 2023;51:e5137774. doi: [10.56903/kasmera.5137774](https://doi.org/10.56903/kasmera.5137774)

**Autor de Correspondencia:** Carrero Yenddy. E-mail: [yenddycarrero@yahoo.es](mailto:yenddycarrero@yahoo.es)

Una lista completa con la información detallada de los autores está disponible al final del artículo.

©2023. Los Autores. **Kasmera**. Publicación del Departamento de Enfermedades Infecciosas y Tropicales de la Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo-Venezuela. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons atribución no comercial (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) que permite el uso no comercial, distribución y reproducción sin restricciones en cualquier medio, siempre y cuando la obra original sea debidamente citada.



## Introducción

Diversos líquidos y componentes del cuerpo humano frecuentemente sufren cambios en la concentración, como ocurre con la sangre cuando están bajo diferentes estímulos estresantes internos o externos. Algunos agentes estresantes ejercen influencia sobre las células hematopoyéticas tales como las etapas posteriores de quimioterapia, radioterapia, infecciones y trasplantes. Estos eventos generan efectos bioquímicos y celulares notables en los pacientes, que suelen estar relacionados con el grado de reconstitución inmunitaria, específicamente de los linfocitos T. La recuperación retardada o defectuosa del conjunto de linfocitos T, que se traduce en linfopenia, tiene consecuencias clínicas importantes, que pueden incluir eventos tales como inmunosupresión prolongada, respuestas deficientes a las vacunas, mayor riesgo de contraer infecciones y neoplasias malignas (1).

Se ha descrito que en algunas infecciones respiratorias de etiología viral; como la influenza, existe tendencia en los comportamientos celulares hematológicos como la linfocitopenia. Algunos estudios que han caracterizado este comportamiento, han establecido a la linfocitopenia como evento dentro del cuadro viral que pudiese ser interpretado como factor de riesgo de sobreinfecciones bacterianas, determinando un peor pronóstico, e inclusive se sugiere su uso como un biomarcador independiente de mortalidad (2).

La aparición de la nueva enfermedad por coronavirus en el año 2019 (COVID-19) provocada por el virus causante del síndrome respiratorio agudo severo 2 (SARS-CoV-2) ha causado una mortalidad sustancial en todo el mundo (6,7 millones) colapsando los sistemas de salud. Esta es una enfermedad que se propaga rápidamente cuando ocurre el contacto de persona a persona y con superficies contaminadas. Se ha identificado que la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) presente en los pulmones humanos es el receptor principal del virus. Esta distribución explica la primoinfección en las vías respiratorias superiores e inferiores. Los síntomas asociados con la COVID-19 varían de asintomáticos a enfermedad grave que conduce a la muerte. El período de incubación puede ir desde 2 días hasta 2 semanas después de la exposición al virus y los síntomas comunes incluyen la tetrada de fiebre elevada, malestar, tos y disnea; sin embargo, debido a la presión selectiva mutacional del virus, se han dilucidado más síntomas órgano específicos. En relación con la carga de morbilidad, el 81% de los pacientes llega a presentarse como asintomáticos o levemente sintomáticos. Por otro lado, cerca del 14% de los pacientes puede avanzar hacia una presentación de enfermedad grave, incluyendo los indicadores comunes de hipoxia y disnea; y aproximadamente el 5% llega con la presentación de enfermedad grave de insuficiencia cardiovascular o respiratoria. Informando de esta manera que el riesgo de mortalidad se ubica en 2,3% (3-5).

Sin embargo, la forma de presentación leve del COVID-19 puede recuperarse poco después de una intervención clínica adecuada. Los pacientes de tipo

moderado, especialmente los ancianos o los que tienen alguna comorbilidad, pueden empeorar y agravarse, lo que se traduce en una alta tasa de mortalidad. Hasta el momento, identificar indicadores eficientes de la gravedad de la enfermedad, la adecuada respuesta terapéutica y el resultado de la enfermedad siguen estudiándose. Es de suponer que la amplia distribución de la ECA2, provoca que la infección puede ocurrir en diferentes tejidos y células. Por ende, es razonable considerar que pueda aparecer cualquier hallazgo anormal en las pruebas de perfil metabólico y/o de función orgánica, en el seguimiento de COVID-19 (6).

Como herramienta que orienta el diagnóstico, el laboratorio clínico proporciona información fundamental a los médicos con respecto al pronóstico, el curso de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. El seguimiento de los pacientes COVID-19 incluyen el hemograma completo, perfil de coagulación y pruebas bioquímicas séricas (incluidos la función renal y hepática, creatinina cinasa, lactato deshidrogenasa y electrolitos) (7). En la infección por el SARS-CoV-2 se ha descrito un efecto notable sobre los parámetros hematológicos. Las alteraciones del hemograma y los datos de laboratorio referentes a la hemostasia/trombosis se han identificado como biomarcadores de gravedad pronosticando el grado de afectación y mortalidad. Entre las alteraciones se pueden señalar la linfopenia, neutrofilia, leucocitosis, trombocitopenia, prolongación del tiempo de protrombina (TP) y tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), y productos de degradación de fibrina y dímero D elevados (8).

Diversos estudios han determinado una correlación con la gravedad de la enfermedad causada por el SARS-CoV-2 y la linfopenia (9), una condición definida por recuentos anormalmente bajos de linfocitos. Especialmente en los ancianos, donde hay una mayor tasa de mortalidad, la linfopenia se presenta con mayor frecuencia, y aún más en los casos graves. Una mayor comprensión de los mecanismos subyacentes que conducen a la linfopenia puede ayudar a comprender mejor la patogénesis de la enfermedad y proporcionar información sobre el manejo de dichos pacientes; especialmente en aquellos pacientes con comorbilidades. Hasta el momento se han planteado 4 teorías que soportan este comportamiento celular: la tormenta de citocinas, el agotamiento celular, el amplio tropismo y la diferenciación celular.

En la infección por el SARS-CoV-2, como consecuencia del efecto citopático del ciclo replicativo viral, se induce la muerte celular programada y las lesiones bioquímicas en las células y tejidos infectados del cuerpo. La infección y replicación viral en las células epiteliales de las vías respiratorias podrían causar altos niveles de piroptosis. Este evento de muerte celular es un probable desencadenante de la posterior respuesta inflamatoria, principalmente mediado por la elevada producción de IL-1 $\beta$ . Además de la participación de los receptores de reconocimiento del patrón (RRP) de patógenos, se produce una ola de inflamación local, que implica un

aumento de la secreción de las citocinas proinflamatorias y quimiocinas tales como IL-6, IFN $\gamma$ , MCP1 e IP-10 en la sangre de los pacientes afectados. Estas citocinas son indicadoras de una respuesta polarizada de los linfocitos T ayudadores 1 (TH1). La secreción de dichas citocinas y quimiocinas atrae a las células inmunitarias, en particular a los monocitos y linfocitos T, pero no a los neutrófilos, de la sangre al sitio de la infección. El reclutamiento pulmonar de las células inmunitarias de la sangre y la infiltración de linfocitos en las vías respiratorias pueden explicar la linfopenia y el aumento de la relación neutrófilos-linfocitos que se observa en alrededor del 80% de los pacientes con infección por SARS-CoV-2 (10).

La incapacidad del organismo para eliminar la infección, junto a las células infectadas, conduce a una activación descontrolada del sistema inmunitario con producción excesiva de citocinas; tal es el caso del impacto supresor del Factor de Necrosis Tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) sobre la hematopoyesis que deriva en la citopenia. Se ha reportado que el aumento de las citocinas proinflamatorias desempeña un papel fundamental en la inducción de linfopenia. Además de la actividad antiviral, el Interferón (IFN  $\alpha/\beta$ ) puede tener expresión antiproliferativa, proapoptótica, de citocinas y receptores de citocinas, lo que provoca la modulación inmunitaria, particularmente TCD8+ específica contra virus. El perfil proinflamatorio proporciona una correlación inversa entre la inducción de granulopoyesis y linfopoyesis en la médula ósea de pacientes con infección por SARS-CoV. El mayor número de monocitos y granulocitos produce cada vez más citocinas inflamatorias y esta retroalimentación positiva perjudicial empeora el estado del paciente. El desafío se agudiza cuando se agotan los pocos linfocitos circulantes (11).

La primera autopsia realizada a un paciente con COVID-19 arrojó acumulación de células mononucleares (probablemente monocitos y linfocitos T) a nivel pulmonar, a la par con niveles bajos de linfocitos T hiperactivos en la sangre periférica. En conjunto con informes de linfopenia y niveles reducidos de linfocitos T periféricos en pacientes, estos hallazgos sugieren que los linfocitos T son atraídos desde la sangre hacia la localización anatómica para controlar la infección viral. En pacientes con COVID-19, el rápido agotamiento de los linfocitos T y la reducción de la diversidad funcional han predicho una enfermedad grave. También se ha encontrado que el virus puede infectar otras células, diferentes a las pulmonares. Específicamente, se ha detectado el virus en los linfocitos T, macrófagos y células dendríticas. La muerte directa de linfocitos, producto del ciclo replicativo viral podría ser una de las formas para contribuir a la linfopenia observada en los pacientes (10).

Los hallazgos clínicos y patológicos en pacientes con COVID-19 indican que la inmunosupresión es un determinante crítico de los resultados. Las infecciones secundarias adquiridas en el hospital ocurren en el 50% de los pacientes que mueren. En esta misma línea argumentativa, se han encontrado cuerpos de inclusión celular, consistentes con la persistencia viral, en pulmones,

riñones y otros órganos. Los estudios de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real o cuantitativa (RCPq) específica ha revelado una alta carga viral en los pulmones de la mayoría de los pacientes, lo que es consistente con una incapacidad para eliminar el patógeno. En conjunto, estos estudios indican que la competencia inmune deteriorada es un mecanismo patogénico importante en COVID-19 (12).

En la forma de presentación grave de la enfermedad, parece que existe una disminución de los linfocitos citotóxicos, células NK, linfocitos T de memoria y los linfocitos B. Un estudio que evaluó las características hematológicas de los pacientes ingresados en el Hospital de Wuhan, China mostró un nivel de linfocitos significativamente más bajo y una mayor proporción de neutrófilos/linfocitos en pacientes con una enfermedad crítica, que en aquellos con una enfermedad grave o moderada. Además, se cree que una proporción elevada de neutrófilos a linfocitos es el resultado de la respuesta inflamatoria grave observada en la sepsis, así como después de la destrucción de linfocitos inducida por el SARS-CoV-2 (13).

Los ensayos y estudios *in vitro* han arrojado que la infección por el SARS-CoV-2 puede interferir con la expansión de los linfocitos T. Se propone que algunos genes implicados están regulados negativamente en la activación de linfocitos T y la función en pacientes graves con COVID-19; estos son los genes MAP2K7 y SOS1. La expresión de la mayoría de estos genes volvió a niveles normales tras la recuperación del paciente. Esto puede ser el resultado del cambio dramático en el medio de las citocinas durante la infección. Se necesitan más estudios para comprender mejor cómo se ven afectadas la proliferación y la actividad de los linfocitos T durante la progresión de la enfermedad (14).

La condición clínica de entrada es muy importante considerarla, ya que el estado de gravedad puede dar indicios sobre este comportamiento. La cuenta de linfocitos y de leucocitos en pacientes con casos graves o críticos contra los casos leves con COVID-19, han demostrado ser sustancialmente diferentes. Un estudio mostró que los pacientes con enfermedad grave tendían a tener cifras de linfocitos más bajas (IC del 95%: -0,50 a -0,22;  $p < 0,05$ ) y cuentas de leucocitos más altas (IC del 95%: 0,62 a 2,02;  $p < 0,05$ ). Otro informe mostró una disminución de los linfocitos en 28/82 (70,7%) pacientes en el grupo no grave y 46/56 (82,1%) en el grupo grave (15).

También se ha observado cierta variabilidad geográfica con respecto a los reportes de linfopenia. Se ha informado sobre una serie de pacientes con COVID-19 en Singapur que tenían un porcentaje mucho menor a lo habitual de pacientes con linfopenia. Lo mismo se encontró en un análisis retrospectivo de pacientes con COVID-19 de la provincia de Zhejiang. Por el contrario, en pacientes de Italia se observó linfopenia presente en casi todos los pacientes. Las razones de estas y otras variaciones y discrepancias no están claras, aunque probablemente sean multifactoriales. Una de las razones

que podría explicar este fenómeno son las aparentes mutaciones genómicas virales (16).

En general, la linfopenia y el aumento de los niveles de ciertas citocinas, como IL-6, se han asociado estrechamente con la gravedad de la enfermedad. Es probable que los linfocitos T desempeñen un papel fundamental en la configuración de la respuesta inmune inicial. Casi siempre se observa una disminución notable en los recuentos de linfocitos T en casos graves. Los pacientes ingresados en la UCI muestran una disminución dramática de los linfocitos T, especialmente la subpoblación TCD8+. Los estudios de otros coronavirus similares sugieren que la respuesta de los linfocitos TH1 y la inmunidad celular es el mecanismo principal de control de la infección (2).

La linfopenia es una característica clave de los pacientes con COVID-19, especialmente en casos graves. Los pacientes con COVID-19 grave tienen más probabilidades de presentar linfopenia en el momento de la admisión, lo que indica un predictor significativo de pacientes graves. Los pacientes también muestran una reducción marcada en el número de linfocitos B linfocitos T CD4 +, linfocitos T CD8 + y células NK. La activación de los linfocitos T se ha investigado en algunos casos con COVID-19. En un estudio con 128 muestras de convalecientes, la respuesta de los linfocitos T CD8+ ocurrió con más frecuencia que la respuesta de los linfocitos T CD4+. Además, los linfocitos T específicos de virus en casos graves presentaban un fenotipo de memoria central y niveles elevados de IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  e IL-2 en comparación con el grupo leve. También, la expresión de OX40 y 4-1BB (CD137), moléculas clave para promover la expansión clonal y la preparación de las respuestas inmunitarias, estaban aumentadas notablemente, en pacientes graves, lo que indica que es probable que los linfocitos T se activen en pacientes con COVID-19 (17).

Con respecto a los exámenes de laboratorio: En la etapa inicial de la enfermedad, se puede demostrar una cifra total de glóbulos blancos normal o disminuido y un valor de linfocitos disminuido. Curiosamente, la linfopenia parece ser un factor pronóstico negativo. Se pueden detectar valores elevados de enzimas hepáticas, lactato deshidrogenasa (LDH), enzimas musculares y proteína C reactiva. A menos que haya una superposición de bacterias, se encuentra un valor de procalcitonina normal (4).

La relación elevada de neutrófilos/linfocitos (RNL) y la relación RNL derivada (cuenta absoluta de neutrófilos entre la cuenta de linfocitos) y la relación plaquetas/linfocitos pueden estar aumentados debido a la tormenta de citocinas. La corrección de estos índices es expresión de una tendencia favorable. También el dímero D se encuentra aumentado. En pacientes críticos, el valor del dímero D aumenta, los linfocitos sanguíneos disminuyen de manera persistente y se encuentran alteraciones de laboratorio del desequilibrio multiorgánico (4).

Según lo antes expuesto y tomando en consideración la importancia de establecer marcadores pronósticos, el objetivo de la investigación fue determinar la linfopenia como parámetro de severidad en los pacientes con infección por SARS-CoV-2.

## Métodos

**Tipo y diseño de la investigación:** se realizó un modelo de estudio observacional, analítico correlacional caso control de corte ambispectivo.

**Población y muestra:** se seleccionaron historias clínicas suministradas por el departamento de registros y estadísticas de salud del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA) de los pacientes que ingresaron con diagnóstico clínico o paraclínico de COVID 19 durante el lapso previo entre marzo del 2020 hasta febrero del 2021. En el aspecto prospectivo se tomaron los datos de las historias clínicas de los pacientes que acudieron al IAHULA hasta el mes de septiembre del 2021. Para la selección de pacientes se tomaron en consideración los siguientes criterios:

### Criterios de inclusión:

- Historias de pacientes con criterios clínicos y paraclínicos subjetivos de COVID-19 de moderado a severo.
- Pacientes de ambos géneros mayores de 18 años.
- Pacientes con pruebas hematológicas en sus historias clínicas.
- Pacientes con prueba rápida o PCR positiva más síntomas pulmonares y extrapulmonares subjetivos de COVID-19.

### Criterios de exclusión:

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes cuya sintomatología fue dudosa de COVID-19 en ausencia de síntomas respiratorios.
- Pacientes que no tuvieran hematologías completas.
- Pruebas de despistaje o confirmatorias negativas.

**Metodología:** se obtuvieron los datos sociodemográficos, paraclínicos y clínicos de los pacientes incluidos en el estudio. Los datos clínicos incluían: tiempo de inicio de los síntomas y tiempo transcurrido hasta la consulta, forma de presentación de la enfermedad según la escala de Rale, días de hospitalización, uso de fármacos terapéuticos, asistencia respiratoria, complicaciones clínicas asociadas y el desenlace clínico favorable definido como alta clínica o clínico fatal definido como muerte. Entre los datos paraclínicos se tomaron los valores cuantitativos de las células sanguíneas (neutrófilos, monocitos, linfocitos, leucocitos y plaquetas; y se estimó el índice neutrófilos/linfocitos) y los biomarcadores de gravedad tales como interleucina 6 (IL-6) el dímero D, ferritina, LDH, procalcitonina y fibrinógeno.

**Recolección de la información:** todos los datos de importancia se consignaron en un instrumento diseñado para tal fin.

**Aspectos bioéticos:** se tomaron en consideración los criterios bioéticos establecidos en la Declaración de Helsinki y la Asociación Médica Mundial (18).

**Análisis estadístico:** los datos obtenidos fueron procesados en el paquete estadístico SPSS versión 22. Los resultados de las variables cualitativas y cuantitativas se presentaron en medidas de frecuencias mediante tablas y gráficos. Las correlaciones estadísticas se hicieron con la prueba R de Pearson y para los cualitativos la prueba de  $\chi^2$ , tomando como valor significativo valores de  $p < 0,05$ . Se determinó la estimación de riesgo (odd ratio - OR) de las variables cuantitativas. Además, se evaluó la efectividad del valor de los linfocitos y otras células sanguíneas en los pacientes hospitalizados con COVID-19 mediante una curva de las características operativas del receptor (COR).

## Resultados

La presente investigación caso-control agrupo los datos clínicos y paraclínicos de 140 pacientes que fueron hospitalizados de acuerdo con las formas de presentación de COVID-19, la muestra estuvo constituida por 70 historias clínicas de pacientes que tuvieron alta médica y 70 historias de pacientes con desenlace fatal por la enfermedad. El promedio de edad fue de  $62,67 \pm 14,4$  años (mín.: 18 años y máx.: 91 años) con un patrón de asimetría positiva, con predominio en ambos sexos el grupo categorizado de 61-75 años de edad o adulto mayor. En cuanto a la distribución por sexo, se encontró predominio del sexo masculino (59,3%). En relación con la procedencia; se encontró un valor casi igualitario entre los pacientes provenientes del medio urbano y/o rural (Tabla 1).

**Tabla 1.** Descriptivos de las variables sociodemográficas de los pacientes COVID-19

N=140 pacientes (70 con alta médica/70 con desenlace fatal o muerte)	
Sexo femenino 40,7% (N=57)	Sexo masculino 59,3% (N=83) *
Edad	
X: 62,67 años, DE: 14,4 años (mínimo: 18 años máximo: 91 años)	
18-40 años: 10,5%	18-40 años: 12%
41-60 años: 29,8%	41-60 años: 26,5%
61-75 años: 40,4%*	61-75 años: 44,6%*
>75 años: 19,3%	>75 años: 16,9%
Procedencia	
Urbana: 43,6%	
Extraurbana o rural: 50%	
Otro estado-foráneo: 6,4%	

\* significancia estadística  $p=0,050$

Inicialmente, la caracterización clínica reveló que ambos grupos se encontraban desiguales en relación con la forma de presentación de la enfermedad (Fisher=1,43  $p=0,236$ ), al igual que las diferencias entre la razón clínica ( $\chi^2$   $p=0,232$ ), aunque fueron frecuentes 2 formas de presentación clínica en cada grupo con tan solo leves diferencias. Estas fueron la forma moderada 31,4% en el grupo de los pacientes con alta médica y 32,1% en el grupo de los pacientes que tuvieron un desenlace fatal. En el caso de los pacientes con forma severa hubo un 12,9% y 16,4%, respectivamente (Figura 1).

La consecuente valoración clínica llevó a evaluar 2 aspectos que influyen proporcionalmente en la gravedad de la enfermedad: saturación de oxígeno u oximetría inicial y los días transcurridos desde la aparición de los síntomas iniciales o los días prodrómicos. Se encontró que en ambos grupos de estudios el promedio de saturación de oxígeno era casi similar (alta médica: 82,54% y desenlace fatal: 80,52%;  $t$   $p=0,325$ ). Lo mismo sucedió con los días prodrómicos; fueron valores promedios casi similares, con la diferencia de 1,3 días (alta médica: 10,12 días y desenlace falta: 11,07 días;  $t$   $p=0,529$ ) (Figura 2).

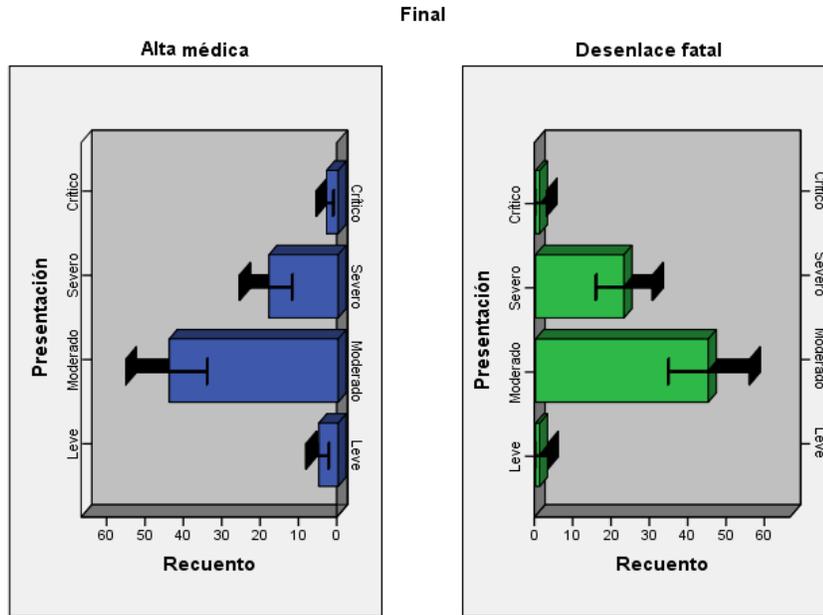
De igual modo, el pronóstico clínico parece estar supeditado a la presencia de enfermedades crónicas. Se evidenció que la presencia de comorbilidades fue mayor en el grupo de pacientes que tuvieron alta médica (37,9%), mientras que los pacientes con desenlace fatal mostraron un porcentaje mayor en la ausencia de comorbilidades (22,1%), con diferencia significativa ( $p=0,013$ ). Así mismo, el análisis de riesgo demostró que la presencia de comorbilidad es determinante para conocer el resultado de la hospitalización, con un valor de 2,47.

Las comorbilidades que destacaron fueron: la hipertensión arterial (HTA) significativamente mayor en el grupo de los pacientes con alta médica (25,7%); la diabetes mellitus (15,7%), al igual que la obesidad (2,9%). A diferencia que en ambos grupos se encontró un porcentaje igualitario de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), con predominio en el grupo de los pacientes con desenlace fatal el asma (3,6%). Otras de las patologías encontradas en una menor proporción fueron el vitíligo, la leucemia, enfermedad renal aguda y crónica, coinfección de VIH/tuberculosis, artritis

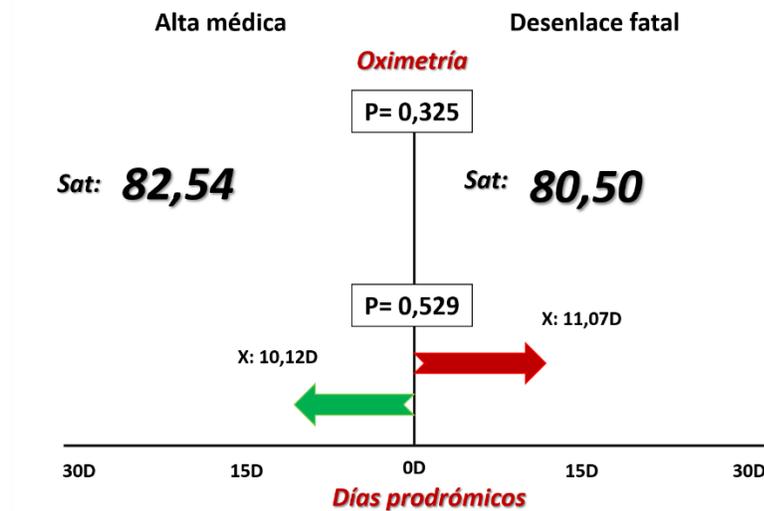
reumatoide, hepatopatía crónica, carcinoma epidermoide, glaucoma e hiperinsulinismo en ambos grupos de estudio.

A pesar de que la distribución de patologías crónicas metabólicas degenerativas fue mayor y significativa en el grupo de pacientes con alta médica; se encontró que

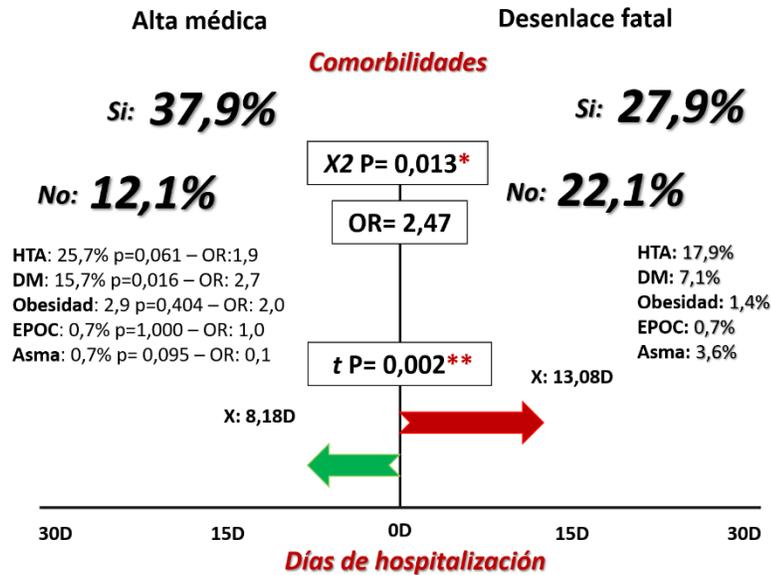
aquellos pacientes con un desenlace fatal tuvieron más días de hospitalización (13,08 D), comparado con aquellos que tuvieron alta médica (8,18 D), valores con diferencia estadísticamente significativos ( $p=0,002$ ) (Figura 3).



**Figura 1.** Distribución de la forma de presentación clínica de la COVID-19 en los grupos de estudio



**Figura 2.** Medias de la saturación de oxígeno y días prodrómicos en los grupos de estudio de los pacientes COVID-19.



**Figura 3.** Frecuencia en la distribución de comorbilidades asociadas y días de hospitalización en los grupos de estudio de los pacientes COVID-19.

En la [Tabla 2](#) se muestra el comportamiento hematológico de los pacientes que fueron atendidos en el aislamiento para pacientes COVID-19. Las significancias estadísticas para el valor de neutrófilos, linfocitos y el índice neutrófilo/linfocitos, muestran evidentes diferencias entre los grupos estudiados. De esta forma, se puede señalar que los pacientes con alta médica tuvieron valores más bajos de leucocitos y neutrófilos y más altas las cifras de las plaquetas y linfocitos con respecto a los que tuvieron un desenlace fatal; mientras que la

proporcionalidad fue diferente en el grupo del desenlace fatal; donde los valores de neutrófilos fueron más altos en el grupo del desenlace fatal, siendo el evento de mayor importancia la linfopenia. A pesar de que ambos grupos mostraron una linfopenia, en el grupo del desenlace fatal fue menor el valor relativo (6,24% Vs 11,43%), con significancia estadística con respecto al grupo de alta médica (p=0,000).

**Tabla 2.** Valores absolutos y frecuencias encontradas en los valores hematológicos de los grupos de pacientes evaluados con COVID-19

Valor	Leucocitos (células/mm <sup>3</sup> )	Plaquetas (células /mm <sup>3</sup> )	Neutrófilos (%)	Linfocitos (%)	INL
Alta médica	11.164,42	280.514,28	81,54	11,43	14,04
Desenlace fatal	14.853,41	247.712,85	87,48	6,24	28,85
Valor de p	0,054	0,081	0,003**	0,000**	0,000**

\*\* : valores altamente significativos mediante prueba t de Student (2 colas).

Se encontró linfopenia en ambos grupos de estudio, sin embargo, fue más baja en el grupo de desenlace fatal; la caracterización hematológica corresponde al valor relativo de los linfocitos con los otros componentes formes hematológicos. La correlación del valor relativo de los linfocitos se encontró con asociaciones negativas o escasas con los otros componentes; esto quiere decir, que a medida que aumenta el otro componente hematológico, disminuye el valor de los linfocitos.

En el grupo de los pacientes con desenlace fatal las correlaciones de los componentes hematológicos con respecto al valor de los linfocitos fueron las siguientes: leucocitos (r<sup>2</sup>: -0,003), plaquetas (r<sup>2</sup>: -0,019), neutrófilos (r<sup>2</sup>: -0,427) e INL (r<sup>2</sup>: -0,609). En cambio, en el grupo de los pacientes con alta médica las correlaciones fueron las siguientes: leucocitos (r<sup>2</sup>: -0,012), plaquetas (r<sup>2</sup>: 0,160), neutrófilos (r<sup>2</sup>: -0,496) e INL (r<sup>2</sup>: -0,624). Básicamente estas correlaciones demuestran que un paciente con COVID-19, independientemente de su resultado final como proceso patológico, con aumento en el número de

leucocitos, que puede atribuirse a la respuesta del sistema inmunitario ante un agente infeccioso.

Al igual que los valores hematológicos, los biomarcadores muestran una elevada sensibilidad y especificidad para el manejo y predicción del resultado de la enfermedad en los pacientes con COVID-19. No se obtuvieron los valores completos de los biomarcadores séricos en el grupo de los pacientes con alta médica, sin embargo, se pudo calcular la correlación del valor relativo de los linfocitos con los biomarcadores séricos dímero D, procalcitonina (PCT), ferritina y lactato deshidrogenasa (LDH). Se puede señalar, que la relación del valor hematológico en estudio no tuvo asociaciones estadísticas con los biomarcadores séricos; encontrando los siguientes valores: dímero D/linfocitos ( $r^2$ : -0,013), procalcitonina/linfocitos ( $r^2$ : 0,059), ferritina/linfocitos ( $r^2$ : -0,232) y lactato deshidrogenasa/linfocitos ( $r^2$ : -0,086). Bajo esta observación, se puede inferir que los biomarcadores a pesar de estar íntimamente relacionados al patrón inflamatorio de la infección por COVID-19, no están relacionados con el valor relativo de los linfocitos. Desde

el punto de vista clínico para el manejo de los pacientes, se necesita la obtención de valores hematológicos y de biomarcadores séricos por separado, ya que no hay caracterización direccional en la muestra evaluada por este estudio.

Al analizar la correlación del valor relativo de los linfocitos con las variables demográficas y las variables clínicas la mayoría de las asociaciones estadísticas fueron muy bajas y en su gran mayoría negativas, siendo un reflejo de que cuando la mayoría de las variables tendía a incrementarse en la escala cuantitativa o valor agrupado, el valor relativo de los linfocitos disminuía, es lo que tradicionalmente se denomina asociaciones inversamente proporcionales. Los valores que mejor se dispersaron para compensar esta inversión proporcional fueron el resultado final de la enfermedad ( $r^2$ : -0,333) y la forma de presentación clínica en el grupo de pacientes con alta médica, interpretándose que a medida que aumenta el grado de la presentación clínica de la enfermedad, disminuye el valor relativo de los linfocitos, esto con un valor de  $r^2$ : -0,290 (Tabla 3).

**Tabla 3.** Valores de correlación del valor relativo de los linfocitos con las variables sociodemográficas y clínicas de ingreso y hospitalización

Sociodemográficas		Clínicas – ingreso		Clínicas - hospitalización	
AM	DF	AM	DF	AM	DF
	Edad		Presentación		Días de hospitalización
-0,125	-0,066	-0,290	-0,125	-0,036	0,069
	Procedencia		Saturación de oxígeno		Comorbilidades
-0,018	-0,054	0,254	0,045	0,152	0,145
			Días del pródromo		
			0,085		0,049
			Linfocitos/resultado final de la enfermedad		
			$R^2$ : -0,333 $p=0,000^{***}$		

AM: alta médica; DF: desenlace fatal. \*\*\* significancia estadística.

Es bien sabido que los fármacos prescritos durante la enfermedad tienen una influencia directa sobre las poblaciones celulares sanguíneas; sobre todo en el caso de los corticoesteroides, los cuales tienen como fin regular la tormenta de citocinas que está mediada por la respuesta del sistema inmunitario durante la infección. Se estimó que la prescripción de medicamentos fue diferente según la presentación de la enfermedad (antibióticos  $F=1,49$ ; antivirales  $F=3,27$ ; biológicos  $F=0,09$  y esteroides  $=0,21$ ) y el resultado de la enfermedad (antibióticos  $F=20,17$ ; antivirales  $F=0,48$ ; biológicos  $F=12,30$  y esteroides  $=6,23$ ) (Figura 4). Este reporte sugiere que el uso de antivirales y corticoesteroides no tuvo influencia en la presentación y el resultado final de la enfermedad, mientras que el uso de antibióticos y biológicos si produjeron varianza en ambas. Aunque la influencia de los fármacos sobre el valor relativo de los linfocitos se observó según el uso de antibióticos y antivirales; cuyos valores  $r^2$  fueron: -0,250 y -0,213 respectivamente.

Finalmente, después de analizar las diferencias significativas entre los valores hematológicos de los grupos de estudio, se buscó determinar la factibilidad de los

componentes del hemograma para predecir el riesgo del deceso. Tomando en consideración que la curva de las características operativas del receptor (COR) constituye un método estadístico para determinar la exactitud diagnóstica de un valor obtenido, se analizaron en una misma curva COR todos los valores de los hemogramas de los pacientes, siguiendo las observaciones previas de tendencia y asociación. Se estudiaron todas las áreas bajo la curva (ABC) y se observó que solo 2 poblaciones celulares mostraron un mayor rendimiento para predecir el resultado de la enfermedad; siendo estos los linfocitos (ABC: 0,704) y las plaquetas (ABC: 0,592). A pesar de las diferencias estadísticamente significativas que se observaron en el valor de los neutrófilos y el índice neutrófilos/linfocito, el valor del ABC no fue significativo como en el caso de las plaquetas. Las ABC del resto de los componentes fueron: leucocitos (ABC: 0,377), neutrófilos (ABC: 0,314) e índice neutrófilo/linfocito (ABC: 0,278). De esta forma se puede inferir que el valor relativo obtenido de los linfocitos se puede usar a nivel clínico para monitorear y predecir el riesgo de mortalidad en pacientes con mal pronóstico (Figura 5).

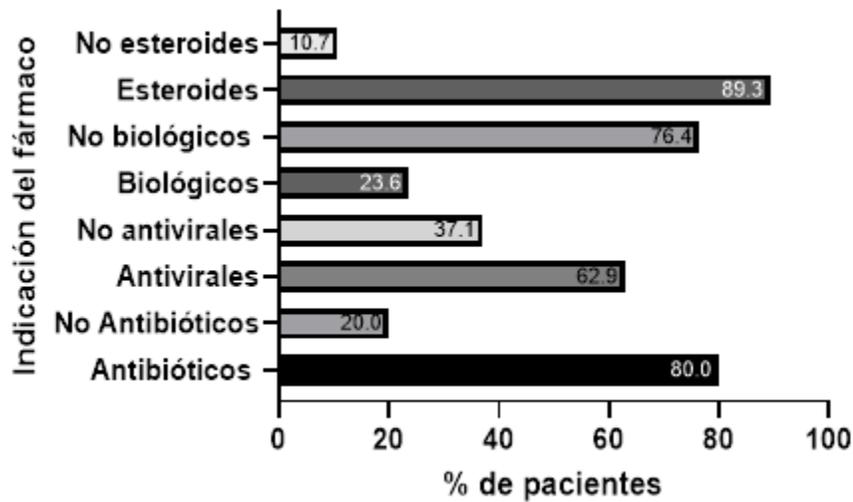


Figura 4. Frecuencia de distribución de los fármacos empleados en los pacientes con COVID-19.

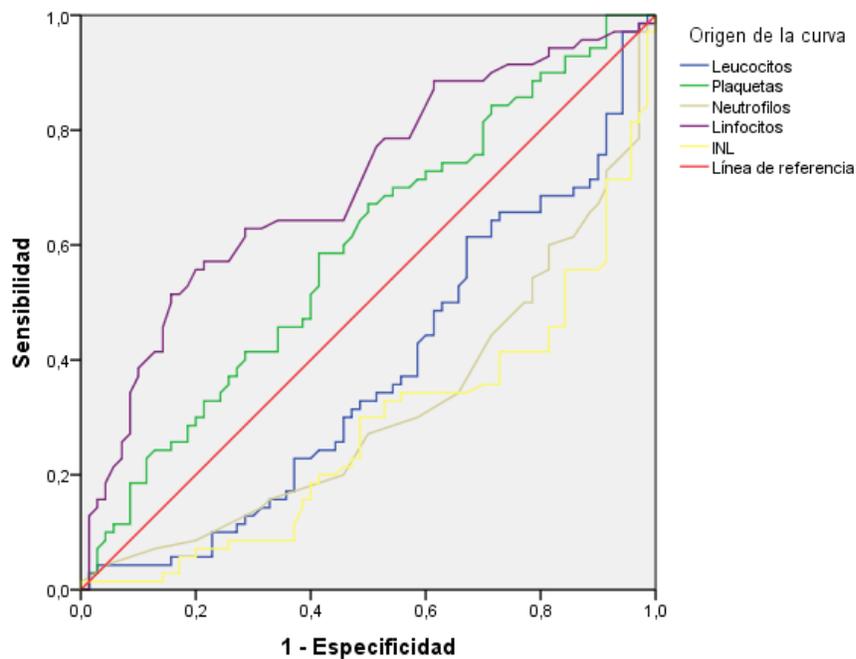


Figura 5. Curvas de las características operativas del receptor (COR) de los linajes celulares para predicción del resultado final de la infección COVID-19

### Discusión

Luego de haber transcurrido más de dos años desde la aparición del SARS-CoV-2; las características clínicas del COVID-19 continuamente se han documentado, aunque tienen un rango de presentación diferente asociada a la variabilidad genética del virus y las cepas circulantes de acuerdo con la localización geográfica.

El presente estudio evaluó un grupo de pacientes categorizados por el resultado de la enfermedad; siendo estos el alta médica y el desenlace fatal. Se analizaron variables sociodemográficas, clínicas y biomarcadores hematológicos y séricos, junto al tratamiento que pudiera influir sobre los niveles séricos celulares. Inicialmente, se estudiaron las variables sociodemográficas, como la edad. Como es bien sabido, el COVID-19 afecta primordialmente a las personas mayores, observándose que la afección abarca en la misma magnitud a los

adultos de edad media y adultos mayores. En este orden de ideas, los adultos mayores de 65 años representan el 80% de las hospitalizaciones y tienen un riesgo 23 veces mayor de muerte que los menores de 65 años. En la clínica, los pacientes con COVID-19 se presentan con mayor frecuencia con fiebre, tos y disnea, y desde allí la enfermedad puede progresar a síndrome de dificultad respiratoria aguda, consolidación pulmonar, síndrome de liberación de citocinas, endotelitis, coagulopatía, insuficiencia orgánica múltiple y muerte. Sin embargo, en humanos, la edad se correlaciona con niveles circulantes basales más altos de citocinas proinflamatorias, incluidas IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$  y RCP, lo que podría explicar por qué las últimas etapas de la vida son las más afectadas (19). Autores como Deng han reportado que los promedios de edad en diversos estudios circundan por los 69 años (20), mientras que Chen reporta un promedio de edad de 55 años (21).

Se ha descrito una disminución en el recuento de linfocitos T el cual se ha propuesto como indicador clínico y predictor de la gravedad de COVID-19. Alharbi y col. (22) señalaron que en pacientes con COVID-19, especialmente en aquellos con enfermedad grave, existían niveles elevados de IL-2 o IL-2R. Dado el papel de apoyo de la IL-2 en la expansión y diferenciación de las células T, los autores muestran que la linfopenia, particularmente en casos graves de COVID-19, podría atribuirse a la diferenciación no funcional y disfuncional de las células T CD4+ y CD8+ como resultado de la baja inmuno- expresión de moléculas en células T vírgenes (22).

Por otro lado, Liu (23) y Shahbaz (24) en su estudio encontraron valores sociodemográficos diferentes a las encontradas en el estudio, con predominio del género femenino. Liu (23) reporta que la edad media de los pacientes fue de  $48,7 \pm 13,9$  años; superior a la encontrada en esta investigación. Las edades del grupo de pacientes graves fueron de  $59,7 \pm 10,1$  años. La duración de la hospitalización fue de  $12,6 \pm 6,7$  días. El 35% de los pacientes en ambos grupos tenía enfermedades crónicas subyacentes, como diabetes, hipertensión, adenoma hipofisario, enfermedad de la tiroides y enfermedad tumoral.

Por su parte, los datos sociodemográficos y clínicos del estudio de Liao y col. (25) se asemejan más al modelo de estudio y los resultados encontrados en esta investigación. Los pacientes con enfermedad grave y crítica eran mayores que aquellos con enfermedad moderada. Los hombres tenían una enfermedad más grave que las mujeres; y el 48% de los pacientes tenía comorbilidades, siendo la hipertensión la más común, seguida de la diabetes, la enfermedad coronaria y el carcinoma. En el estudio de Liao y col. (25) de los 86 pacientes con enfermedad crítica, 19 (22%) pacientes recibieron oxigenoterapia con cánula nasal de alto flujo, 31 (36%) recibieron ventilación mecánica no invasiva y 47 (55%) recibieron ventilación mecánica invasiva. 32 (37%) pacientes recibieron vasopresores y cinco (6%) pacientes recibieron terapia de reemplazo renal.

Según los datos referenciales de la Unidad de Hematología del IAHULA, los pacientes evaluados indistintamente del grupo de estudio, todos tenían linfopenia. El valor obtenido para este trabajo permitió realizar correlaciones, más no categorización como se observó en el trabajo de Lee y col. (26). Este último autor, al igual que en este estudio, encontró linfopenia al ingreso: el 2,7% ( $n = 110$ ) de linfopenia grave y el 16,7% ( $n = 676$ ) de linfopenia leve a moderada. Eventualmente, las tasas de linfopenia que se registraron en China oscilaban entre el 26 y el 80%. Por su parte, Lee y col. (26) asoció la mortalidad en COVID-19 con un mayor grado de linfopenia, y a su vez con la gravedad de la enfermedad, aunque de forma independiente con los grados de linfopenia (linfopenia grave  $< 500 \text{ mm}^3$ ; linfopenia moderada  $\geq 500 - < 1000 \text{ mm}^3$ ; sin linfopenia  $\geq 100 \text{ mm}^3$ ).

Se realizó un estudio en 2022 mediante análisis de citometría de flujo en muestras de sangre periférica con el fin de evidenciar el perfil de inmunidad celular. Los datos mostraron una reducción significativa en los niveles de células T CD3+, CD4+ y CD8+ y CD45+ células en los grupos de medicación moderada y baja, lo que sugiere linfopenia en los pacientes COVID-19 (27).

De igual modo, en el reporte de Shahbaz (24) los pacientes tenían leucocitosis y una cuenta reducida de linfocitos antes de la admisión. No hubo diferencia estadística en la prevalencia de linfopenia entre los dos grupos antes de la admisión (prueba de  $\chi^2$ ,  $p = 0,328$ ). Cuando el autor analizó el grado de linfopenia, utilizando recuento absoluto de linfocitos demostró que no había diferencias significativas en el número absoluto de linfocitos al ingreso entre los dos grupos de estudio ( $p = 0,258$ ). Por otro lado, el análisis de regresión binomial mostró que el recuento absoluto de linfocitos en el momento del ingreso fue un predictor independiente de mortalidad ( $p < 0,05$ ) incluso cuando se ajustó por edad. Esta relación no fue evidente en el grupo COVID-19 ( $p = 0,661$ ) ya que la mortalidad fue sólo del 10,5%. Además, los hallazgos del estudio de Shahbaz (24) parecen similares a los encontrados, donde aquellos que no sobrevivieron tenían un grado marcado de linfopenia en comparación con los que sobrevivieron. Esto demuestra el valor pronóstico de la linfopenia en el momento del ingreso, que puede ser útil para adaptar una respuesta rápida para intervenciones tempranas en pacientes con enfermedad COVID-19. Mientras que en el reporte de Liu y col. (23) el 40,8% tenían linfopenia y estaban en la categoría grave o crítica, que fue significativamente mayor que los pacientes sin linfopenia. Se observó una mayor incidencia de linfopenia con enfermedades más graves. Así mismo, la mediana de la cuenta de linfocitos de los casos generales fue significativamente mayor que la de los casos graves. Similar a este estudio, Liao y col. (28) publicó en su corte de pacientes episodios trombóticos y hemorrágicos como complicaciones frecuentes en los no supervivientes. Un resultado de muerte se asoció con trombocitopenia, linfopenia, aumento de la proporción de neutrófilos a linfocitos y aumento del dímero D; siendo la elevación del INL, el evento semejante a este estudio, al igual que el de la trombocitopenia y la linfopenia.

En este mismo orden de ideas, el estudio de Kazancioglu y col. (29) emitió comportamiento similar a los valores de nuestro estudio; donde los pacientes con COVID-19 se clasificaron en grupos no graves (n = 85) y graves (n = 35). El grupo grave tenía una mediana de edad más avanzada en comparación con el grupo no grave ( $p < 0,001$ ). Se encontró que el valor de corte óptimo de la edad era  $>48$  años. La presencia de hipertensión, enfermedad arterial coronaria y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) fue significativamente más común en el grupo grave ( $p = 0,003, 0,022, 0,036$ , respectivamente). En el grupo grave se encontraron más leucocitos, neutrófilos, AST, LDH, creatinina quinasa (CK), PT, INR, dímero D, PCR, interleucina-6 (IL-6), ferritina, RNL y RPL, y niveles más bajos de linfocitos al momento de la admisión.

Un estudio retrospectivo que incluyó 4485 casos sugiere que la linfopenia se ha convertido en un marcador de riesgo bien reconocido de la gravedad de COVID-19 (30-33). La linfopenia se asocia con una mayor prevalencia de los factores de riesgo conocidos de COVID-19, como la edad avanzada, el sexo masculino, la hipertensión, la EPOC, la enfermedad renal crónica, la enfermedad coronaria y la obesidad. Esta observación se documentó, mostrando un perfil de comorbilidad más alto en la población incluida en el estudio. Los datos encontrados, se asemejan a nuestros hallazgos (30).

De modo general, se puede mencionar que la linfopenia como evento dentro del hemograma tiene un impacto convincente sobre los resultados adversos de supervivencia incluso en cada grupo de estudio. Teniendo en cuenta el sencillo procedimiento que implica el recuento sanguíneo completo y la rentabilidad, se propone determinar la linfopenia como una herramienta de pronóstico para predecir la gravedad y el mal pronóstico del COVID-19 en su manejo clínico. Es por ello, que la indicación de calcular el valor absoluto de los linfocitos podría ser un marcador hematológico útil por considerar para la asignación de recursos médicos adaptados al riesgo en este período donde los cambios de los patrones clínicos son cambiantes debido a la divergencia de las distintas cepas.

### Conflicto de Relaciones y Actividades

Los autores declaran que la investigación se realizó en ausencia de relaciones comerciales o financieras que pudieran interpretarse como un posible conflicto de relaciones y actividades.

### Financiamiento

Esta investigación no recibió financiamiento de fondos públicos o privados, la misma fue autofinanciada por los autores.

### Referencias Bibliográficas

1. Velardi E, Tsai JJ, van den Brink MRM. T cell regeneration after immunological injury. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2021;21(5):277-91. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00457-z> DOI: [10.1038/s41577-020-00457-z](https://doi.org/10.1038/s41577-020-00457-z) PMID [33097917](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33097917/) PMCID [PMC7583557](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7583557/)
2. Bellelli V, D'Ettore G, Celani L, Borrazzo C, Ceccarelli G, Venditti M. Clinical significance of lymphocytopenia in patients hospitalized with pneumonia caused by influenza virus. *Crit Care* [Internet]. 2019;23(1):330. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2608-1> DOI: [10.1186/s13054-019-2608-1](https://doi.org/10.1186/s13054-019-2608-1) PMID [31665060](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31665060/) PMCID [PMC6819578](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6819578/)
3. Shah SMA, Rasheed T, Rizwan K, Bilal M, Iqbal HMN, Rasool N, et al. Risk management strategies and therapeutic modalities to tackle COVID-19/SARS-CoV-2. *J Infect Public Health* [Internet]. 2021;14(3):331-46. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876034120307796> DOI: [10.1016/j.jiph.2020.12.023](https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.12.023) PMID [33618278](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33618278/) PMCID [PMC7837232](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7837232/)
4. Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. *Trop Med Int Heal* [Internet]. 2020;25(3):278-80. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/tmi.13383> DOI: [10.1111/tmi.13383](https://doi.org/10.1111/tmi.13383) PMID [32052514](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32052514/) PMCID [PMC7169770](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7169770/)
5. Stuart W, B. FM. COVID-19: Knowns, Unknowns, and Questions. *mSphere* [Internet]. 2020;5(2):e00203-20. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/mSphere.00203-20> DOI: [10.1128/mSphere.00203-20](https://doi.org/10.1128/mSphere.00203-20) PMID [32188753](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32188753/) PMCID [PMC7082143](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7082143/)
6. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong J-C, Turner AJ, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System. *Circ Res* [Internet]. 2020;126(10):1456-74. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317015> DOI: [10.1161/CIRCRESAHA.120.317015](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317015) PMID [32264791](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32264791/) PMCID [PMC7188049](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7188049/)
7. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang Y-Q, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther* [Internet]. 2020;5(1):33. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0148-4> DOI: [10.1038/s41392-020-0148-4](https://doi.org/10.1038/s41392-020-0148-4) PMID [32296069](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32296069/) PMCID [PMC7100419](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7100419/)
8. Sathler PC. Hemostatic abnormalities in covid-19: A guided review. *An Acad Bras Cienc*. 2020;92(4):1-16. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/aabc/a/x7xp6VMbvrNnHpJxrXZQtkw/?lang=en> DOI: [10.1590/0001-37652020200834](https://doi.org/10.1590/0001-37652020200834) PMID [32844987](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32844987/)

9. Tavakolpour S, Rakhshandehroo T, Wei EX, Rashidian M. Lymphopenia during the COVID-19 infection: What it shows and what can be learned. *Immunol Lett* [Internet]. 2020;225:31-2. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165247820303382> DOI: [10.1016/j.imlet.2020.06.013](https://doi.org/10.1016/j.imlet.2020.06.013) PMID [32569607](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32569607/) PMCID [PMC7305732](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7305732/)
10. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2020;20(6):363-74. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8> DOI: [10.1038/s41577-020-0311-8](https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8) PMID [32346093](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32346093/) PMCID [PMC7187672](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7187672/)
11. Fathi N, Rezaei N. Lymphopenia in COVID-19: Therapeutic opportunities. *Cell Biol Int* [Internet]. 2020;44(9):1792-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cbin.11403> DOI: [10.1002/cbin.11403](https://doi.org/10.1002/cbin.11403) PMID [32458561](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32458561/) PMCID [PMC7283672](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7283672/)
12. Laterre PF, François B, Collienne C, Hantson P, Jeannet R, Remy KE, et al. Association of Interleukin 7 Immunotherapy With Lymphocyte Counts Among Patients With Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Netw Open* [Internet]. 2020;3(7):e2016485-e2016485. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.16485> DOI: [10.1001/jamanetworkopen.2020.16485](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.16485) PMID [32697322](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32697322/) PMCID [PMC7376391](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7376391/)
13. Rahi MS, Jindal V, Reyes S-P, Gunasekaran K, Gupta R, Jaiyesimi I. Hematologic disorders associated with COVID-19: a review. *Ann Hematol* [Internet]. 2021;100(2):309-20. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04366-y> DOI: [10.1007/s00277-020-04366-y](https://doi.org/10.1007/s00277-020-04366-y) PMID [33415422](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33415422/) PMCID [PMC7789889](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7789889/)
14. Ouyang Y, Yin J, Wang W, Shi H, Shi Y, Xu B, et al. Downregulated Gene Expression Spectrum and Immune Responses Changed During the Disease Progression in Patients With COVID-19. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020;71(16):2052-60. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa462> DOI: [10.1093/cid/ciaa462](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa462) PMID [32307550](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32307550/) PMCID [PMC7188184](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7188184/)
15. Huang G, Kovalic AJ, Graber CJ. Prognostic value of leukocytosis and lymphopenia for coronavirus disease severity. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(8):1839-41. Disponible en: [https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/26/8/20-1160\\_article](https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/26/8/20-1160_article) DOI: [10.3201/eid2608.201160](https://doi.org/10.3201/eid2608.201160) PMID [32384045](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32384045/) PMCID [PMC7392413](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7392413/)
16. Frater JL, Zini G, D'Onofrio G, Rogers HJ. COVID-19 and the clinical hematology laboratory. *Int J Lab Hematol* [Internet]. 2020;42(S1):11-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/ijlh.13229> DOI: [10.1111/ijlh.13229](https://doi.org/10.1111/ijlh.13229) PMID [32311826](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32311826/) PMCID [PMC7264622](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7264622/)
17. Yang L, Liu S, Liu J, Zhang Z, Wan X, Huang B, et al. COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics. *Signal Transduct Target Ther* [Internet]. 2020;5(1):128. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00243-2> DOI: [10.1038/s41392-020-00243-2](https://doi.org/10.1038/s41392-020-00243-2) PMID [32712629](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32712629/) PMCID [PMC7381863](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7381863/)
18. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA* [Internet]. 2013;310(20):2191-4. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053> DOI: [10.1001/jama.2013.281053](https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053) PMID [24141714](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24141714/)
19. Amber L. Mueller, Maeve S.McNamara, David A. Sinclair. Why does COVID-19 disproportionately affect older people? *Aging*. 2020;12(10):9959-81. Disponible en: <https://www.aging-us.com/article/103344/text> DOI: [10.18632/aging.103344](https://doi.org/10.18632/aging.103344) PMID [32470948](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32470948/) PMCID [PMC7288963](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7288963/)
20. Deng Y, Liu W, Liu K, Fang Y-Y, Shang J, Zhou L, et al. Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 in Wuhan, China: a retrospective study. *Chin Med J (Engl)* [Internet]. 2020;133(11). Disponible en: [https://journals.lww.com/cmj/Fulltext/2020/06050/Clinical\\_characteristics\\_of\\_fatal\\_and\\_recovered.1.aspx](https://journals.lww.com/cmj/Fulltext/2020/06050/Clinical_characteristics_of_fatal_and_recovered.1.aspx) DOI: [10.1097/cm9.0000000000000824](https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000000824) PMID [32209890](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32209890/) PMCID [PMC7289311](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7289311/)
21. 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. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10223):507-13. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30211-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30211-7/fulltext) DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7) PMID [32007143](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32007143/) PMCID [PMC7135076](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7135076/)
22. Alharbi KS, Singh Y, Prasad Agrawal G, Altowayan WM, Almalki WH, Sharma A, et al. Synergism of CD28 Immune Molecule in Late Immunosuppressive Phase of COVID-19: Effectiveness in Vaccinated Individuals [published online ahead of print, 2022 Feb 25]. *Altern Ther Health Med*. 2022; PMID [35212647](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35212647/)
23. Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *eBioMedicine* [Internet]. 2020;55. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102763> DOI: [10.1016/j.ebiom.2020.102763](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102763) PMID [32361250](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32361250/) PMCID [PMC7165294](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7165294/)
24. Clinical significance of lymphopenia in Covid-19 [Internet]. Disponible en: <https://www.gmjournals.co.uk/clinical-significance-of-lymphopenia-in-older-patients-with-covid-19>. 2020
25. 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* [Internet]. 2020;7(9):e671-8. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30217-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30217-9) DOI: [10.1016/S2352-3026\(20\)30217-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30217-9) PMID [32659214](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32659214/) PMCID [PMC7351397](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7351397/)
26. Lee J, Park SS, Kim TY, Lee DG, Kim DW. Lymphopenia as a biological predictor of outcomes in COVID-19 patients: A nationwide cohort study. *Cancers (Basel)*. 2021;13(3):1-15. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/3/471> DOI: [10.3390/cancers13030471](https://doi.org/10.3390/cancers13030471) PMID [33530509](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33530509/) PMCID [PMC7865511](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7865511/)
27. Waleed A, Ahod A-A, Basma A, Alaa K, Saad A, Mohammed A, et al. Evaluation of the Levels of Peripheral CD3+, CD4+, and CD8+ T Cells and IgG and IgM Antibodies in COVID-19 Patients at Different Stages of Infection. *Microbiol Spectr* [Internet]. 2022;10(1):e00845-21. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/spectrum.00845-21> DOI: [10.1128/spectrum.00845-21](https://doi.org/10.1128/spectrum.00845-21) PMID [35196808](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35196808/) PMCID [PMC8865559](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC8865559/)
28. Liu J, Li H, Luo M, Liu J, Wu L, Lin X, et al. Lymphopenia predicted illness severity and recovery in patients with COVID-19: A single-center, retrospective study. *PLoS One* [Internet]. 2020;15(11):e0241659. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241659> DOI: [10.1371/journal.pone.0241659](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241659) PMID [33206680](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33206680/) PMCID [PMC7673513](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7673513/)
29. Kazancioglu S, Bastug A, Ozbay BO, Kemirtlek N, Bodur H. The Role of Hematological Parameters in Patients with Coronavirus Disease 2019 and Influenza Virus Infection. *Epidemiol Infect* [Internet]. 2020;148. Disponible en: <https://www.cambridge.org/core/journals/epidemiology-and-infection/article/role-of-hematological-parameters-in-patients-with-covid19-and-influenza-virus-infection/44070660660750E86F5FD0166F72BA3C> DOI: [10.1017/S095026882000271X](https://doi.org/10.1017/S095026882000271X) PMID [33148349](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33148349/) PMCID [PMC7683813](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7683813/)
30. Niu J, Sareli C, Mayer D, Visbal A, Sareli A. Lymphopenia as a Predictor for Adverse Clinical Outcomes in Hospitalized Patients with COVID-19: A Single Center Retrospective Study of 4485 Cases. *J Clin Med*. 2022;11(3). Disponible en: <https://www.mdpi.com/2077-0383/11/3/700> DOI: [10.3390/jcm11030700](https://doi.org/10.3390/jcm11030700) PMID [35160150](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35160150/) PMCID [PMC8837002](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC8837002/)
31. Huang I, Pranata R. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care* [Internet]. 2020;8(1):36. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40560-020-00453-4> DOI: [10.1186/s40560-020-00453-4](https://doi.org/10.1186/s40560-020-00453-4) PMID [32483488](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32483488/) PMCID [PMC7245646](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7245646/)
32. Illg Z, Muller G, Mueller M, Nippert J, Allen B. Analysis of absolute lymphocyte count in patients with COVID-19. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2021;46:16-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S073567521001625> DOI: [10.1016/j.ajem.2021.02.054](https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.02.054) PMID [33706251](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33706251/) PMCID [PMC7923864](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7923864/)
33. Henry B, Cheruiyot I, Vikse J, Mutua V, Kipkorir V, Benoit J, et al. Lymphopenia and neutrophilia at admission predicts severity and mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis. *Acta Biomed Atenei Parm* [Internet]. 2020;91(3):e2020008. Disponible en: <https://www.matfioli1885journals.com/index.php/actabiomedica/article/view/10217> DOI: [10.23750/abm.v91i3.10217](https://doi.org/10.23750/abm.v91i3.10217) PMID [32921706](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32921706/) PMCID [PMC7716963](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7716963/)

**Autores:**

Zavala-Yamarte Alejandra Yolimar. <https://orcid.org/0000-0001-9305-8284>. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Servicio de Hematología. Mérida-Mérida. Venezuela. E-mail: [alejandrazavala1@hotmail.com](mailto:alejandrazavala1@hotmail.com)

Donoso-Martel Nallath Cecilia. <https://orcid.org/0000-0001-9690-5100>. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Servicio de Hematología. Mérida-Mérida. Venezuela. E-mail: [nallathdonoso16@gmail.com](mailto:nallathdonoso16@gmail.com)

Franco-Yamarte Alexandra Betzabeth. <https://orcid.org/0000-0001-7436-4585>. Centro Clínico Docente La Trinidad. Caracas-Distrito Federal. Venezuela. E-mail: [alexabf876@gmail.com](mailto:alexabf876@gmail.com)

Contreras Mike. <https://orcid.org/0000-0001-9899-5306>. Universidade Federal de Goiás. Campus Colemar Natal e Silva. Goiânia-Goiás. Brasil. Instituto de Patologia Tropical y Saúde Pública, área de Imunologia. E-mail: [mkcntrs@gmail.com](mailto:mkcntrs@gmail.com)

**Correspondencia:** Carrero Yenddy. <https://orcid.org/0000-0003-4050-4468>. Universidad Técnica de Ambato. Facultad de Ciencias de la Salud. Carrera de Medicina. Ambato-Tungurahua. Ecuador. Dirección postal: Campus Ingahurco, Avenida Colombia y Chile. Ambato-Tungurahua. Ecuador. Código Postal: 180150. Teléfono: +593987648890. E-mail: [yenddycarrero@yahoo.es](mailto:yenddycarrero@yahoo.es)

Villaparedes-Moreno Yohana Francis. <https://orcid.org/0000-0002-3674-455X>. Hospital Universitario Dr. Victorino Santaella Ruiz. Servicio de Hematología. Los Teques-Miranda. Venezuela. E-mail: [dra.villaparedes@gmail.com](mailto:dra.villaparedes@gmail.com)

Balza Novoa, Rolfi Rafael. <https://orcid.org/0000-0001-9205-7220>. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Servicio de Hematología. Mérida-Mérida. Venezuela. E-mail: [rbalza@hotmail.com](mailto:rbalza@hotmail.com)

**Contribución de los Autores:**

**ZYAY, DMNC y FYAB:** investigación, validación, análisis formal. **CM:** investigación, validación, análisis formal, redacción- preparación del borrador original. **CY:** investigación, redacción-revisión y edición, redacción-revisión y edición. **VMYF:** redacción-revisión y edición, recursos. **BNRR:** curación de datos, validación, análisis formal.